



## НЕЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 16.379-008.64-056.7:599.32

DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.4.201

### ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ДЕГУ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ

Анисимова К. А. – ассистент кафедры патологической физиологии; Родионова М. Д. – студент 4 курса (Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины)

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дегу, глюкагон, инсулин  
**Keywords:** diabetes mellitus, degu, glucagon, insulin



#### РЕФЕРАТ

Исследование проводили в ветеринарных клиниках г. Санкт-Петербурга. Объектами для проведения данного исследования послужили кустарниковые белки в возрасте от 1 года до 8 лет. Для изучения генетической предрасположенности к сахарному диабету (СД) был взят биологический материал. Отобранная опытная группа состояла из 10 клинических случаев СД у дегу. Изучены клинические признаки, состояние грызунов, а также уровень глюкозы в крови (УГК) на момент обращения глюкометром «Contour TS» с диапазоном 0.6 – 3.3 ммоль/л. При исследовании установлено отсутствие возрастной предрасположенности; отсутствие половой предрасположенности (самцы – 60%, самки – 40%); нормы кормления не соблюдались у всех особей (на постоянной основе животные получали несбалансированные промышленные корма); уровень глюкозы в сыворотке крови всех особей превышал физиологическую норму более чем в 3 раза – от 30.8 ммоль/л и выше; отмечены основные клинические признаки: апатия – 90%, катаракта – 40%, нарушение координации – 40%, полиурия и полидипсия – 30%, ожирение – 30%, снижение аппетита – 20%, состояние комы – 20%.

#### ВВЕДЕНИЕ

Дегу или кустарниковые белки склонны к инсулиннезависимому сахарному диабету, в силу видовых особенностей регулирования УГК. Их инсулин-глюкагоновая система имеет ряд особенностей в виде: строения инсулина, глюкагона и их свойства аффинности с инсулиновыми рецепторами, а также способности к концентрации инсулина в крови.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ФГБОУ ВО «СПбГУВМ» кафедры пато-

логической физиологии и на базе ветеринарных клиник г. Санкт-Петербург. Проведен обзор научной литературы для составления теоретической основы исследования [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Объектами исследований стали 10 клинических случаев СД у дегу. Были проанализированы данные, полученные ветеринарными специалистами при первичном обращении пациентов с подтвержденным СД: анамнез жизни, анамнез болезни, данные клинического осмотра и исследования УГК с помощью глюкометра «Contour TS» с диапазоном 0.6 – 3.3 ммоль/л.



Таблица 2  
Сравнение аминокислотных остатков препроглобулина шести млекопитающих (I – дегу; II – морская свинка; III – хомяк; IV – крыса; V – бык; VI – человек)

Сигнальный пептид		ГППП		Г-люкагон	
I	MKSIYFVAGLFVMLVQGSWQ	HPLQDTEEKPRFSFSQTDLLDDPPDMNED	KRHSQGTFTSDYSKFLDTRRAQ		
II	MKSVYFVAGLFVMLAQQSWQ	RSLQDTEEKPRSVSASQTDMLDDPPDMNED	KRHSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQ		
III	MKNIVYVAGFFWLVQGSWQ	HSLQDTEEKSRFPASQTDPLEDDPQINED	KRHSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQ		
IV	MKTIVYVAGLFVMLVQGSWQ	HAPQDTEENARSPASQTEPLEDDPQINED	KRHSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQ		
V	MKSLYFVAGLFVMLVQGSWQ	RSLQDTEEKSSFPAPQTDPLGDDPQINED	KRHSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQ		
VI	MKSIYFVAGLFVMLVQGSWQ	RSLQDTEEKSRFSASQADPLSDPPDMNED	KRHSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQ		

ГПП-1

I	DFLDWLKNT	KRNRNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVTVVEELRR
II	QFLKWLNV	KRNRNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVVAIVEELGR
III	DFVQWLMNT	KRNRNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVTVVEELGR
IV	DFVQWLMNT	KRNRNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVVAIAEELGR
V	DFVQWLMNT	KRKNNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVNIVEELRR
VI	DFVQWLMNT	KRNRNEIAKR	HDEFERHAEFTTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR	GRRDFPEEVVAIVEELGR

ГПП-2

I	R	HADGFSDEMNTVLDHLATKDFINWLQTKITDRK
II	R	HADGFSDEMNTILDNLATRDFINWLQTKITDRK
III	R	HADGFSDEMNTILDSLATRDFINWLQTKITDKK
IV	R	HADGFSDEMNTILDNLATRDFINWLQTKITDKK
V	R	HADGFSDEMNTVLDLSTLARDFINWLQTKITDRK
VI	R	HADGFSDEMNTILDNLAAARDFINWLQTKITDRK

Обе цепи дегу обладают некоторой уникальностью: наличие двух дополнительных аминокислотных остатков в конце А-цепи; остатки 8, 9, 13 и 14 А-цепи отклоняются от других консервативных остатков; В-цепь дегу состоит из 29 аминокислотных остатков, а не обычных 30; остатки 1, 2, 18, и 29 отличаются от консервативных остатков; уникальная делеция в позиции 24 В-цепь; некоторые остатки цепи заменены у дегу.

Инсулин дегу имеет сниженную биологическую активность – 1-10% по сравнению с другими млекопитающими, т. к. его аффинность с инсулиновыми рецепторами ослаблена в силу уникальной последовательности аминокислотных остатков. Сниженная активность гормона компенсируется долгим периодом полураспада и способностью к усиленному синтезу инсулина (больше, чем у других млекопитающих) и повышению его концентрации.

Из-за уникальной структуры А- и В-цепей инсулина у дегу возможна экспрессия фибриллогенного варианта инсулина, вызывающего островковый амилоидоз поджелудочной железы.

Исследована последовательность аминокислотных остатков молекулы глюкагона млекопитающих в составе препроглюкагона, состоящего из: сигнального пептида, глициноподобного панкреатического пептида (ГПП), глюкагона и глюкагоноподобных пептидов (ГПП) типов 1 и 2 (табл. 2).

Изменения в С-концевом участке (с 12-26 остатка) глюкагона дегу на 5 остатков отрицательно влияют на его аффинность со связывающим рецептором, снижая биологическую активность гормона, что, возможно, возникло для компенсации низкой активности инсулина.

При кормлении дегу несбалансированными кормами с большим содержанием простых углеводов у грызунов УГК становится выше физиологической нормы (5.5 – 11.1 ммоль/л), развивается стойкая гипергликемия, что приводящая к уменьшению связывания и деградации инсулина и развитию инсулинорезистентности клеток за счет механизма «down regula-

tion». К развитию инсулинорезистентности предрасполагает сниженная аффинность инсулина с рецепторами.

В исследованиях у опытной группы дегу с высоким содержанием фруктозы в корме отметили повышение за 2,3 года концентрации инсулина в крови на 53% и индекса инсулинорезистентности НОМА на 118% по сравнению с контрольной (табл. 3). Гистологический анализ образцов печени опытной группы показал изменения аналогичные неалкогольной жировой болезни печени у человека, включая стеатоз печени, раздувание гепатоцитов и воспалительную инфильтрацию.

В-клетками поджелудочной железы активно синтезируется инсулин, развивается гипертрофия и/или гиперплазия островков Лангенгарса. При гиперсекреции инсулина, который имеет длительное время полураспада, происходит экспрессия большого количества фибриллогенных молекул гормона, что приводит к образованию ими амилоидных фибрилл, откладывающихся в островках Лангенгарса, и развитию островкового амилоидоза.

В перенапряженных  $\beta$ -клетках из-за гиперсекреции инсулина происходит нарушение укладки молекул проинсулина, что приводит к развитию стресса ЭР – общебиологического феномена функциональной перегрузки аппарата секреции белка, суть которого состоит в накоплении неправильно свернутых белковых цепочек, что ведет к прекращению нормального функционирования клетки и её гибели.

В исследованиях Fox, J. M. (1979) у 7 из 10 дегу с СД обнаружены цитомегаловирус и характерные для него цитологические включения в клетках поджелудочной железы. Сделан вывод: цитомегаловируса и клинические данные о дисфункции островков позволяют предположить, что вирус является одним из факторов СД у дегу.

Стойкая гипергликемия ведет к структурным и функциональным нарушениям клеток, тканей и органов всего организма.

В начале становления СД дегу набирают вес, отмечается полифагия, развивает-

**Таблица 3**

**Сравнение уровня инсулина и индекса НОМА у дегу из контрольной и опытной группы через 28 месяцев**

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Инсулин, мкЕд/мл	0.82 ± 0.10	1.75 ± 0.39
Индекс НОМА	411.25 ± 56.77	900.36 ± 176.77

**Таблица 4**

**Опытная группа дегу с СД**

№	Возраст, лет	Пол	Кормление	УГК на момент обращения, ммоль/л	Клинические признаки/ состояние на момент обращения
1	2	Самец	Нормы кормления не соблюдались	30.8	Апатия, полиурия, полидипсия, ожирение
2	1	Самец	Нормы кормления не соблюдались	31.3	Катаракта, полидипсия, полиурия, нарушение координации
3	4	Самец	Нормы кормления не соблюдались	32.2	Апатия, снижение аппетита
4	2	Самка	Нормы кормления не соблюдались	33.1	Апатия, ожирение
5	5	Самка	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Апатия, отсутствие аппетита и дефекации
6	4	Самец	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Катаракта, апатия, ожирение
7	7	Самец	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Катаракта, нарушение координации, апатия, полиурия, полидипсия
8	3	Самка	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Катаракта, нарушение координации, апатия
9	8	Самец	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Состояние комы; до этого апатия, нарушение координации
10	3	Самка	Нормы кормления не соблюдались	Более 33.3	Состояние комы; до этого апатия

ся стойкая гипергликемия. У животных появляются глюкозурия, полиурия, поллакиурия, полидипсия. Дегу апатичные, мало двигаются. С прогрессированием СД грызуны худеют, возможно снижение аппетита, нарушается координация движений и развивается билатеральная ката-

ракта. В экспериментально вызванном СД дегу, у животных катаракта развилась в течение четырех недель.

В практической части исследования была отобрана опытная группа, состоящая из 10-и клинических случаев СД у дегу (табл. 4). «Клинические признаки/

состояние на момент обращения» описаны владельцами и/или обнаружены во время осмотра специалистом. УГК исследован глюкометром «Contour TS» с диапазоном 0.6 – 3.3 ммоль/л.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом при исследовании было установлено, что генетическая предрасположенность кустарниковых белок заключается в уникальности их инсулин-глюкагоновой системы: уникальное строение инсулина, глюкагона, их сниженная аффинность, способности к значительному повышению концентрации инсулина в крови и экспрессии фибриллогенных молекул гормона. Основным фактором развития эндокринопатии выступает несбалансированная диета кормами с высоким содержанием простых углеводов, также предполагается роль вирусного фактора. В развитии СД отсутствуют возрастная или половая предрасположенность. При поступлении в клинику УГК таких грызунов превышает физиологическую норму в 3 раза и в анамнезе/осмотре отмечают следующие клинические признаки: апатия, билатеральная катаракта, нарушение координации, полиурия и полидипсия, ожирение, снижение аппетита, состояние комы.

#### **Study of degu's genetic preposition to diabetes mellitus**

**Anisimova K.— assistant; Rodionova M. — student, Saint Petersburg state University of veterinary medicine**

#### **ABSTRACT**

The study was carried out in veterinary clinics in St. Petersburg. The objects for this study were shrew squirrels aged from 1 to 8 years. To study the genetic predisposition to diabetes mellitus (DM), biological material was taken. The selected experimental group consisted of 10 clinical cases of DM in degu. The clinical signs, the state of the rodents, as well as the blood glucose level (GGC) at the time of treatment with the "Contour TS" glucometer with a range of 0.6 - 3.3 mmol /L were studied. The study found no age-related predisposition; lack of sexual predisposition (males - 60%, females - 40%); feeding norms were not observed in all individuals (animals received unbalanced

industrial feed on an ongoing basis); the level of glucose in the blood serum of all individuals exceeded the physiological norm by more than 3 times - from 30.8 mmol/L and higher; the main clinical signs were noted: apathy - 90%, cataracts - 40%, impaired coordination - 40%, polyuria and polydipsia - 30%, obesity - 30%, decreased appetite - 20%, coma - 20%

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ardiles A., Ewer J., Acosta M. L. Octodon degus (Molina 1782): A Model in Comparative Biology and Biomedicine / A. Ardiles, J. Ewer, M. L. Acosta, A. Kirkwood, A. Martinez, L. Ebensperger, F. Bozinovic, T. Lee, A. G. Palacios // Cold Spring Harbor Protocols, 2013 – № 2013 (4) – С. 312-318.
2. Brown C., Donnelly T. M. Cataracts and Reduced Fertility in Degus (Octodon degus) // Lab Animal, 2001 – № 30 (6) – С. 25-26.
3. Brown C., Donnelly T. M. Disease Problems of Small Rodents / C. Brown, T. M. Donnelly // Ferrets, Rabbits, and Rodents, 2004 – С. 354-372.
4. Hellman U., Wernstedt C., Westermark P. Amino acid sequence from degu islet amyloid-derived insulin shows unique sequence characteristics / U. Hellman, C. Wernstedt, P. Westermark, T. D. O'Brien, W. B. Rathbun and K. H. Johnson // Biochemical and biophysical research communications, 1990 – № 169 (2) – С. 571-577.
5. Edward M. S. Nutrition and Behavior of Degus (Octodon degus) // Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, 2009 – № 12 (2) – С. 237-253.
6. Fox J. G., Murp J. C. Cytomegalic Virus-Associated Insulinitis in Diabetic Octodon degus // Veterinary Pathology, 1979 – № 16 (5) – С. 625-628.
7. Nishi M., Steiner D. F. Cloning of Complementary DNAs Encoding Islet Amyloid Polypeptide, Insulin, and Glucagon Precursors from a New World Rodent, the Degu, Octodon degus // Molecular Endocrinology, 1990 – № 4 (8) – С. 1192-1198.
8. Opazo J. C., Soto-Gamboa M., Bozinovic F. Blood glucose concentration in caviomorph rodents // Comparative Biochemistry

and Physiology - Part A Molecular & Integrative Physiology, 2004 – № 137 (1) – С. 57-64.

9. Rivera D. S., Lindsay C. B., Codocedo J. F. Long-Term, Fructose-Induced Metabolic Syndrome-Like Condition Is Associated with Higher Metabolism, Reduced Synaptic

Plasticity and Cognitive Impairment in Octodon degus / D. S. Rivera, C. B. Lindsay, J. F. Codocedo, L. E. Carreño, D. Cabrera, M. A. Arrese, C. P. Vio, F. Bozinovic, N. C. Inestrosa // Molecular Neurobiology, 2018 – № 55 (8) – С. 9169-9187.

УДК 619:636.025

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПЕРЬЯХ ЖУРАВЛЕЙ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Степанова М.В.- к.б.н., доцент, ФГБОУ ВО Ярославская государственная сельскохозяйственная академия, г. Ярославль, Россия

**Ключевые слова:** микроэлементы, биосубстраты, перья, журавли, центильные шкалы. **Key words:** trace elements, biosubstrates, feathers, cranes, centile scales.



### РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты исследований микроэлементного состава перьев диких птиц, содержащихся в условиях Московского зоопарка. Целью исследования было изучить содержание некоторых тяжелых металлов и мышьяка у представителей семейства журавлиные – *Gruidae* (японский журавль – *Grus japonensis*, журавль Стенли – *Anthropoides paradiseus*, венценосный журавль – *Balearica regulorum gibbericeps*, даурский журавль – *Grus vipio*) и разработать центильные шкалы для оценки состояния здоровья птиц. В 2018 - 2020 годах проведены исследования перьев журавлей на предмет накопления цинка, меди, железа, свинца, кадмия и мышьяка атомно-абсорбционным методом. Приведены данные по особенностям содержания химических элементов у разных видов журавлей. **В ходе исследования установлено**, что по величине среднего содержания в перьях птиц семейства журавлиные исследуемые элементы образуют следующий убывающий ряд: Fe > Zn > Cu > Pb > Cd > As. У журавлей, содержащихся в Московском зоопарке, наблюдается тенденция к снижению цинка и мышьяка – у 25,0% и 37,5 %, соответственно, увеличению свинца, кадмия и мышьяка – у 25,0 % особей. 50% исследуемых птиц по уровню содержания мышьяка в перьях, 25 % по цинку, меди, железу и свинцу, 12,5 % - по кадмию находятся в состоянии «предболезни» и требуют дополнительных обследований. В опахале перьев журавлей установлено достоверное увеличение концентрации цинка и свинца в бороздках, по сравнению со стержнем, в 3,6 и 4,4 раза, соответственно. Выявлена достоверная средняя прямая связь в перьях птиц между уровнем Zn и Pb, Cu и Fe, Cu и As и обратная средняя связь между уровнем Zn и As. Для улучшения микроэлементного статуса журавлей зоологических учреждений необходимо проводить мониторинговые исследования с периодичностью 1 раз в полгода с оценкой уровня химических элементов по центильным шкалам.