

УДК: 612.122.3-124

**ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ HbA<sub>1c</sub> В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Шотурсунова Мадина Абдужамилевна** – ассистент кафедры Нормальной и патологической физиологии, Ташкентская медицинская академия  
**Ахмедова Дилафруз Бахадировна** - доцент кафедры Нормальной и патологической физиологии, Ташкентская медицинская академия

**Цель исследования:** Настоящее исследование посвящено анализу метаболических и гормональных изменений, возникающих при развитии экспериментального аллоксан-индуцированного сахарного диабета у лабораторных животных.

**Материалы и методы.** Модель аллоксанового диабета, основанная на селективной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, позволила воспроизвести ключевые патофизиологические особенности диабета 1 типа. В ходе эксперимента были исследованы уровни глюкозы, инсулина, кортизола и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на различных сроках развития диабетического состояния.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующем нарушении углеводного обмена, выраженном гипергликемическом синдроме, гормональном дисбалансе и хронической активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Выявленные изменения подтверждают патогенетическую значимость модели и её применимость в доклинических исследованиях для оценки эффективности новых терапевтических подходов при диабете.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аллоксан,  $\beta$ -клетки, гипергликемия, инсулин, кортизол, HbA<sub>1c</sub>, гормональный статус, лабораторные животные, экспериментальная модель

**Annotatsiya.**

**Tadqiqot maqsadi:** alloksan bilan chaqirilgan eksperimental qandli diabet modeli asosida metabolik va gormonal o'zgarishlarni o'rganish.

**Materiallar va usullar.** Alloksan moddasining buyrak osti bezi  $\beta$ -hujayralarini selektiv tarzda zararlashi natijasida 1-tip diabetning asosiy patofiziologik xususiyatlari laboratoriya hayvonlarida muvaffaqiyatli modellashtirildi. Tadqiqot davomida qon zardobida glyukoza, insulin, kortizol va glikirovka qilingan gemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) darajalari har xil eksperimental bosqichlarda baholandi.

**Xulosa.** Olingan natijalar uglevod almashinuvining bosqichma-bosqich buzilishi, giperglikemiya sindromi, gormonal disbalans va gipotalamo-gipofizar-buyrak usti o'qi (GGBO) faolligining ortishini ko'rsatdi. Ushbu modelning patogenetik ahamiyati va diabetga qarshi yangi terapevtik yondashuvlarni baholashdagi qo'llanilishi tasdiqlandi.

**Kalit so'zlar:** 1-tip qandli diabet, alloksan,  $\beta$ -hujayralar, giperglikemiya, insulin, kortizol, HbA<sub>1c</sub>, gormonal holat, laboratoriya hayvonlari, eksperimental model.

**Purpose of the study:** This study focuses on the analysis of metabolic and hormonal changes in an alloxan-induced experimental model of diabetes mellitus in laboratory animals.

**Materials and methods:** The model, based on selective destruction of pancreatic  $\beta$ -cells by alloxan, effectively reproduces the key pathophysiological features of type 1 diabetes. During

*the experiment, serum levels of glucose, insulin, cortisol, and glycated hemoglobin (HbA1c) were assessed at various stages of diabetic progression. The results revealed progressive disturbances in carbohydrate metabolism, a pronounced hyperglycemic syndrome, hormonal imbalance, and sustained activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.*

**Conclusion.** *These findings underscore the pathogenic relevance of the model and its applicability for preclinical testing of novel therapeutic strategies for diabetes.*

**Keywords:** *type 1 diabetes mellitus, alloxan,  $\beta$ -cells, hyperglycemia, insulin, cortisol, HbA1c, hormonal status, laboratory animals, experimental model.*

**Введение.** Сахарный диабет (СД), представляет собой одну из наиболее распространённых и социально значимых хронических заболеваний, поражающих миллионы людей во всем мире [1]. Его ключевой особенностью является нарушение углеводного обмена, то есть способности организма эффективно использовать глюкозу – основной источник энергии для клеток [2]. Это нарушение возникает в результате дефицита инсулина, гормона, вырабатываемого  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, или вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности). В зависимости от причины, различают несколько типов диабета, наиболее распространёнными из которых являются диабет 1 типа (ранее известный как инсулинозависимый) и диабет 2 типа (ранее известный как инсулинонезависимый) [3-5]. Диабет 1 типа обычно развивается в детском или подростковом возрасте и характеризуется аутоиммунной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютной нехватке инсулина. Диабет 2 типа, напротив, часто связан с избыточным весом, малоподвижным образом жизни и генетической предрасположенностью, и характеризуется либо недостаточной выработкой инсулина, либо снижением его эффективности [6].

В научных исследованиях, направленных на изучение механизмов развития диабета и разработку новых методов лечения, часто используются модели экспериментального диабета на лабораторных животных. Среди них особую популярность приобрела модель аллоксанового диабета, которая позволяет имитировать диабет 1 типа [7]. Аллоксан – это химическое соединение, которое при введении животным вызывает селективную деструкцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, то есть разрушает клетки, ответственные за выработку инсулина. Этот процесс приводит к быстрому развитию симптомов, характерных для диабета 1 типа, таких как полидипсия (повышенная жажда), полиурия (увеличенное мочеиспускание) и полифагия (повышенный аппетит), несмотря на высокий уровень глюкозы в крови. Механизм действия аллоксана связан с образованием свободных радикалов, которые повреждают  $\beta$ -клетки, вызывая их апоптоз (программируемую клеточную смерть) [8, 9]. Важно отметить, что создание модели аллоксанового диабета требует строгого соблюдения протоколов и контроля за состоянием животных, поскольку процесс деструкции  $\beta$ -клеток может быть достаточно быстрым и привести к летальному исходу.

**Цель:** целью настоящей работы является детальный анализ изменений ключевых метаболических показателей на разных сроках развития диабета, индуцированного аллоксаном у лабораторных животных. В частности, планируется исследовать динамику уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), а также концентрации некоторых гормонов, участвующих в регуляции углеводного

обмена. Полученные данные позволят лучше понять механизмы компенсаторных реакций организма на дефицит инсулина и выявить наиболее уязвимые звенья метаболизма на ранних стадиях развития диабета, что, в свою очередь, может способствовать разработке более эффективных стратегий профилактики и лечения этого распространенного заболевания. Исследование проводилось с использованием современных биохимических и инструментальных методов, обеспечивающих высокую точность и воспроизводимость результатов.

**Материалы и методы.** Экспериментальные процедуры осуществлялись в соответствии с международными нормами биомедицинской этики (Декларация Хельсинки, Страсбург, 1985) и регламентом обращения с лабораторными животными ТМА, с согласия заведующей вивария О.В. Лубенцовой.

В исследовании использовались 80 самцов белых беспородных крыс массой 140–180 г. Животные содержались в условиях стандартного виварного режима и прошли семидневный карантин. Контрольную группу составили 10 интактных особей.

Модель сахарного диабета индуцировалась посредством трёхкратного подкожного введения аллоксана в дозе 170 мг/кг с 15-дневным интервалом. Действие аллоксана приводит к специфическому разрушению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что сопровождается развитием инсулиновой недостаточности и стойкой гипергликемии, обусловленной окислительным повреждением глюкозных транспортеров типа GLUT2. Для повышения стабильности препарата он предварительно растворялся в кислотном буферном растворе.

Перед каждой инъекцией животным обеспечивался период голодания длительностью 12–24 часа. Многократное введение аллоксана позволяло достигать устойчивого диабетического состояния. К концу эксперимента общая летальность составила 34,3%.

На 40, 50 и 60 сутки проводилась эвтаназия под действием лёгкого эфирного наркоза, после чего производился забор крови для биохимических анализов. Определяли концентрации глюкозы, инсулина, кортизола, гликированного гемоглобина (HbA1c). Глюкозу оценивали ферментативным методом, гормональные и белковые маркеры - с использованием ИФА (ELISA), прочие показатели - на автоматическом биохимическом анализаторе MINDRAY BA-88A. Статистический анализ проводился с учетом критерия значимости  $P < 0,001$ .

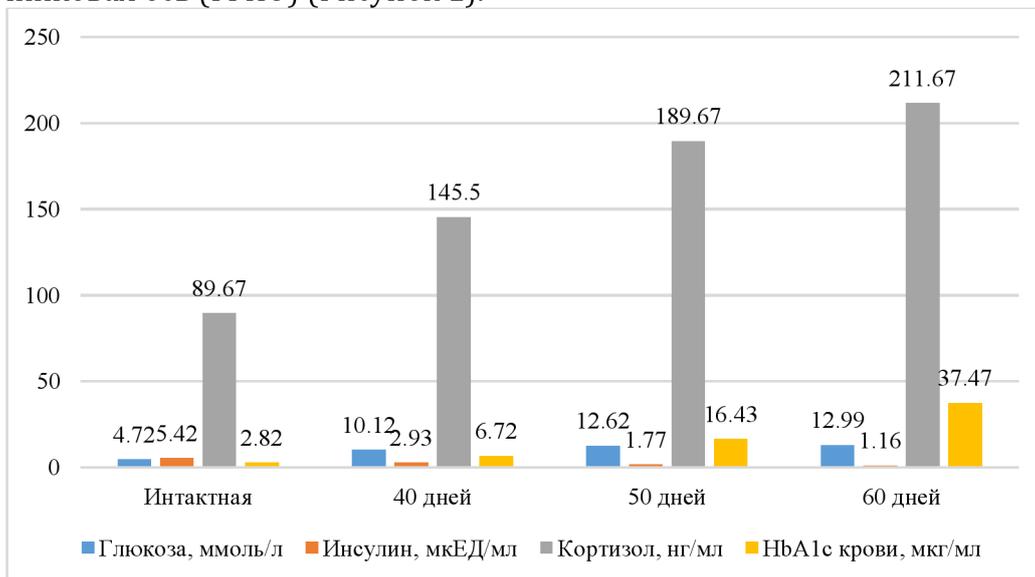
#### **Полученные результаты и обсуждения**

У животных, входящих в интактную контрольную группу, то есть не подвергавшихся никаким искусственным воздействиям, наблюдались физиологически нормальные уровни ключевых метаболических показателей, измеренные стандартными лабораторными методами. В частности, показатели гликемии (уровня глюкозы в крови), а также гормонального фона оставались в пределах референсных значений, характерных для данного вида животных в аналогичных условиях содержания. Это позволило сделать вывод об отсутствии каких-либо существенных нарушений углеводного обмена, таких как преддиабет или диабет, а также об отсутствии значимой стрессовой нагрузки, которая могла бы повлиять на эти показатели. Например, уровень глюкозы в крови у животных контрольной группы колебался в пределах 3,5–5,5 ммоль/л, что соответствует нормальным значениям для данного вида.

В экспериментальной группе, где была искусственно смоделирована ситуация, имитирующая развитие сахарного диабета посредством введения аллоксана – вещества, избирательно разрушающего  $\beta$ -клетки поджелудочной железы,

ответственные за выработку инсулина, к 60 суткам после введения аллоксана наблюдались существенные изменения в метаболическом профиле. В частности, уровень глюкозы в крови увеличился почти в 2,8 раза, достигнув значений, значительно превышающих физиологические нормы. Это указывает на развитие выраженной гипергликемии – состояния, характеризующегося повышенным уровнем сахара в крови. Параллельно с этим, содержание инсулина в крови снизилось приблизительно в 4,7 раза по сравнению с контрольными значениями, что свидетельствует о значительном дефиците этого гормона, необходимого для регуляции уровня глюкозы и обеспечения ее поступления в клетки. Такое резкое снижение инсулина является прямым следствием разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызванного воздействием аллоксана. Например, у животных экспериментальной группы уровень глюкозы в крови достиг 15-17 ммоль/л, а уровень инсулина упал ниже 0,5 нг/мл, что является критически низким показателем. Эти изменения в совокупности указывают на развитие патологического состояния, характеризующегося нарушением углеводного обмена и дефицитом инсулина, что и является основным признаком сахарного диабета.

К 40 суткам эксперимента наблюдалось заметное изменение концентрации кортизола в образцах крови – она повысилась в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем, зафиксированным до начала исследования. Эта тенденция к росту продолжилась, и к 60-му дню величина кортизола превысила базовый показатель более чем в 2,3 раза. Такая выраженная динамика изменения уровня кортизола, ключевого гормона, отвечающего за реакцию организма на стресс, является ярким свидетельством активации сложной системы, известной как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Показатели углеводного и гормонального обмена при аллоксановом диабете у животных.**

ГГНО представляет собой каскад гормональных сигналов, начинающийся в гипоталамусе, области головного мозга, отвечающей за регуляцию многих жизненно важных функций, в том числе и реакции на стресс. Гипоталамус выделяет рилизинг-гормоны, которые стимулируют переднюю долю гипофиза, небольшую железу в основании мозга, к выработке адренокортикотропного гормона (АКТГ). В свою

очередь, АКТГ воздействует на надпочечники, парные железы, расположенные над почками, стимулируя их к синтезу и высвобождению кортизола.

В данном случае, значительное повышение уровня кортизола указывает на то, что ГГНО была подвергнута интенсивному воздействию, вызванному метаболическим стрессом. Метаболический стресс может быть вызван различными факторами, такими как ограничение питательных веществ, изменение состава рациона, повышенная физическая нагрузка или даже нарушение баланса микрофлоры кишечника. Например, если организм испытывает дефицит определенных аминокислот или углеводов, это может спровоцировать активацию ГГНО и, как следствие, повышение уровня кортизола. Повышенный кортизол, в свою очередь, мобилизует энергетические резервы организма, стимулирует распад гликогена и белков, чтобы обеспечить организм глюкозой, необходимой для борьбы со стрессом. Однако, хронически повышенный уровень кортизола может оказывать негативное влияние на различные системы организма, включая иммунную, сердечно-сосудистую и нервную. Таким образом, наблюдаемая динамика изменения уровня кортизола является важным индикатором адаптации организма к метаболическому стрессу и требует дальнейшего изучения для оценки его долгосрочных последствий.

Особенно выраженные и, крайне неблагоприятные изменения наблюдались по уровню гликированного гемоглобина, HbA1c. Уже к 40 суткам наблюдения, по сравнению с исходными значениями, он увеличился почти в 2,4 раза, что свидетельствует о заметном ухудшении контроля над уровнем сахара в крови. Однако, наиболее тревожным было дальнейшее развитие событий: к 60 суткам уровень HbA1c возрос более чем в 13 раз. Такая резкая динамика является прямым отражением хронической декомпенсации углеводного обмена, то есть состояния, когда организм не справляется с поддержанием нормального уровня глюкозы в крови. Гликированный гемоглобин, как известно, представляет собой соединение гемоглобина с глюкозой, и его повышенный уровень в крови указывает на то, что в течение последних нескольких недель, а в данном случае и месяцев, наблюдалось длительное сохранение гипергликемии – состояния, характеризующегося постоянно повышенным уровнем сахара в крови. Для наглядности, можно представить, что нормальный уровень HbA1c составляет около 5,7%, а в данном случае он достиг значений, превышающих это значение в десятки раз, что указывает на крайне неэффективное управление диабетом и потенциально серьезные риски для здоровья, включая развитие осложнений, таких как поражение сосудов, нервов и почек.

### **Заключение**

Аллоксан-индуцированная модель сахарного диабета у лабораторных животных демонстрирует выраженные, прогрессирующие нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся деструктивными изменениями в гормональном статусе, прежде всего за счёт резкого снижения секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Развивающийся гипергликемический синдром и сопутствующие метаболические расстройства воспроизводимо отражают ключевые патофизиологические аспекты сахарного диабета 1 типа у человека.

Анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует о высокой воспроизводимости модели, что делает её ценным инструментом для фундаментального изучения молекулярных и клеточных механизмов диабетической патогенезы. Более того, данная модель предоставляет эффективную платформу для апробации и сравнительного анализа различных терапевтических стратегий, включая фармакологические агенты, клеточную терапию и генноинженерные подходы.

Таким образом, аллоксановая модель диабета обладает высокой научной и практической значимостью и может быть рекомендована для дальнейшего использования в доклинических исследованиях, направленных на разработку и совершенствование методов лечения и профилактики сахарного диабета.

### Литература

1. Arokiasamy P., Salvi S., Selvamani Y. Global burden of diabetes mellitus //Handbook of global health. – Cham : Springer International Publishing, 2021. – С. 1-44.
2. Hossain M. J., Al-Mamun M., Islam M. R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused //Health Science Reports. – 2024. – Т. 7. – №. 3. – С. e2004.
3. Доценко Э. А. и др. Методы обследования пациентов и клинические синдромы при патологии щитовидной и поджелудочной желез. – 2022.
4. Яковлев А. В. и др. Физиология желез внутренней секреции. – 2024.
5. Ametov A. S. et al. Management of a patient with diabetes mellitus after total pancreatectomy. Case report //Terapevticheskii arkhiv. – 2022. – Т. 94. – №. 10. – С. 1177-1181.
6. Miralimovna S. Z. et al. Qandli diabet ii-tip hafv omillari va kasallik kechimini bog'liqligi //Interdiscipline innovation and scientific research conference. – 2024. – Т. 2. – №. 20. – С. 105-109.
7. Черных А. Е. и др. Влияние физических нагрузок на инсулинорезистентность (экспериментальное исследование): выпускная бакалаврская работа по направлению подготовки: 49.03. 03-Рекреация и спортивно-оздоровительный туризм. – 2022.
8. Сатторова И., Позилов М. Аллоксан диабетда каламуш жигар митохондриясининг пассив ион ўтказувчанлиги полифенол бирикманинг таъсири //Modern problems and prospects for organizing a healthy lifestyle and proper nutrition. – 2024. – Т. 1. – №. 01.
9. Торопова А. А. Влияние комплексного фитосредства на углеводный обмен, морфофункциональное состояние поджелудочной железы при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете //Медицина И. – 2024. – С. 3.

