

УДК: 616.43-092.4

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЁЗ

Рашимова А.Д., Дегтева Н.М., Мустафаева Г.М.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: nastasiarashimova@gmail.com

Рассматриваются патологические состояния эндокринных желез, таких как щитовидная (гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и др.) и поджелудочная (сахарный диабет), а также способы их моделирования на лабораторных животных с целью отслеживания симптомов заболевания, путей протекания и вариантов для медикаментозного лечения. Описаны основные биохимические и генетические взаимодействия в организме, вызывающие нарушение работы эндокринных желез. Выделены наиболее значимые экспериментальные данные для дальнейшего изучения патологии эндокринных желез. Сегодня среди наиболее надежных и легко воспроизводимых экспериментальных моделей патологий щитовидной железы широкое применение нашли химические модели. Приведены научные источники, раскрывающие вопросы разработки экспериментальных моделей сахарного диабета, а также нарушений, развивающихся при данном патофизиологическом состоянии со стороны различных функциональных систем организма. Дана характеристика различных экспериментальных моделей сахарного диабета на животных (хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая). Сделано заключение о том, что моделирование патологий эндокринных желёз является необходимой основой для доклинического изучения лекарственных препаратов, а применение разнообразных моделей дает возможность для обоснованной экстраполяции полученных экспериментальных данных на людей, страдающих этими заболеваниями.

Ключевые слова: моделирование, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, патология, модельный объект

MODELING OF PATHOLOGICAL CONDITIONS OF THE ENDOCRINE GLANDS

Rashimova A.D., Degteva N.M., Mustafaeva G.M.

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: nastasiarashimova@gmail.com

Pathological conditions of endocrine glands, such as thyroid (hyperthyroidism, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, etc.) and pancreatic (diabetes mellitus), as well as ways of modeling them on laboratory animals in order to track the symptoms of the disease, the course of the course and options for drug treatment, are considered. The main biochemical and genetic interactions in the body that cause disruption of the endocrine glands are described. The most significant experimental data for further study of the pathology of the endocrine glands are highlighted

Among the most reliable and easily reproducible experimental models of thyroid pathologies, chemical models are widely used today. There are presented scientific literary data revealing the development of

experimental models of diabetes mellitus, as well as disorders developing in this pathophysiological process by various functional systems of the organism. The characteristics of various experimental models of diabetes mellitus in animals (surgical, chemical, endocrine, immune and genetic) are given. It is concluded that modeling of endocrine gland pathologies is a necessary basis for preclinical study of drugs, and the use of various models makes it possible to reasonably extrapolate the experimental data obtained to people suffering from these diseases.

Keywords: modeling, hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, pathology, model object.

В последние десятилетия заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и др.) стали актуальной проблемой современного человека. Заболевания эндокринной системы требуют немедленного лечения с применением лекарственных препаратов. В связи с этим особый интерес вызывает поиск экспериментальных моделей патологий эндокринных желёз с целью изучения новых способов терапии и профилактики.

Эндокринные железы, или железы внутренней секреции, — железы, синтезирующие гормоны, которые выделяются в кровеносные или лимфатические капилляры.

К железам внутренней секреции относятся: гипоталамо-гипофизарная система, эпифиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники, поджелудочная железа (инкреторная часть — островки Лангерганса), семенники / яичники, тимус (вилочковая железа), плацента.

К числу самых распространенных эндокринных заболеваний щитовидной железы относят: гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, микседема.

Дисфункция ЩЖ полиэтиологична и может быть связана с аномалиями развития, генетической патологией, дефицитом Т-супрессоров, воспалительными процессами в ткани ЩЖ, врожденным дефектом ферментных систем, медикаментозной терапией и другими причинами.

Для моделирования экспериментального гипер-, гипотиреоза и других заболеваний ЩЖ широко применяют химические модели.

Исследователями А.С. Айвазовой и В.К. Колхиром (2009) разработана модель гипертиреоза у нелинейных крыс-самцов, полученная путем ежедневного перорального введения тиреотома в виде водной взвеси в еженедельно возрастающей дозе 2.5, 5, 10, 15, 20 мг/100 г в течение 6 недель. Развивается функциональный гипертиреоз с повышенным содержанием Т3, Т4.

Состояние тиреоидного статуса влияет на минеральный обмен — наибольшие изменения в содержании химических элементов наблюдались в организме крыс с гипертиреозом.

У крыс-самцов Wistar моделировали состояние гипертиреоза (L-тироксина в дозе 20 мг/100 г ежедневно в теч. 10–35 дн.) и экспериментальный гипотиреоз (мерказолила в дозе 1 мг/100 г ежедневно в теч. 15 дн. В организме животных с гипертиреозом выявлены более высокие значения Cr, Fe, Mn, Ni, Zn и Cd относительно гипотиреозных крыс.

При развитии гипотиреоза наблюдается: снижение в крови концентрации Т3, Т4; повышение уровня содержания тиреотропного гормона по механизму обратной связи; уменьшение массы щитовидной железы (ЩЖ).

Учеными РязГМУ предложен способ моделирования гипотиреоза путем однократного внутривенного введения тиамазола (мерказолила) в виде водно-крахмальной суспензии крысам в дозе 5–50 мг/кг в течение 21 дня.

На фоне мерказолилового гипотиреоза к концу введения препарата в дозах 5-50 мг/кг/сут снижается уровень Т3 и Т4 в плазме крови животных. После прекращения введения мерказолила наблюдается тенденция к спонтанной нормализации функции ЩЖ. Состояние гипотиреоза сохраняется и спустя 3 недели после отмены препарата.

Так, уровень Т3 в плазме остается сниженным к 21 дню после окончания введения мерказолила, а уровень Т4 к 7 дню после окончания введения мерказолила снижается, к 14 дню достигает нормы, к 21 дню наблюдается компенсаторное превышение.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — это воспаление щитовидной железы, которое возникает от разрушения ее клеток иммунной системой.

АИТ индуцируют введением тиреоидного антигена (1–1,5 мг/мл по общему белку) с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1 : 1 в дозе 0,1 мл подкожно у основания хвоста дважды с интервалом 14 суток.

При индукции выбранным способом АИТ в организме развивается дисрегуляторное состояние иммунной системы и ее составных компонентов, в частности разбалансировка регуляторных Т- и В-клеток, экспрессирующих фенотипические маркеры CD3, CD4, и CD8, а также формирование аутоантител к структурам ЩЖ. Ответом органа-мишени является нарушение его гормонпродуцирующей активности ЩЖ, что характерно для АИТ [3,4].

Сахарный диабет (СД) – этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений.

СД1 (ювенильный диабет, инсулинозависимый диабет) – заболевание, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией

β -клеток поджелудочной железы. В основе патогенетического лежит недостаточность выработки инсулина эндокринными β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, вызванное их разрушением под влиянием разных патогенных факторов.

СД2 (инсулиннезависимый диабет) – заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей. СД2 относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых обусловлено взаимодействием наследственных факторов и факторов внешней среды.

Согласно современным представлениям, в патогенезе СД2 ключевую роль играют два механизма: нарушение секреции инсулина β -клетками; повышенная периферическая резистентность к действию инсулина

К настоящему времени создано множество моделей экспериментального СД, основные из них – хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая [2].

В методике хирургической модели используется полное или частичное удаление поджелудочной железы (панкреатический СД).

Первый вариант хирургической модели СД был воспроизведен в 1889 г. О. Минковским и Ж. ван Мерингом, которые вызвали диабет у собак путем удаления поджелудочной железы и установили, что необходимым фактором для развития СД является недостаточность секреции инсулина. Ученые наблюдали у животных с СД глюкозурию в сочетании с полиурией, выраженный голод, потерю веса и астению. Уровень сахара в крови экспериментальных животных был повышен, отмечалась ацетоноурия, запас гликогена в органах практически исчезал.

В современной экспериментальной диабетологии широкое применение нашли химические модели СД, которые могут быть индуцированы химическими препаратами (аллоксан, стрептозотоцин, дитизон и др.), избирательно воздействующих на β -клетки островков Лангерганса.

Аллоксановый СД: аллоксан, способен избирательно уничтожать β -клетки, и накапливается в них посредством поглощения с помощью транспортера GLUT-2 глюкозы, вызывая окисление ДНК и белков за счет образования активных форм кислорода, что приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и в итоге к диабетогенному эффекту. У крыс с аллоксановым СД наблюдается гипергликемия, сопровождающаяся увеличением активности ферментов (АСТ, АЛТ), концентраций креатинина, билирубина, мочевины, потерей веса.

Стрептозотоциновый СД: стрептозотоцин, способен селективно проникать в β -клетки поджелудочной железы за счет переносчика GLUT-2. Механизм действия стрептозотоцина

обусловлен алкилирующей активностью его метильной группы, которая подавляет синтез ДНК, что приводит к гибели β -клеток, усиливающейся активацией свободнорадикального окисления. Развитие стрептозотоцинового диабета демонстрируется гипергликемией, ацетонурией, снижением веса и изменением шерстяного покрова животных (серая и тусклая шерсть), появлением многочисленных геморрагий и некротизированных участков на коже, конечностях и хвосте, а также сопровождается выраженной полидипсией и полиурией.

Дитизоновый СД («цинковый» диабет) развивается при введении животным дитизона (дифенилтиокарбазона) – вещества, связывающего цинк и, таким образом, нарушающего депонирование и секрецию инсулина. Гистохимическими методами показано, что цинк тесно функционирует с инсулином непосредственно в секреторных гранулах, образуя специфические нерастворимые комплексы депонированного гормона. Таким образом, дитизон блокирует цинк в панкреатических островках, что приводит к разрушению β -клеток.

Эндокринные модели СД основаны на действии контринсулярных гормонов.

Для создания эндокринной модели диабета применяется длительное введение гормонов аденогипофиза – соматотропного, адренокортикотропного гормонов, вызывающих гипофизарный диабет, и введение глюкокортикоидов, вызывающих стероидный диабет.

Моделирование этим путем осложняется тем, что, кроме гипофиза и надпочечников, многие железы внутренней секреции (щитовидная, поджелудочная железа) также влияют на углеводный обмен и могут содействовать развитию СД. Гипергликемическое действие соматотропного гормона оказывает стимулирующее влияние на инсулярные клетки поджелудочной железы, что приводит к истощению β -клеток.

В методе иммунной модели используется введение животным антител против инсулина (иммунный СД). Одной из причин СД1 является аутоиммунное нарушение, при котором организм вырабатывает антитела против собственного инсулина, а также против клеток островков Лангерганса. В результате возникает аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютной недостаточности инсулина в организме. Недостаток данного метода заключается в сложности получения необходимых антител по сравнению с химическими моделями, где получить вещества гораздо проще [1, 2, 6].

Значительное число эндокринных заболеваний носит наследственный характер.

Для скрининга и детального изучения антидиабетических препаратов применяют генетические экспериментальные модели СД, при создании которых используется выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой данной патологии.

В последние годы благодаря прогрессу в области генной инженерии получено большое количество животных с генетически детерминированным развитием СД.

У мышей линии NOD имеется генетическая предрасположенность к инсулинозависимому СД, определяемая мутациями некоторых генов HLA. NOD-мыши имеют полиморфизм в гене, который кодирует МНС II. В возрасте 4–5 недель у мышей развивается инсулит с последующим развитием субклинической деструкции β -клеток, сопровождающейся инфильтрацией лимфоцитов в область островка. Клинический диабет развивается на 12–30 неделе.

У мутантных мышей линии C57BL/KsJYLeprdb/+ развитие СД2 проходит в 3 стадии:

- стадия инсулинорезистентности (на 1–2 месяце со дня рождения), при которой наблюдается гипергликемия, гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса в поджелудочной железе;
- стадия выраженных изменений со стороны внутренних органов (на 3–4 месяце со дня рождения), которая характеризуется снижением количества функционирующих β -клеток в островках Лангерганса, ожирением и недостаточностью иммунной системы (гипоплазия лимфоидной ткани);
- стадия необратимых изменений внутренних органов (на 5–6 месяцах после рождения), когда происходит развитие кахексии, которая заканчивается гибелью животного.

Полученная линия мышей C57BL/KsJYLeprdb/+ может быть использована в качестве адекватной модели СД2 в эксперименте, включая отработку новых способов лечения и профилактики СД2, в том числе и методами клеточной терапии [2, 5].

Заключение:

На сегодняшний день, в связи с высокой социальной значимостью заболеваний эндокринной системы актуальным остается изучение экспериментальных моделей, которые позволяют выявить закономерности и особенности развития данных патологий и их осложнений, разработать способы лечения и профилактики, а также изучить механизмы действия новых лекарственных средств с целью направленного их применения.

В представленном обзоре рассмотрены основные модели экспериментального сахарного диабета. Наиболее распространенными являются химические модели сахарного диабета, создаваемые с помощью панкреотоксинов (аллоксана, стрептозотоцина). В последние годы благодаря прогрессу в области генной инженерии для скрининга и детального изучения антидиабетических препаратов применяют различные генетические экспериментальные модели СД, при создании которых используется выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой данной патологии.

На основании результатов многочисленных исследований можно сделать заключение о том, что в целях изучения патофизиологии, патоморфологии, фармакотерапии заболеваний

щитовидной железы в современных условиях широко используются химические модели гипо-, гипертиреоза и других заболеваний щитовидной железы. Подобные модели представляют собой наиболее простой, надежный и практичный способ индукции указанных патологий у экспериментальных животных.

Моделирование патологий эндокринных желёз является необходимой основой для доклинического изучения лекарственных препаратов, а применение разнообразных моделей дает возможность для обоснованной экстраполяции полученных экспериментальных данных на людей, страдающих этими заболеваниями.

Список литературы.

1. Гвазава И.Г., Роговая О.С., Борисов М.А., и др. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018. №1 (36). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-saharnogo-diabeta-1-tipa-i-eksperimentalnye-modeli-na-laboratornyh-gryzunah> (дата обращения: 05.01.2023).

2. Самокруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования // Астраханский медицинский журнал. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-osobennosti-eksperimentalnogo-modelirovaniya>. (дата обращения: 07.01.2023).

3. Сергалиева М.У., Абдулкадырова Э.И., Ясенявская А.Л. Экспериментальные модели патологий щитовидной железы // Астраханский медицинский журнал. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnye-modeli-patologiiy-schitovidnoy-zhelezy> (дата обращения: 06.01.2023).

4. Стадник Н.А., Боташева В.С. Морфология щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologiya-schitovidnoy-zhelezy-pri-eksperimentalnom-tireotoksikoze> (дата обращения: 10.01.2023).

5. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Искакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью // Наука и здравоохранение. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-saharnogo-diabeta-2-tipa-dlya-izucheniya-lekarstvennyh-sredstv-s-antidiabeticheskoy-aktivnostyu> (дата обращения: 10.01.2023).

6. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnye-modeli-saharnogo-diabeta-1-go-tipa> (дата обращения: 11.01.2023).