

УДК 616.379-008.64-092.11

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ЧАСТЬ I. АЛЛОКСАНОВЫЙ ДИАБЕТ

Можейко Л.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В обзоре обобщены данные литературы о модели аллоксан-индуцированного диабета у экспериментальных животных. Также проанализированы и обсуждены механизмы избирательного воздействия аллоксана на β -клетки поджелудочной железы. Сделано заключение, что основой патогенеза экспериментального диабета является взаимодействие различных биологических эффектов, вызываемых аллоксаном.

Ключевые слова: экспериментальный диабет, аллоксан, β -клетки, поджелудочная железа.

Несмотря на многолетнее изучение сахарного диабета и использование новых современных методов лечения, болезнь продолжает прогрессировать, особенно в промышленно развитых странах [21]. Его распространенность в них составляет 5-6 % и имеет тенденцию к увеличению, в первую очередь, в возрастных группах старше 40 лет. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, количество больных сахарным диабетом за последние десятилетия удвоилась и составляет около 160 млн., а к 2025 г. прогнозируется следующее удвоение [11]. Прирост происходит в основном за счёт больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 [32]. Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что в связи с сосудистыми осложнениями микро- и макроангиопатиями, он приводит к ранней инвалидизации и летальности. Постоянное увеличение расходов, связанных с этим заболеванием, является тяжелым бременем для здравоохранения. Очевидна необходимость разработки дальнейших мероприятий, направленных на снижение распространенности сахарного диабета и его осложнений.

Большое значение для выявления вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики заболевания имеет экспериментальная диабетология. Экспериментальные модели сахарного диабета позволяют получить ценные сведения не только для понимания патофизиологии заболевания, но и механизма антидиабетического действия различных препаратов с целью направленного их применения [43]. К настоящему времени разработано несколько моделей экспериментального сахарного диабета [20, 21, 33, 38], основными из которых являются следующие:

1. Хирургическая модель. Используется полное (тотальное) или частичное (субтотальное) удаление поджелудочной железы.

2. Химическая модель. Используется введение химических веществ, избирательно воздействующих на β -клетки островков: аллоксан, стрептозотоцин, дитизон и др.

3. Эндокринная модель. Используется длительное введение гормонов аденогипофиза, соматотропного гормона, АКТГ, вызывающих метагипофизарный диабет, и введение глюкокортикоидов, вызывающих метастероидный диабет.

4. Имунная модель. Используется введение животным антител против инсулина.

5. Генетическая модель. Используется выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой сахарного диабета.

Аллоксановый диабет. Способы и дозы введения. Наибольшее распространение в современной экспериментальной диабетологии получили химические модели сахарного диабета. По литературным данным, в работах,

опубликованных в области энтофармакологии за десятилетие с 1996 по 2006 годы, в качестве химических средств для изучения различных аспектов заболевания в 69 % случаев применялся стрептозотоцин и в 31% случаев аллоксан [20]. Интерес к аллоксану резко возрос с 1943 года, когда впервые было показано, что введение этого химического соединения кроликам вызывает избирательный некроз островков поджелудочной железы с последующим развитием классических симптомов сахарного диабета [16]. Появились сведения о наличии эндогенного аллоксана в биологических субстратах. Содержание его у людей, собак и крыс составляет 0,15025 мг % [2]. Аллоксан является продуктом распада мочевой кислоты и представляет собой белое кристаллическое вещество, розовеющее на воздухе. Средство обладает диабетогенным действием только при парентеральном способе введения – внутривенном, подкожном, внутримышечном и интраперитонеальном. Оно используется для изучения сахарного диабета типа 1. Эффективная доза зависит от вида животного, способа введения и состояния питания [9,24]. При внутривенном введении диабетогенные дозы аллоксана составляют (в мг/кг): для обезьян – 100-150, собак – 50-100, кроликов – 150-200, крыс – 50-75; при подкожном или внутрибрюшинном введении доза должна быть выше 150-200 для крыс, 350-400 для мышей, 500-800 для кроликов; при внутримышечном – 300 для хомяков [2, 21, 24].

Для мышей и крыс чаще употребляется внутрибрюшинное введение моногидрата аллоксана однократно в виде 0,9 % нормального солевого раствора в дозе 150 мг/кг или внутривенное введение в виде 5 % водного раствора в дозе 65 мг/кг [8]. Экспериментальная доза должна быть тщательно подобрана, чтобы избежать чрезмерного повреждения панкреатической ткани. У крыс и мышей прослежены две формы болезни: 1) острая форма с тяжелым течением, высокой гипергликемией (до 100 мг %), глюкозурией (3-5 г в сутки), приводящим к гибели через 3-5 дней; 2) длительная форма диабета со стойкой гипергликемией, глюкозурией, полиурией, полидипсией, полифагией и иногда кетонурией, прослеженная до 44 дней (мыши) и 3-х месяцев (крысы). У отдельных крыс после диабета разной продолжительности было отмечено выздоровление. Введение 5 % водного раствора аллоксана в маргинальную вену уха кроликов, как правило, сопровождается стойким диабетом. Подкожное введение 500 мг/кг вызывает один из указанных выше типов диабета с доброкачественным течением [2].

Характер гликемической кривой после введения аллоксана. У исследованных животных после введения аллоксана в диабетогенных дозах выявляется развитие трехфазной или четырехфазной гликемической кривой [2, 29]. Согласно авторам, первая скоротечная гипогликемичес-

кая фаза длительностью максимально 30 мин. начинается с первых минут после введения аллоксана. Этот короткий гипогликемический ответ – результат быстрой стимуляции секреции инсулина [25, 29, 42], который подтверждается увеличением его концентрации в плазме крови [13]. Механизм этой гиперинсулинемии – временное увеличение АТФ, обусловленное торможением фосфорилирования глюкозы вследствие угнетения глюкокиназы. В течение первых пяти минут после воздействия токсина в β -клетках не обнаружены признаки повреждения [14]. Через 5 мин. некоторые авторы отмечают наступающую дегрануляцию и нарушение оптической плотности В-гранул на ультрамикроскопическом уровне [12]. До одного часа после введения аллоксана, когда преобладает нормогликемия и нормоинсулинемия, морфологические изменения β -клеток минимальны. Отдельные признаки в виде бледности цитоплазмы и начинающейся внутриклеточной микровакуолизации, расширения цистерн гладкого эндоплазматической сети и умеренного набухания митохондрий становятся видимыми на ультраструктурном уровне через 20-30 минут [7, 18]. На этой стадии ультраструктура и количество секреторных гранул мало изменены. Указанные признаки могут считаться потенциально обратимыми внутриклеточными повреждениями [29]. В ряде работ имеются указания, что не у всех видов животных после введения аллоксана в первые 30 мин. наблюдается падение сахара крови, поэтому эта фаза не всегда рассматривается [2]. Вторая фаза гликемической кривой начинается с подъема концентрации глюкозы через один час после введения аллоксана. Это первая гипергликемическая фаза после контакта В-клеток с токсином [13, 46]. Гипергликемия обычно остается на протяжении 2-4 часов и обусловлена уменьшением концентрации инсулина плазмы в связи с угнетением его секреции панкреатическими β -клетками. Однако есть и другие мнения. Ряд авторов считает гипергликемию следствием стресс-реакции со стороны надпочечников, отвечающих повышенным выделением адреналина [2] или же влиянием глюкагона и гормонов гипоталамуса. Морфологически эта фаза характеризуется внутриклеточной вакуолизацией, расширением цистерн гладкой эндоплазматической сети, уменьшением зоны комплекса Гольджи, набуханием митохондрий с потерей крист их внутренней мембраны, уменьшением количества секреторных гранул и содержания инсулина [7, 14]. Наблюдения свидетельствуют, что в результате токсического действия аллоксана угнетается процессинг, упаковка и накопление инсулина в секреторных гранулах, что рассматривается в качестве основной причины снижения секреции инсулина, сопровождающейся гипергликемией и гипoinsулинемией [13, 26, 27].

Спустя 4-8 часов (по некоторым авторам 6-12 часов) после введения аллоксана наступает третья фаза гликемической кривой, характеризующаяся глубокой гипогликемией, продолжающейся до суток [13, 29, 46]. Иногда без инъекции глюкозы она может закончиться судорогами и смертью животных. Согласно подавляющему большинству работ, гипогликемия обусловлена освобождением в кровь инсулина из разрушающихся В-клеток. Как подтверждает морфометрический и ультраструктурный анализ, изменения охватывают не только секреторные гранулы с потерей их содержимого, но и плазмолемму, компоненты ядра и многие субклеточные органеллы (гладкую эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, митохондрии), нередко они заканчиваются некрозом В-клеток. [7, 14, 17].

Если животные в предыдущей стадии не погибают, то

возникает вторичная устойчивая гипергликемия, которая свидетельствует о развитии диабета. Она рассматривается как четвертая, финальная фаза гликемической кривой, характеризующей аллоксановый диабет [13, 46]. Морфологические и ультрамикроскопические данные свидетельствуют о полной дегрануляции и потере целостности В-клеток. Другие эндокринные клетки, как и клетки экзокринной паренхимы, остаются интактными [7, 14, 17], подтверждая избирательный характер поражения В-клеток этим токсином. По патогенезу вторичной гипогликемии существует единое мнение – она является следствием дегенеративно-некротических изменений В-клеток островков поджелудочной железы и возникающей первичной абсолютной инсулиновой недостаточности [2].

Дефицит инсулина оказывает как непосредственное, так и косвенное влияние на ряд сторон обмена веществ, находящихся под контролем инсулина [1]. Сахарообразование превалирует над скоростью окисления глюкозы и синтеза из неё гликогена, что приводит к быстрому падению содержания депонированного гликогена в печени [5]. Снижение скорости пентозофосфатного пути превращения глюкозы приводит к дефициту образования макроэргических соединений [3]. У животных с аллоксановым диабетом нарушается переход углеводов в жиры. Снижается содержание всех фракций гликолипидов в тканях мозга, сердца, селезенки, поджелудочной железы, скелетных мышц [4]. Дистрофические изменения наблюдаются в периферических нервах, эндокринных железах, сетчатке глаза и других органах.

Механизм действия аллоксана. Несмотря на значительное количество работ, подтверждающих избирательное поражение аллоксаном В-клеток, пока не существует общепринятой теории, всесторонне объясняющей этот феномен. Имеется несколько гипотез механизма действия аллоксана. Согласно одной из них, предложенной А. Lazarow, аллоксан вызывает избирательное повреждение проницаемости плазмолеммы В-клеток вследствие его реакции с дитиоловыми группами, необходимыми для поддержания целостности мембран. В результате структура клеточной мембраны изменяется. В ней образуются пространства, через которые клетки теряют калий, коферменты и ферменты, а внутрь поступает внеклеточный натрий. Обмен веществ в β -клетках нарушается, и они погибают. Гипотеза получила подтверждение в экспериментах, проведенных *in vitro* D. Watkins и соавт. [45]. Однако в дальнейшем некоторые предположения её были подвергнуты критическому анализу [19]. Было очевидно, что эффект аллоксана зависит не только от ингибирующего влияния на SH-группы плазмолеммы.

По мнению S. Lenzen и соавт., патофизиологическое воздействие препарата, с одной стороны, определяется избирательным диабетогенным влиянием на В-клетки, а с другой – токсическим, вызывающим их дегенеративное повреждение и некроз [26, 29]. Авторами рассматривается несколько биологических эффектов, связанных со специфическими химическими свойствами аллоксана [28, 30]. Известно, что аллоксан является гидрофильным и очень нестабильным химическим соединением, молекула которого по своей форме схожа с таковой глюкозы [10, 22, 35]. Из-за их гидрофильного характера и аллоксан, и глюкоза не пенетрируют через билипидный слой плазматической мембраны. Предполагается, что ГЛЮТ-2 – переносчик глюкозы через плазмолемму β -клеток, воспринимает аллоксан как аналог глюкозы и транспортирует в цитозоль [22], где он избирательно аккумулируется [23, 3]. Эксперименты с липофильными производными

ми аллоксана, такими, как бутилаллоксан, показали их способность проникать через плазмолемму всех типов клеток без переносчика ГЛЮТ-2 и оказывать преимущественно токсическое, а не диабетогенное действие. По мнению авторов, это является подтверждением концепции, что гидрофильный характер молекулы аллоксана основное химическое свойство, ответственное за избирательную аккумуляцию его в β -клетках. Относительно диабетогенного эффекта предпочтительна версия, согласно которой угнетение секреции инсулина является результатом взаимодействия молекулы аллоксана с тиоловыми группами глюкокиназы фермента β -клеток, обладающего исключительной чувствительностью к окислению тиоловых групп и функционирующего как сенсор глюкозы. Инактивация глюкокиназы снижает окисление глюкозы, генерацию АТФ и секрецию инсулина [26, 44].

Одной из основных причин, вызывающих токсическое поражение β -клеток аллоксаном многие авторы считают образование гидроксильных радикалов. Аллоксан в присутствии внутриклеточных тиолов, особенно глутатиона, способен генерировать активные формы кислорода (АФК) в циклической реакции с образованием продукта восстановления диалуровой кислоты. Аутоокисление диалуровой кислоты генерирует супероксидные радикалы ($O_2^{\cdot-}$) и перекись водорода (H_2O_2), а в финальной реакции, катализируемой железом, гидроксильные радикалы ($\cdot OH$) [15, 35, 47]. Эти гидроксильные радикалы и считают в конечном итоге ответственными за гибель β -клеток, имеющих особенно низкую антиоксидантную защитную способность, и последующее развитие инсулинозависимого аллоксанового диабета [7, 39, 41]. Полагают, что сама молекула аллоксана или продукт её восстановления диалуровая кислота не являются цитотоксичными для инсулин-продуцирующих клеток. Если предупредить окислительно-восстановительные реакции цикла и образование активных форм кислорода, можно предотвратить разрушение β -клеток и противодействовать развитию аллоксанового диабета *in vivo* [18, 19]. По мнению M. Elsner и соавторов [19], тиолы в плазмолемме, с которыми аллоксан может взаимодействовать, а в последствии быть восстановленным и генерировать активные формы кислорода в окислительно-восстановительном цикле, безусловно не достигают уровня, необходимого для образования АФК в количестве, достаточном для повреждения β -клеток, опровергнув предположения D. Watkins и соавт. [45].

Известны и другие гипотезы относительно механизма действия аллоксана. Было замечено, что некоторые химические соединения (дитизон, производные хинолина) могут блокировать в островках металлы (цинк), в результате чего β -клетки разрушаются. На основе этих наблюдений K. Okamoto сформулировал «цинковую теорию» диабета [36]. Он предполагал, что обнаруженное им действие некоторых соединений имеет универсальный характер, и пытался объяснить своей теорией также патогенез аллоксанового диабета. H. Maske и R. Schmidt в своих опытах подтвердили, что диабетогенное действие аллоксана, так же, как и дитизона, обусловлено образованием аллоксаната цинка, разрушающего β -клетки [34, 40]. Однако, как выяснилось в настоящее время, аллоксан иначе реагирует с металлами. Несмотря на некоторые возражения против «цинковой теории», факты, обнаруженные этими учеными, заслуживают внимания. Согласно современным научным исследованиям при аллоксан-индуцированном диабете у животных нарушается соотношение между эссенциальными макро- и микро-

элементами (натрий, калий, кальций, цинк, железо, медь и др.) [6]. Эти нарушения метаболизма не всегда являются первичными и ведущими, но достаточно существенными, чтобы внести свой определенный вклад в патогенез диабета. Так, наблюдаемый дефицит цинка может нарушить синтез, накопление и освобождение инсулина в β -клетках. Недостаток меди, которая является кофактором фермента супероксиддесмутаза, участвующей в антиоксидантной системе, может ослабить защиту окислительного стресса. Избыток железа может играть роль промотора перекисного окисления липидов и способствовать развитию окислительного стресса [6].

В соответствии с изложенными данными патогенез экспериментального аллоксанового диабета можно представить как последовательность взаимодействия значительного количества факторов, совокупное действие которых приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и диабетогенному эффекту. Для выяснения тонких механизмов действия аллоксана требуются дальнейшие исследования в этой области.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Диабетология: монография. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Баранов, В.Г. Экспериментальный сахарный диабет: монография. – Л.: Наука, 1983. – 240 с.
3. Сидоренко, Д.С. Включение ^{14}C -глицина и 3H -метионина в общие и цитоплазматические белки скелетных мышц крыс при дефиците инсулина и избытке глюкокортикоидных гормонов / Д.С. Сидоренко // Пробл. эндокринологии. 1981. Т. 27, № 5. С.59-61.
4. Содержание сialовых кислот индивидуальных гликолипидов тканей в норме и при аллоксановом диабете у крыс / Э.И. Исаев [и др.]. – Пробл. эндокринологии, 1983. – Т. 29, № 1. – С. 67-71.
5. Ультраструктурное проявление ранних метаболических нарушений в миокарде собак при аллоксановом диабете / Н.П. Лебкова [и др.]. – Бюл. экспер. биол. мед. 1980. Т. 89, № 5. С. 614-617.
6. Эльбекьян, К.С. Особенности нарушения макро- и микроэлементного спектра сыворотки крови при экспериментальном сахарном диабете / К.С. Эльбекьян, А.Б. Ходжаан, А.Б. Муравьева // Фундаментальные исследования. 2011. №10 (часть 2). С. 411-413.
7. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan / S. Lenzen [et al.] / *Lessons from Animal Diabetes* / ed. E. Shafir. – Boston: Birkhauser. 1996. P. 113-122.
8. Antia, B.S. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill.) on alloxan induced diabetic rats / B.S. Antia, J.E. Okokon, P.A. Okon // *Indian J. pharmacol.* 2005. V. 37. P. 325-326.
9. Anti-diabetic and antioxidant effects of *Zingiber Officinale* on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats / B.O. Iranloye [et. al] // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – V. 26. – P. 89-96.
10. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Plectranthus amboinicus* on normal and alloxan-induced diabetic rats / A.H. Viswanathaswamy [et. al] // *Ind. J. Pharm. Sci.* – 2011. – V. 73. – P. 139-45.
11. Beretta, A. Campanha de prevencao e diagnostico do diabetes realizada pela UNIARARAS e prefeitura municipal na cidade de Araras / A. Beretta // *Laes and Haes.* – 2001. V. 22(131). P. 188-200.
12. Boquist, L. Alloxan diabetes in mice: study of potentiating and antagonizing factors / L. Boquist // *Diabetologia.* 1977. V. 13. - P. 383-389.
13. Changes in plasma glucagon, pancreatic polypeptide and insulin during development of alloxan diabetes mellitus in dog / Y. Tasaka [et al.] // *Endocrinol Jpn.* 1988. V.35 P. 399-404.
14. Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets in vitro / A. Jorns [et al.] // *J. Endocrinol.* 1997. V.155. P. 283-293.

15. Das, J. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis / J. Das, V. Vasan, P.C. Sil // *Toxicol. Appl Pharmacol.* – 2012. – V. 258. – P. 296-308.
16. Dunn, J.S. Experimental alloxan diabetes in the rat / J.S. Dunn // *McLetchie NGB.* 1943. V. 245. P. 384-387.
17. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets / M.D. Mythili [et al.] // *Microsc Res Tech.* 2004. V. 63. P. 274-281.
18. Effect of superoxide dismutase, catalase, chelating agents, and free radical scavengers on the toxicity of alloxan to isolated pancreatic islets in vitro / A. Jorns [et al.] // *Free Radic Biol Med.* 1999. V. 23. P. 1300-1304.
19. Elsner, M. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells / M. Elsner, E. Gurgul-Convey, S. Lenzen // *Free Radic Biol Med.* 2006. V. 41. P. 825-834.
20. Etuk, E.U. Animals models for studying diabetes mellitus / E.U. Etuk // *Agric. Biol. J.N. am.* 2010. 1 (2). P. 130-134.
21. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats / C.S. Macedo [et al.] // *Plastic surgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo - Paulista School of Medicine.* 2005. P. 2-5.
22. Gorus, F.K. Selective uptake of alloxan by pancreatic B-cells / F.K. Gorus, W.J. Malaisse, D.G. Pipeleers // *Biochem J.* 1982. V. 208. P. 513-515.
23. Importance of the GLUT2 glucose transporter for pancreatic beta cell toxicity of alloxan / M. Elsner [et al.] // *Diabetologia.* 2002. V.45. P. 1542-1549.
24. Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment / I.F. Federiuk [et al.] // *Comprehensive Medicine.* 2004. V. 54. P. 252-257.
25. Kliber, A. Alloxan stimulation and subsequent inhibition of insulin release from in situ perfused rat pancreas / A. Kliber, T. Szkudelski, J. Chichlowska // *J Physiol Pharmacol.* 1996. V. 47. P. 321-328.
26. Lenzen, S. Alloxan: history and mechanism of action / S. Lenzen, U. Panten // *Diabetologia.* 1988a. V. 31. P. 337-342.
27. Lenzen, S. Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in the sugar-binding site of the enzyme / S. Lenzen, S. Freytag, U. Panten // *Mol Pharmacol.* 1988b. – V. 34. P. 395-400.
28. Lenzen, S. Signal recognition by pancreatic B-cells / S. Lenzen, U. Panten // *Biochem Pharmacol.* 1988b. V. 37. P. 371-378.
29. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia.* 2008. – V. 51. P. 216-226.
30. Lenzen, S. Thiol-group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its N-methyl derivatives and a comparison with ninhydrin / S. Lenzen, R. Munday // *Biochem Pharmacol.* 1991. V. 42. P. 1385-1391.
31. Managing diabetes with integrated teams: maximizing your efforts with limited time / D.F. Kruger [et. al] // *Postgrad Med.* – 2012. – V. 124. – P. 64-76.
32. Managing type 2 diabetes: going beyond glycemic control / M.W. Stolar [et. al] // *J. Manag Care Pharm.* – 2008. – V. 14. – P. 2-19.
33. Masiello, P. Animal models of type11 diabetes with reduced pancreatic b-cell mass / P. Masiello // *The international Journal of Biochemistry and Cell Brology.* 2006. V. 38. P. 873-893.
34. Maske, H. Role of zinc in insulin secretion / H. Maske // *In: Diabetes* / Ed. by R.H. Willims. 1960. P. 46-51.
35. Munday, R. Dialuric acid autoxidation. Effects of transition metals on the reaction rate and on the generation of "active oxygen" species / R. Munday // *Biochem Pharmacol.* 1988. V. 37. P. 409-413.
36. Okamoto, K. Experimental pathology of diabetes mellitus / K. Okamoto // *Tohoku J. Exp. Med.* 1955. V. 61. P. 1-11.
37. Pancreatic uptake of [2-(14)C] alloxan / W.J. Malaisse [et al.] // *Int J. Mol Med.* 2001. V. 7. P. 311-315.
38. Rees, D.A. Animal models of diabetes mellitus / D.A. Rees, J.C. Alcolado // *Diabetic Medicine.* – 2005. – V. 22. P. 359-370.
39. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells / M. Tiedge [et al.] // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 1733-1742.
40. Schmidt, R. *Der Alloxandiabetes. Morphologie, Chemismus und Literatur* / R. Schmidt // *Harausg. K. Mothes. Leipzig.* 1967. S. 142.
41. Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // *Physiology. Res.* 2001. V. 50. – P. 536-546.
42. The dual effect of alloxan modulated by 3-O-methylglucose or somatostatin on insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas / Goto Y. [et al.] // *Horm MetabRes.* 1980. V. 12. P. 140-143.
43. The use of animal models in the study of diabetes mellitus / A. Chatzigeorgiou [et. al] // *In Vivo.* – 2009. – V. 23. – P.245-58.
44. Tiedge, M. Importance of cysteine residues for the stability and catalytic activity of human pancreatic beta cell glucokinase / M. Tiedge, T. Richter, S. Lenzen // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – V. 375. – P. 251-260.
45. Watkins, D. Effect of sulfhydryl reagents on permeability of toadfish islet tissue / D. Watkins, S.J. Cooperstein, A. Lazarow // *Am J. Physiol.* 1970. V. 219. – P. 503-509.
46. West, E. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats / E. West, O.R. Simon, E.Y. Morrison // *West Indian Med J.* 1996. V. 45. P. 60-62.
47. Winterbourn, C.C. Auto-oxid of dialuric acid, divicine and isouramil. Superoxide depei and independent mechanisms / C.C. Winterbourn, W.B. Cowden, H.C. Sutton // *Biochem Pharmacol.* 1989. V. 38. P. 611-618.

EXPERIMENTAL MODELS FOR STUDYING DIABETES MELLITUS PART 1. ALLOXAN DIABETES

Mozheyko L.A.

Education Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The literature data on the model of alloxan-induced diabetes in experimental animals have been summarized in the review. The mechanisms of selective action of alloxan on the β -cells of the pancreas have been analyzed and discussed as well. It can be concluded, that the interaction of various biological effects produced by alloxan is the basis of the pathogenesis of experimental diabetes.

Key words: *experimental diabetes, alloxan, beta-cells, pancreas.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

Поступила 16.05.2013