

нов, количественное и качественное изучение фенотипов в популяциях и других группах особей.

Цель фенетики – разработка вопросов микроэволюции, теоретической систематики и ряда других проблем, связанных с популяционным исследованием видов в природе [4].

Фенетика основана на популяционном анализе процессов развития (эпигенеза) и является своеобразным «популяционным окном» в онтогенез и морфогенез [5].

В одной из статей анализировалась фенетическая гетерогенность популяции лесных полёвок (лат. *Myodes*, или лат. *Clethrionomys*). Для изучения популяционного полиморфизма исследовали различные признаки строения жевательной поверхности коренных зубов с учетом левой и правой сторон.

Результаты показали, что фенотипическое разнообразие зависит от фаз и уровней формируемой численности и от фазы депрессии численности для поддержания разнообразия, микроэволюционного потенциала, биологических свойств и жизнеспособности популяций [6].

Список литературы

1. Mitchell S. Wind as a natural disturbance agent in forests: A synthesis // *Forestry*. 2012. Т. 86. Wind as a natural disturbance agent in forests. С. 147-157.
2. Мюллер Б.Л. М. *Myodes glareolus* (bank vole). URL: https://animaldiversity.org/accounts/Myodes_glareolus/ (дата обращения: 14.02.2023).
3. Евстигнеев О.И., Солонина О.В. Рыжая полевка и видовое разнообразие травяного покрова в широколиственных лесах // *Russian Journal of Ecosystem Ecology*, 2020. Т. 5. № 4. С. 1-18.
4. Введение в фенетику древесных растений (1). URL: <https://www.booksite.ru/fulltext/rusles/fonet/1.htm> (дата обращения: 14.02.2023).
5. Васильев А.Г. Фенетический анализ биоразнообразия на популяционном уровне, 1996.
6. Владимирович И.А. Фенетическая гетерогенность биотопических группировок континуальной популяции *Myodes (Clethrionomys) glareolus* на разных фазах динамики численности // *Вестник Псковского государственного университета*. Серия: Естественные и физико-математические науки. 2016. № 9. С. 14-20.
7. Демутация | это... Что такое Демутация? URL: <https://ecolog.academic.ru/359/%D0%94%D0%95%D0%9C%D0%A3%D0%A2%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%AF> (дата обращения: 14.02.2023).
8. Истомин А.В. Влияние ветровалов на динамику сообществ мелких млекопитающих в естественных лесах южной тайги // *Лесной вестник*. 2009. № 1. С. 196-201.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Муравьев Г.С., Колбик А.С.,
Краснобаева А.В., Шкарина Е.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет», Волгоград,
e-mail: mur201@bk.ru

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. На сегодняшний момент, за-

болевание часто встречается не только в странах с низким экономическим развитием, но и в индустриально развитых странах, где распространенность патологии достигает 10 – 15% [1].

Одной из основных проблем диагностики СД является длительность бессимптомного периода. В результате чего, СД выявляется уже на стадии тяжелых, необратимых поздних осложнений, которые могли бы быть успешно предотвращены при своевременном начале лечения. Однако значительная доля случаев СД протекает без очевидных клинических симптомов и остается нераспознанным в течение длительного времени.

Патогенез СД1

Сахарный диабет 1 типа вызван деструкцией бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Абсолютный дефицит инсулина приводит к гипергликемии и иным тяжелым метаболическим нарушениям. Отсутствие инсулина у пациента неминуемо приводит к диабетическому кетоацидозу. В основном, в литературе описываются случаи развития СД1 у детей, подростков и молодых людей, но в последнее время все чаще диагностируется и у людей старше 30 лет, такой тип диабета отнесли к медленно развивающемуся иммуноопосредованному СД1 у взрослых [2].

Классический вариант дебюта СД1 характеризуется острым началом с развитием полиурии, полидипсии, жажды. Отмечается значительное снижение массы тела. Состояние пациента быстро ухудшается, развивается ацетонурия. Отсутствие своевременного назначения инсулина может привести к развитию кетоацидотической комы, тяжелому состоянию больного.

Большая часть людей с СД1 при диагностике имеют доказательства иммуноопосредованного процесса – наличие антител к антигенам β-клеток: аутоантитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка – ZnT8. Имеется сильная ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB [3]. Однако следует подчеркнуть, что в данном случае наследуется не само заболевание, а особенности иммунной системы, способные, при определенных условиях, привести к запуску (триггированию) аутоиммунных реакций.

Моделирование сахарного диабета 1 типа

При изучении сахарного диабета в последние десятилетия были созданы многочисленные модели, которые включают в себя химические, хирургические, гормональные, вирус-индуцированные и генетические вмешательства. Несмотря на то, что подходы к методологии моделирования диабета известны достаточно давно,

экспериментальные методики различаются даже в рамках одной модели.

Хирургические модели

Хирургическое удаление поджелудочной железы является одним из наиболее надежных методов развития инсулинозависимого сахарного диабета 1 типа. Однако полезность этого метода ограничена у мелких животных из-за факторов стресса, связанных с операцией. Несмотря на это ограничение, на этой модели проводится большое количество исследований из-за простоты процедуры, а также доступной стоимости.

Генетические модели

Хотя данные о людях необходимы для изучения этиологии сахарного диабета 1 типа, спонтанные модели грызунов являются основными животными, используемыми в исследованиях диабета. Среди них выделяются мыши с диабетом без ожирения (NOD) и крысы Biobreeding (BB) (Biobreeding Laboratories, Онтарио, Канада). Эти спонтанные штаммы произошли от пула нормальных животных путем тщательного отбора особей, склонных к сахарному диабету 1 типа.

Мыши NOD являются наиболее предпочтительной моделью для изучения этиопатогенеза сахарного диабета 1 типа. У мышей NOD наблюдаются те же клинические симптомы диабета (гипергликемия, полиурия и полидипсия), что и у людей. Подобно людям, мыши NOD претерпевают субклиническую деструкцию бета-клеток до того, как проявляется явный диабет, и демонстрируют сходство на генетическом уровне.

BB-крысы (BioBreeding rats) получены от аутбредных крыс Wistar в 1974 г. в Канаде. Животные склонны к развитию таких симптомов заболевания, как потеря веса, полиурия, полидипсия, гипергликемия и инсулинопения, которые приводят к развитию тяжелого кетоацидоза и смерти. Клиническая картина проявляется в среднем на 12-й неделе жизни животного, часто во время полового созревания (8–16-я неделя). Заболеваемость среди крыс составляет более 90 %, причем она одинакова среди самцов и самок. Подобно мышам NOD, островки Лангерганса BB-крыс подвергаются иммунной атаке T-, B-лимфоцитами, макрофагами и естественными киллерами, что вызывает развитие инсулита [4].

Химические модели

Для создания модели диабета используют химические агенты, в результате действия которых происходит избирательное повреждение β -клеток поджелудочной железы и развивается картина сахарного диабета. Для индукции модели применяют несколько веществ, обладающих диабетогенной активностью, наиболее популярными из них: стрептозотозин и аллоксан.

Первоначально аллоксан использовали в качестве бета-цитотоксического агента для индукции симптомов диабета как у мышей, так и у крыс. У животных, получавших аллоксан, проявлялись классические симптомы диабета человека (гипергликемия, глюкозурия, полиурия, полидипсия и т. д.). Но использование аллоксана приводит к таким нежелательным факторам как почечная токсичность, а так же у мышей, получавших аллоксан, может наблюдаться спонтанное выздоровление от хронического диабетического состояния.

Стрептозотозин (СТЗ), другой бета-цитотоксический агент, был более специфичен в отношении разрушения бета-клеток. Это мощный алкилирующий агент, вызывающий разрыв дезоксирибонуклеиновой кислоты в бета-клетках. Дополнительным преимуществом STZ является то, что степень повреждения бета-клеток зависит от дозы, его используют для создания субклинических состояний диабета.

Вирус-индуцированный метод

Хорошо известно, что проникновение вирусных белков в биологическую систему может инициировать сигнальный каскад, который приводит к экспрессии некоторых генов цитокинов. Как только цитотоксический T-лимфоцит пролиферирует и дифференцируется в активированную эффекторную клетку, он может вызвать лизис инфицированной вирусом клетки. Синдром, подобный сахарному диабету 1 типа, можно индуцировать при BB-DR с помощью определенных вирусов, таких как вирус Коксаки В, вирус энцефаломиокардита и крысиный вирус Килхэма.

Модели с участием более крупных животных

Текущие правила безопасности лекарственных средств требуют, чтобы фармакокинетические и фармакодинамические свойства новых химических соединений были проверены как на грызунах, так и на лабораторных животных, не являющихся грызунами, до введения их человеку. Выбор животных крупнее грызунов – сложный вопрос, который учитывает ряд факторов, таких как физиологическое/метаболическое сходство, профиль заболевания, а также стоимость и доступность животных. Виды животных, которые в настоящее время используются в исследованиях сахарного диабета 1 типа, включают собак, приматов, свиней и мини-свиней.

Методы оценки динамики патологического процесса СД1 у лабораторных животных

Для выявления клинических, биохимических и гистологических признаков СД 1 типа у экспериментальных животных проводят исследования в динамике. Рассмотрим данные исследования на примере введения стрептозо-

тощина крысам. На протяжении всего периода развития СД1 у крыс исследуют количество глюкозы крови (считается, что можно говорить о стойком развитии СД1 у крыс при концентрации глюкозы более 150 ммоль/л) [5], гликированный гемоглобин (HbA1c не зависит от физических нагрузок, приема пищи или суточных колебаний глюкозы, по его концентрации можно судить о среднем содержании глюкозы в крови за последние 8–12 недель), массу тела, выраженность полиурии, полифагии, полидипсии, наличие трофических поражений.

Помимо этого изучают структурные нарушения в паренхиме внутренних органов морфологическими методами. Для этого животных, выведенных из исследования лишают еды на 12-часовой период, умерщвляют, извлекают поджелудочную железу, которую затем фиксируют в растворе Буэна. Состояние островков Лангерганса поджелудочной железы и их функциональную активность оценивают на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Тимус, селезенку и почки каждого животного фиксируют в 10% формалине, затем готовят парафиновые срезы и окрашивают гематоксилином и эозином для последующего выявления и оценки степени тяжести структурных нарушений в органах [6].

Вывод

Приведенные данные не отражают весь спектр разработанных на сегодняшний день моделей СД1. Количество моделей постоянно растет, но они недостаточно изучены. При этом следует учитывать, что каждая экспериментальная модель воссоздает лишь определенные звенья патогенеза СД1 и не имеет полного соответствия с развитием и течением этого заболевания у человека. Поэтому продолжаются работы по модификации имеющихся и созданию новых более совершенных моделей, наиболее полно отражающих изменения, присущие СД1 у человека.

Список литературы

1. Лебедев Т.Ю. Актуальные вопросы клиники и диагностики внутренних болезней. М.: Книга по Требованию, 2012. 3 с.
2. World Health Organization 2019 Classification of diabetes mellitus. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.12.2022).
3. Vito Lampasona, Daniela Liberati, Islet Autoantibodies. DOI: 10.1007/s11892-016-0738-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112957/> (дата обращения: 19.12.2022).
4. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа. DOI: 10.17816/JOWD682109-118.
5. Brian L Furman. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. DOI: 10.1002/cpz1.78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905609/> (дата обращения: 19.12.2022).
6. Каркищенко Н.Н. Создание биомодели сахарного диабета 1-го типа. URL: <http://www.scbmt.ru/mag/metodrek-model-sd1.pdf> (дата обращения: 19.12.2022).

СТРУКТУРА ГЕНОМА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСА СИНДБИС

Петрова М.И., Бузулуцкая Е.И., Шукшанцева Т.С., Рябоштан П.Ф.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: mashapetrovabl12@mail.ru

Многочисленные важные с медицинской точки зрения вирусы представляют собой альфа-вирусы, которые представляют собой РНК-содержащие вирусы, способные быстро адаптироваться к новым переносчикам и хозяевам благодаря высокой генетической пластичности и скорости мутаций, характерным для РНК-содержащих вирусов. Вирус Синдбиса принадлежит к роду Alphavirus семейства Togaviridae. Вирусы перед передачей позночным реплицируются в членистоногих переносчиках, таких как комары. Эти вирусы циркулируют среди диких животных и иногда вызывают крупные вспышки среди людей. Способность этих инфекционных агентов вызывать заболевания у человека связана с эпидемиологическими и экологическими факторами, генетикой хозяина, а также изменениями вирусной генетики.

Структура генома вируса Синдбис

Геном вируса Синдбис, как и других альфа-вирусов, представлен односпиральной РНК положительной полярности. Общая длина генома 11 730 нуклеотидов и включает 5'-концевую структуру кэпа и 3'-поли(А)-хвост. Геном кодирует две отдельные открытые рамки считывания, разделенные короткой некодирующей последовательностью. 5'- область геномной РНК кодирует четыре неструктурных белка (NSP1-NSP4), полимеразного комплекса, участвующего в транскрипции и репликации вирусной РНК, тогда как 3'-область, субгеномная 26S РНК, транслируется в структурные белки С, Е3, Е2, 6К и Е1. РНК представляет собой одну 42S цепь [1].

Особенности строения генома и способ формирования вирионов обеспечивают возможность использования Синдбис в качестве генных векторов для прикладных генно-инженерных разработок [2, 3].

Инфицирование и размножение вируса Синдбис на клеточном уровне

Жизненный цикл альфавируса начинается с прикрепления вируса к рецепторам на поверхности клетки-хозяина. После прикрепления вирус проникает в клетку посредством рецепторопосредованного эндоцитоза в ямках, покрытых кластрином, где низкий рН вызывает дестабилизацию гетеродимеров Е1-Е2. Впоследствии происходит тримеризация Е1 и экспонируются его слитые пептиды. Вирусная и эндосомальная мембраны сливаются, нуклеокапсидное ядро разбирается и высвобождается в цитоплазму