

ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ У КРЫС С ПОНИЖЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА DAT

Фесенко З.С., Сылко П.А., Вольнова А.Б., Ваганова А.Н.

Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет (ИТБМ СПбГУ), Санкт-Петербург, Россия

Введение. Дофаминовый транспортёр (DAT) экспрессируется дофаминовыми нейронами и обеспечивает обратный захват дофамина из синаптической щели, что необходимо для ограничения длительности эффекта данного нейромедиатора и восполнения внутриклеточного пула дофамина. Мутации и изменения уровня экспрессии гена DAT связаны с риском развития развитием нейропсихиатрических заболеваний, а также заболеваний, сопровождающихся поражением дофаминергических нейронов. Лабораторные животные, нокаутные по гену DAT, рассматриваются как модели для исследования подобных состояний, в том числе синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра и шизофрении. Крысы, нокаутных по гену DAT (DAT-KO), отличаются гиперактивностью, гиперлокомоторией, стереотипиями и сниженной способностью к обучению. Крысы DAT-KO характеризуются меньшими размерами и весом по сравнению с животными дикого типа (WT). В то же время крысы, гетерозиготные по нокаутному аллелю гена DAT (DAT-Het) не отличаются по весу и размеру от крыс WT. При этом у них отмечаются изменения поведения, в первую очередь нарушения социального поведения.

Влияние нокаута гена DAT на поведение и ЦНС изучено достаточно хорошо, при этом сведения об изменениях, происходящих в других органах и тканях животных, изучены фрагментарно. Экспрессия транспортера DAT была выявлена вне головного мозга, в частности, на низком уровне его РНК была выявлена в альфа- и бета-клетках островков Лангерганса, которые способны синтезировать и секретировать дофамин. Секреция инсулина бета-клетками островков Лангерганса сопровождается выделением дофамина, который участвует в аутокринной и паракринной регуляции. Дофамин повышает уровень стимулированной глюкозой секреции инсулина, непосредственно воздействуя на дофаминовые рецепторы на поверхности бета-клеток, а также подавляя секрецию глюкагона альфа-клетками и соматостатина дельта-клетками. В то же время отмечено, что среди пациентов с

нейропсихиатрическими заболеваниями, связанными с нарушениями дофаминового сигналинга в центральной нервной системе, включая шизофрению, расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, частота метаболического синдрома и диабета II типа в 2-3 раза выше, чем в популяции в целом.

Цель представленного исследования состояла в оценке влияния сниженной экспрессии гена DAT, характерной для крыс DAT-Het, на способность организма к регуляции уровня глюкозы в глюкозотолерантном тесте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах дикого типа и DAT-Het. Всего было исследовано 40 животных, по 10 животных каждого пола и каждого генотипа, возраст животных 12-14 недель. Животные содержались в условиях вивария со свободным доступом к воде и корму. Формирование групп проводилось после генотипирования животных. Измерение концентрации глюкозы и глюкозотолерантный тест проводили после 12 часов голодания. Животные получали углеводную нагрузку однократно, путём внутрибрюшинной инъекции глюкозы в дозе 2 г/кг. Концентрацию глюкозы в крови измеряли до углеводной нагрузки и спустя 30, 60, 90 и 120 минут после инъекции. Для измерения отбирали цельную капиллярную кровь из кончика хвоста. Измерение содержания глюкозы в крови проводили электрохимическим методом с помощью глюкометра «Accu-Chek Instant» (Roche, Швейцария). Обработку полученных данных проводили с помощью программной среды R. Для сравнения полученных показателей использовали t-критерий Стьюдента.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом в области исследований на животных СПбГУ (заключение № 131-03-2 от 28 февраля 2025 г.).

Результаты. При оценке фонового значения глюкозы было установлено, что у крыс, DAT-Het повышено содержание глюкозы в крови по сравнению с животными дикого типа ($P < 0,05$). При этом у животных дикого типа отмечена средняя концентрация глюкозы 4.94 ± 0.676

ммоль/л, что находится в пределах нормы данного показателя для крыс, а у DAT-Het животных он повышен до $5,86 \pm 0,968$ ммоль/л, что превышает норму данного показателя.

При введении глюкозы было отмечено повышение содержания глюкозы в крови крыс WT и DAT-Het до 15.62 ± 4.917 ммоль/л и 13.52 ± 4.450 ммоль/л соответственно (статистически значимого различия не установлено, $P > 0,05$). При этом в процентном выражении было отмечено повышению глюкозы на $224,19 \pm 129,807$ % у животных WT, что было значительно выше, чем у DAT-Het, у которых уровень глюкозы в крови увеличился после инъекции на $134,44 \pm 79,185$ % ($P < 0,05$). Статистически значимых отличий уровня глюкозы и процентного изменения её концентрации между двумя группами установлено не было.

При сравнении значений площади под гликемической кривой статистически значимых различий между крысами WT и DAT-Het установлено не было ($P > 0,05$) при этом средний показатель для крыс WT составил $1315,69 \pm 342,859$, а для DAT-Het $1164,38 \pm 256,038$, что, вместе

с вышеописанными различиями, указывает на сглаженную форму гликемической кривой.

Закключение. Таким образом, у крыс с пониженной экспрессией гена DAT (DAT-Het) отмечено повышение уровня глюкозы в крови, приводящее к тому, что средний показатель в выборке превышает норму для данного вида лабораторных животных. В то же время в глюкозотолерантном тесте у этих животных отмечается менее выраженное повышение глюкозы в гипергликемической фазе (в первые 15 минут после глюкозной нагрузки). Выявленные изменения могут указывать на изменённую способность тканей крыс DAT-Het к поглощению глюкозы. Выявленное изменение указывает на нарушения метаболизма глюкозы, характерные для крыс DAT-Het. Дальнейшие исследования роли DAT в регуляции метаболизма позволят расширить понимание молекулярных основ коморбидности нейropsychиатрических и метаболических заболеваний и создать модель подобных состояний для совершенствования подходов к их лечению.

Работа выполнена при поддержке СПбГУ, шифр проекта 129659216.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА C589T ГЕНА *IL4* С РАЗВИТИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кузьмина Л.П.^{1,2}, Хотулева А.Г.^{1,2}, Анохин Н.Н.^{1,2}, Хермасси У.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность. Цитокины, являющиеся главными медиаторами иммунной системы и осуществляющие регуляцию межклеточных взаимодействий, образуют цитокиновую сеть и участвуют в патогенезе всех воспалительных и аллергических заболеваний, в том числе и в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии.

Генетический полиморфизм цитокинов может быть связан с различным уровнем продукции цитокинов при воздействии стимула одной интенсивности в ответ на антигенное раздражение, повреждение тканей или проникновение в организм патогенов, что определяет актуальность исследования полиморфных вариантов генов цитокинов при различных заболеваниях.

Целью работы явился анализ ассоциаций наличия полиморфизма C589T гена *IL4* с развитием и тяжестью

течения профессиональной бронхолегочной патологии (профессиональная бронхиальная астма, профессиональная ХОБЛ, асбестоз).

Материалы и методы. Обследованные группы представлены больными с установленными диагнозами профессиональной бронхиальной астмы ($n=136$), профессиональной ХОБЛ ($n=63$), асбестоза ($n=94$) и группой сравнения ($n=200$), в которую вошли работающие в условиях воздействия промышленного аэрозоля без бронхолегочной патологии. Лица с профессиональными астмой и ХОБЛ разделены на подгруппы в зависимости от специфики воздействующих вредных производственных факторов, лица с асбестозом — в зависимости от значений индивидуальной экспозиционной дозы пыли хризотила за весь период работы.