

2. Chatterjee P. Do double-stranded RNA receptors play a role in preeclampsia?/ P.Chatterjee, L.E.Weaver, V.L.Chiasson, K.J.Young, B.M. Mitchell // Placenta.- 2011.- Vol. 32.- P. 201-205
3. Chia-Hao Chin. CytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome/ Chia-Hao Chin, Shu-Hwa Chen, Hsin-Hung Wu, Chin-Wen Ho, Ming-Tat // BMC Syst. Biol.- 2014.- Vol. 8 (Suppl 4): S11
4. Darakhshan S. CXCL9/CXCL10 angiostasis CXC-chemokines in parallel with the CXCL12 as an angiogenesis CXC-chemokine are variously expressed in preeclamptic-women and their neonates/ S.Darakhshan, G.Hassanshahi, Z.Mofidifar, B.Soltani, M.Karimabad // Pregnancy Hypertens.- 2019.- P.36-42
5. DAVID [Электронный ресурс]: DAVID Bioinformatics Resources 6.8: электрон. база. - URL: <https://david.ncifcrf.gov/> (дата обращения: 12.03.2020)
6. Fagerberg L. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics/ L.Fagerberg, B.M. Hallström, P. Oksvold, C. Kampf et al. // Mol. Cell Proteomics.- 2014.- Vol. 13(2).- P. 397-406
7. Fu-Ju Tian. The YY1/MMP2 axis promotes trophoblast invasion at the maternal–fetal interface/ Fu-Ju Tian, Yan-Xiang Cheng, Xiao-Cui Li, Fa Wang, Chuan-Mei Qin, Xiao-Ling Ma, Jing Yang// J.Pathol.- 2016.- Vol.239(1).- P. 36–47
8. Min Lin. The identification of the key genes and pathways in septic shock using an integrated bioinformatics analysis/ Min Lin, Wei Lin, Jianxin Chen // Int. J. Clin. Exp. Med. - 2019. - Vol. 12(10).-P. 12102-12112
9. NCBI [Электронный ресурс]: GeneExpressionOmnibus: электрон. база. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/> (дата обращения: 12.03.2020)
10. Padella A. Novel and Rare Fusion Transcripts Involving Transcription Factors and Tumor Suppressor Genes in Acute Myeloid Leukemia/ A. Padella, G. Simonetti // Cancers.- 2019.- Vol. 11(12).- P. 1951-1952
- 11.STRING [Электронный ресурс]: STRING: электрон. база. - URL: <https://string-db.org/> (дата обращения: 12.03.2020)
12. Van S.M. The chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG4) regulates human trophoblast function/ S.M. Van, C. Cuman, A.Winship, E.Menkhurst, E.Dimitriadis // Placenta. - 2013. - Vol. 34(10).- P. 907-912

УДК 61:612.01

**Байкенова М.Б., Гетте И.Ф., Данилова И.Г.**  
**ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИНСУЛИНОПОЗИТИВНЫХ**  
**КЛЕТОК В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ**  
**ДИАБЕТЕ**

Кафедра медицинской биохимии и биофизики  
Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.  
Ельцина  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Baykenova M.B., Gette I.F., Danilova I.G.**

**LOCALIZATION AND DISTRIBUTION OF INSULIN-POSITIVE CELLS IN  
THE LIVER IN CASE OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

Department of medical biochemistry and biophysics

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail:m.b.baikenova@urfu.ru

**Аннотация.** В статье рассмотрены локализация и распределение инсулин-положительных гепатоцитов при моделировании сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа. Исследование проводилось на 25 крысах-самцах линии Wistar массой  $303,0 \pm 25,3$  г. Получены модель СД типа 1 посредством введения аллоксана из расчета 170 мг/кг массы крысы и модель СД типа 2 путем введения никотинамида и стрептозотоцина. Проводились биохимические, иммуногистохимические и статистические исследования. При моделировании СД2 в печени животных количество экстрапанкреатических инсулин-содержащих клеток значительно выше, чем при СД1. Инсулин-положительные гепатоциты при СД1 локализуются преимущественно в области портальных трактов, тогда как при СД 2 типа отмечается их распределение во всех частях печени, в том числе и в портальной области.

**Annotation.** The article considers the localization and distribution of insulin-positive hepatocytes in the simulation of type 1 and type 2 diabetes mellitus. The study was conducted on 25 male Wistar rats weighing  $303.0 \pm 25.3$  g. A type 1 diabetes model was obtained by administering alloxan based on 170 mg / kg rat weight and a type 2 diabetes model by administration of nicotinamide and streptozotocin. Biochemical, immunohistochemical and statistical studies were carried out. When simulating T2DM in animal liver, the number of extrapancreatic insulin- positive cells is significantly higher than with T1DM. In type 1 diabetes, insulin-positive hepatocytes are localized mainly in the region of the portal tracts, while in type 2 diabetes, their distribution is noted in all parts of the liver, including in the portal region.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, печень, инсулин-положительные клетки

**Key words:** diabetes, liver, insulin-positive cells.

**Введение**

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из наиболее значимых медико-социальных заболеваний, которое характеризуется высокой распространенностью, хроническим течением и высокой инвалидизацией больных [1]. В настоящее время данное заболевание диагностировано у более 400 млн. человек в мире, смертность, обусловленная наличием сахарного

диабета, ежегодно составляет 1,6 млн. человек [5]. Диабет, как первого, так и второго типа характеризуется дисфункцией  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [7]. Синтез инсулина является специфичным для поджелудочной железы, однако, в настоящее время обнаружено наличие проинсулин и инсулин-положительных (инсулин<sup>+</sup>) клеток не только в поджелудочной железе, но и в различных тканях организма. Данные клетки были найдены в головном мозге, тимусе, костном мозге, селезенке и жировой ткани [4]. Также инсулин<sup>+</sup> клетки были обнаружены в печени [6]. Причины возникновения и расположение данных клеток в печени на сегодняшний день остаются неизвестными.

**Цель исследования** – изучение локализации инсулин<sup>+</sup> клеток печени при моделировании сахарного диабета 1 и 2 типа.

#### **Материалы и методы исследования**

В эксперименте было использовано 25 крыс-самцов линии Wistar массой 303,0±25,3 г. Было сформировано 3 группы: 1 – интактная (10 крыс), 2 – группа с моделированным сахарным диабетом 1 типа (СД1) (8 крыс), 3 – группа с моделированным сахарным диабетом 2 типа (СД2) (7 крыс). Эксперимент на животных был выполнен в соответствии с принципами Директивы 2010/63 / ЕС Европейского парламента и Европейского Совета (Официальный журнал Европейского союза, 2010 г.) и одобрено этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Моделирование СД1 производилось посредством введения аллоксана из расчета 170 мг/кг массы крысы в 0,85% растворе хлорида натрия по модифицированной авторской методике [2]. Для создания модели СД2 предварительно внутрибрюшинно вводили раствор никотинамида в воде 110 мг/кг, через 15 минут также внутрибрюшинно вводили раствор стрептозотоцина в цитратном буфере 65 мг/кг [3]. Животных выводили на 30-е сутки эксперимента передозировкой эфирного наркоза.

Для верификации диабета в крови животных определяли уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина. Содержание глюкозы и гликированного гемоглобина определяли с использованием стандартных наборов (ВекторБест, Россия; ГЛИКОГЕМТЕСТ, Россия). Содержание инсулина в крови определяли методом ИФА с использованием набора Rat/MouseInsulin ELISA (Millipore, США) и иммуноферментного автоматического анализатора LAZURITE (DynexTechnologies, США). После проведенной срединной лапаротомии у животных извлекали печень. Ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина 24 часа, после чего материал подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой тканей в парафин

Срезы толщиной 3-4 мкм изготовленные на санном ручном микротоме LeicaSM 2000R (LeicaMicrosystems, Германия) окрашивались иммуногистохимически с использованием антител к инсулину и проинсулину (clone INS04+INS05, Invitrogen, США) по стандартному протоколу. Для

исключения неспецифического окрашивания проводили постановку негативного и позитивного контроля.

Микроскопическое исследование производили на микроскопе Leica DM 2500, анализ изображений выполняли в программе «ВидеоТест» «Морфология» 5.0.

В печени количество инсулин<sup>+</sup> гепатоцитов подсчитывали в зоне пограничной пластинки и во второй зоне ацинуса. Функциональную активность инсулин<sup>+</sup> клеток оценивали по оптической плотности (ОП) инсулина в них. Статистическую обработку проводили с помощью программ Statistica 6.0 (Stat. Soft. Inc.) и программы Microsoft Excel 2003. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости 5% ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в виде среднее  $\pm$  ошибка среднего.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При проведении биохимического анализа крови было установлено достоверное отличие уровня глюкозы и гликированного гемоглобина у животных с СД по сравнению с показателями интактных животных. Так уровень гликированного гемоглобина при СД1 и СД2 составил  $6,73 \pm 0,78$  и  $6,58 \pm 0,97$  соответственно, тогда как у интактных животных данный показатель был равен  $4,40 \pm 0,30$ . Показатель уровня глюкозы у групп СД1 ( $10,88 \pm 0,46$ ) и СД2 ( $10,90 \pm 0,50$ ) вдвое превышал данный показатель у интактных животных ( $5,00 \pm 0,30$ ). При СД2 уровень инсулина был значительно выше ( $1,00 \pm 0,13$ ) по сравнению с СД1 ( $0,50 \pm 0,09$ ), что является характерным для диабета 2 типа.

Иммуногистохимическое исследование показало наличие инсулин<sup>+</sup> клеток в срезах печени экспериментальных групп (рисунок 1).

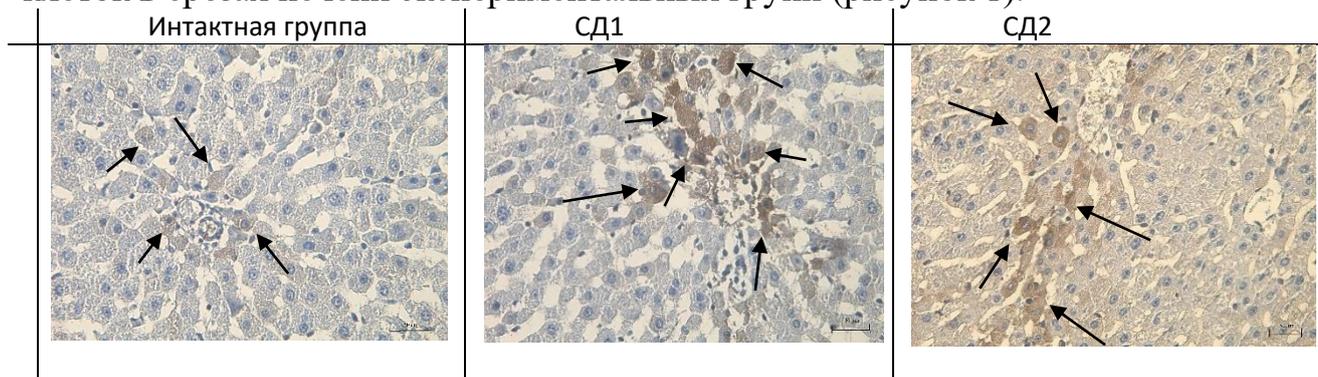


Рис.1. Иммуногистохимическое окрашивание печени на инсулин (стрелками показаны инсулин<sup>+</sup> клетки). Увеличение  $\times 400$ , шкала –  $50 \mu\text{m}$

Число гепатоцитов с положительной реакцией на инсулин достоверно выше у диабетических животных по сравнению с показателем интактных крыс. При СД1 инсулин<sup>+</sup> печеночные клетки локализованы преимущественно в области портальных зон, тогда как при СД2 данные клетки расположены как перипортально, так и во второй зоне ацинуса. Вместе с тем, наблюдалось

снижение ОП инсулин<sup>+</sup> клеток в группе СД1 по сравнению с ОП интактной группы (таблица 1).

Таблица 1

Распределение и ОП инсулин<sup>+</sup> клеток

Показатель	Интактная группа	СД-1	СД-2
Общее количество инсулин-положительных гепатоцитов, N/мм <sup>2</sup>	14,26 ± 0,84	24,86 ± 2,36*	151,50 ± 7,34*#
Инсулин-положительные гепатоциты в области портальных зон, N/мм <sup>2</sup> (%)	0	13,58 ± 3,08* (51,6 ± 7,0 %)*	41,10 ± 4,9* # (27,90 ± 4,23 %)*#
ОП инсулина в инсулин <sup>+</sup> гепатоцитах	0.20 ± 0.01	0.17 ± 0.012*	0.19 ± 0.01

\* – различие по сравнению с показателем интактной группы достоверно при  $p < 0.05$ ; # – различие по сравнению с показателем группы СД1 достоверно при  $p < 0.05$

**Выводы:**

1. Инсулин<sup>+</sup> клетки определяются в срезах печени всех исследуемых групп.

2. Локализация и распределение инсулин<sup>+</sup> гепатоцитов зависит от типа сахарного диабета.

3. Наибольшее число инсулин<sup>+</sup> клеток печени отмечается при СД2. При этом данные клетки располагаются как вокруг портальных трактов, так и во второй зоне ацинуса. Возможно, это является причиной достаточно высокого уровня инсулина в плазме крови животных с СД2.

4. При СД1 инсулин<sup>+</sup> гепатоциты локализуются вокруг портальных трактов и характеризуются снижением ОП.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы АААА-А19-119070190064-4.

**Список литературы:**

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учебник / Аметов А.С. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 112 с.

2. Данилова И.Г., Гетте И.Ф. Способ моделирования аллоксанового диабета. Патент на изобретение №2534411; 2014

3. Спасов А.А. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / Спасов А.А., Воронкова М.П., Сингур Г.Л., Чепляева Н.И. и др. // Биомедицина. – 2011. – №3. – С. 12-18

4. Chen X., In vivo detection of extrapancreatic insulin gene expression in diabetic mice by bioluminescence imaging / Chen X, Larson C.S., West J., Zhang X., // PLoS One. – 2010. – V. 5. – №2. – P.93-97. doi:10.1371/journal.pone0009397

5. Harris-Hayes M. Role of physical therapists in fighting the type 2 diabetes epidemic / Harris-Hayes M., Schootman M., Schootman J.C., Hastings M.K. // J. Orthop. Sports. Phys. Ther. – 2020. – V 50. – №1. – P. 5-16

6. Luo H. Reprogramming of mice primary hepatocytes into insulin-producing cells by transfection with multicistronic vectors / Luo H, Chen R, Yang R, et al. // J Diabetes Res. – 2014. – V. 2014. – P.1-7 doi:10.1155/2014/716163

7. Philipp A. G. Rutter The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus / Philipp A. G., Guy A. R. // Antioxidants & Redox Signaling. – 2017. – V. 26. – №10. – P.501-518

УДК 576.32

**Байрамукова Д.Д., Десятова М.А.  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ  
ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА В КЛИМАКТОРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ  
У ЖЕНЩИН**

Кафедра медицинской биологии и генетики  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bayramukova D.D., Desyatova M.A.  
MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS THE HORMONAL  
BACKGROUND INFLUXES IN THE WOMEN'S CLIMACTORIC PERIOD**

Department of medical biology and genetics  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

Email: mardesyatova@yandex.ru

**Аннотация.** В статье описаны изменения гормонального фона в климактерическом периоде у женщин. Определена степень выраженности симптомов, менопаузы, определена возрастная категория.

**Annotation.** In this article determination the severity of menopause symptoms, determining the age category had been described.

**Ключевые слова:** Климактерический период, климакс, менопауза, возрастная категория, гормоны.

**Keyword:** Climacteric period, climax, menopause, age category, hormones.

**Введение**

Во второй половине XX столетия проблема климактерического периода приобрела особую актуальность в связи с тем, что произошли значительные изменения в возрастной структуре населения, увеличилась продолжительность жизни. Следовательно, увеличилась длительность климактерического периода. В связи с этим понятен все увеличивающийся интерес, проявляемый к этому периоду жизни, прежде всего в плане сохранения здоровья[1-2].