



УКРАЇНА

(19) UA (11) 24315 (13) U
(51) МПК
G09B 23/28 (2007.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) u200701700

(22) 19.02.2007

(24) 25.06.2007

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Бондаренко Людмила Олександрівна, Полторак Вікторія Віталіївна, Сергієнко Лоріана Юріївна, Кузьмінова Ірина Анатоліївна, Чаговець Олена Марківна, Гладких Олександр Іванович, Сотник Наталія Миколаївна, Владимірова Ганна Михайлівна

(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб моделювання метаболічного синдрому, який **відрізняється** тим, що статевозрілих кролів піддають впливу цілодобового освітлення протягом 5 місяців у режимі - вдень природним світлом, а вночі електричним, підтримуючи рівень освітлення 20-40 люкс.

Корисна модель відноситься до експериментальної медицини та біології і може бути використана для вивчення механізму дії різних засобів з метою попередження або лікування проявів метаболічного синдрому.

Натепер в експериментальній ендокринології відомі генетично обумовлені та хімічно індуковані моделі метаболічного синдрому. Серед перших слід виділити синдром у щурів Цукер (Zucker, fa/fa) з ожирінням (гіперінсулінемія спостерігається з 4-тижневого віку) [1] та синдром у мишей C57BL/Ks-db/db, у яких спостерігається гіперглікемія, гіперінсулінемія, дисліпідемія та ожиріння [2]. Але генетично обумовлені моделі не в повній мірі відображають розвиток метаболічного синдрому у людини.

Модель цукрового діабету 2 типу у щурів, індукована стрептозотоцином після двох-місячного щоденного жирового навантаження, характеризується ожирінням, базальною гіперглікемією, гіпертензією та гіперінсулінемією [3]. Для сахарозної та глюкозної моделей у щурів притаманні, за відсутності гіперінсулінемії, дисліпідемія, гіпертензія та глюкозна інтолерантність [4, 5]. Найбільш поширена у використанні серед хімічно індукованих моделей метаболічного синдрому, яка в повній мірі відтворює детермінуючі складові останнього, є фруктозна модель у щурів, що розвивається через 2 місяці щоденного навантаження фруктозою та характеризується відсутністю базальної гіперглікемії і наявністю гіперінсулінемії, дисліпідемії, гіпертензії та інтолерантності до глюкози [6]. Недоліком усіх наявних хімічно індукованих моделей є

те, що вони потребують суттєвих економічних витрат.

Задача корисної моделі - розробка патогенетичної моделі експериментального метаболічного синдрому.

На Фіг.1 Фарбування гематоксилін-еозином. 36.х200

- Фрагмент поперечного зрізу підшлункової залози інтактного статевозрілого кроля.

На Фіг.2 Фарбування гематоксилін еозином. 36. х320.

- Фрагмент поперечного зрізу підшлункової залози статевозрілого кроля через 5міс. перебування в умовах цілодобового освітлення.

Дані біохімічних, гормональних та гістологічних досліджень вказують на те, що за умов індукованого тривалим цілодобовим освітленням гіпопінеалізму з часом розвиваються всі основні ознаки, характерні для метаболічного синдрому, а саме, - абдомінальний тип ожиріння, атерогенна дисліпідемія, інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія.

Сучасний темп та спосіб життя людини часто обумовлює наявність цілодобового освітлення. У зв'язку з цим вищевказана модель експериментального метаболічного синдрому може екстраполюватися на людину та дозволяє проводити коректну оцінку ефективності превентивних та терапевтичних заходів щодо лікування цього патологічного стану.

Спосіб апробовано на 20 статевозрілих кролях породи «шиншила», яких утримували в умовах цілодобового освітлення протягом 5 місяців. Конт-

(13) U

(11) 24315

(19) UA

рольну групу складали 10 кролів того ж віку і статі, яких утримували в умовах звичайної зміни дня і ночі.

Встановлено, що у піддослідних кролів порівняно з інтактним контролем маса тіла протягом експерименту статистично не змінювалась, втім під час розтину спостерігалось значне, наростаюче у часі, відкладання надлишків жиру в черевній порожнині (кишечник значною мірою, а нирки та надниркові залози повністю залиті жиром), що може вказувати на абдомінальний тип ожиріння.

Водночас у піддослідних кролів реєстрували значне, що наростає у часі, збільшення концентрації в крові загального холестерину, холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності на тлі паралельного зменшення холестерину в складі ліпопротеїнів високої щільності, а також гіпертригліцеридемію, яка виявлялась переважно у нічний час, що свідчить про розвиток атерогенної дисліпідемії [7, 8].

У цих самих кролів за умов 3-5 місячного цілодобового освітлення верифіковано нічне вірогідне підвищення базальної глікемії (табл.1), прояви інтолерантності до глюкози (площа під глікемічними кривими при проведенні орального тесту толерантності до вуглеводів збільшувалась з $959,0 \pm 17,1$ до $1270 \pm 10,7$ ммоль/л·хв.⁻¹, $P < 0,001$), підвищення рівня імунореактивного інсуліну натще

(з $95,0 \pm 8,4$ до $166,0 \pm 29,9$ пмоль/л; $P < 0,05$), а також НОМА-індексу інсулінорезистентності (з $2,6 \pm 0,2$ до $3,5 \pm 0,3$; $P < 0,05$). Результати цього фрагменту досліджень вказують на розвиток інсулінорезистентності за умов даного експерименту.

Гістологічні дослідження підшлункової залози у піддослідних кролів, виведених із експерименту через 1, 2, 3, 4 та 5 місяців після початку світлової експозиції, виявили наявність патологічних морфофункціональних змін інсулінпродукуючого апарату, які характеризуються прогресуючою втратою β -клітин (табл. 2) при надзвичайному функціональному перенапруженні клітин, що залишилися (мікрофото: 1 - контроль, 2 - дослід).

Паралельне визначення динаміки артеріального тиску свідчило, що на тлі вищезазначених гормонально-метаболічних змін у піддослідних кролів розвиваються ознаки артеріальної гіпертензії [9].

Таким чином, запропонована модель метаболічного синдрому, індукованого гіпопінеалізмом у кролів, що розвивається під впливом довготривалого цілодобового освітлення протягом 2-3 місяців і характеризується наявністю інтолерантності до глюкози, гіпертензії, гіперінсулінемії та дисліпідемії, дозволяє в суттєвій мірі відтворити метаболічні зсуви, притаманні людині.

Таблиця 1

Добові ритми концентрації глюкози в крові у
статевозрілих кролів залежно від режиму освітлення, ммоль/л

Умови досліджу	Термін спостереження		Стат. показ.	Час доби	
				день	ніч
Звичайна зміна дня і ночі	I	Вихідний стан	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ n	20 4,69 \pm 0,14	20 4,01 \pm 0,11 ²⁾
Цілодобове освітлення	II	1міс.	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P_{I-II} n	20 3,85 \pm 0,12 <0,001	20 3,27 \pm 0,09 ²⁾ <0,001
	III	2міс.	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P_{I-III} n	18 4,68 \pm 0,11	18 5,11 \pm 0,13 ¹⁾ <0,001
	IV	3міс.	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P_{I-IV} n	18 4,39 \pm 0,10	18 4,96 \pm 0,09 ²⁾ <0,001
	V	4міс.	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P_{I-V} n	15 4,41 \pm 0,10	15 4,62 \pm 0,13 <0,01

¹⁾ $P < 0,02$

²⁾ $P < 0,001$

Примітка. P - вірогідність відносно показників удень

Таблиця 2

Вплив цілодобового освітлення на кількість острівців
Лангерганса в підшлункових залозах кролів (100 полів зору / 50 зрізів)

Умови досліджу	Термін дослідження, міс	Загальна кількість острівців	Відсоток по відношенню до інтактних тварин
Контроль (природна зміна дня і ночі)	Вихідний стан	296	100
Цілодобове освітлення	1	151	51,01
	2	140	47,29
	3	188	63,51
	4	175	59,12
	5	87	29,39

Використана література:

1. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ. Методические рекомендации / Сост. В.В. Полторак, К.О. Блох, А.М. Малащенко. - Харьков: НИИ эндокринологии и химии гормонов, 1991. - С.16-18.

2. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ. Методические рекомендации / Сост. В.В. Полторак, К.О. Блох, А.М. Малащенко. - Харьков: НИИ эндокринологии и химии гормонов, 1991. - С.14-16.

3. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat / M.J. Reed, K. Meszaros, L.J. Claypool et al. // Metabolism. - 2000. - Vol.49, N 11. - P.1390-1394.

4. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats / M.J. Pagliassotti, P.A. Prach, T.A. Koppenhafer, D.A. Pan // Am. J. Physiol. Regul. integr. Comp. Physiol. - 1996. - Vol. 271. - P. R1319-R1326.

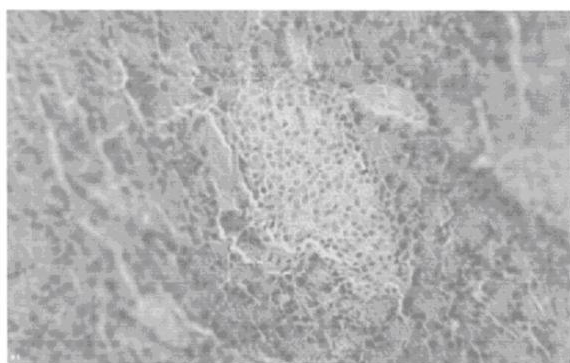
5. Cardiovascular dysfunction т insulin-dependent and non-insulin-dependent animal models of diabetes mellitus / G.N. Pierce, T.G. Maddaford, J.C. Russell // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1997. - Vol.75. - P.343-350.

6. Levi B., Werman M.J. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats // J. Nutr. - 1998. - Vol.128, N 9. - p.1442-1449.

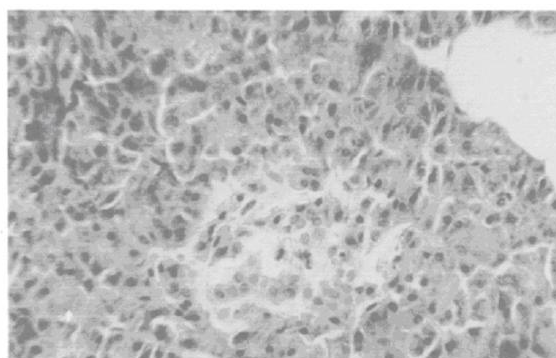
7. Кузьминова И. А. Динамика изменений липидного спектра крови в условиях экспериментального гипопинеализма / И.А. Кузьминова, Л.А. Бондаренко // Пробл. эндокрин. патологии. - 2006. - №4. - С.49-55.

8. Кузьминова И.А. Влияние гипопинеализма на биоритмы показателей липидного спектра крови у кроликов / И.А. Кузьминова, Л.А. Бондаренко // Буковинський мед. вісн. - 2006. - Т.10, №4. - С.93-96.

9. Нові підходи до вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії: роль пінеальної залози / Л.О. Бондаренко, В.Ю. Гальчинська, Т.М. Бондар та ін. // Пробл. ендокр. патологии. - 2004. - №3. - С.75-81.



Фіг.1



Фіг.2