

# Модели сахарного диабета, их выбор и использование в экспериментальных исследованиях

Т. Г. Титок, А. А. Евсеенко, Ф. Аджамиян, В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 252143, Украина

*В обзоре описаны существующие модели диабета у грызунов: как мутантные формы, выявленные в естественных условиях и полученные целенаправленно при помощи геноинженерных и генетических методов, так и искусственно индуцируемые при помощи химических веществ, таких как аллоксан и стрептозотоцин (СТЦ). Показана зависимость ответа мышей на субдиабетогенные дозы СТЦ от возраста, а также снижение количества препарата для индукции диабета при повторном введении.*

Сахарный диабет — заболевание, сопровождаемое выраженным нарушением гормональной регуляции углеводного обмена с проявлением в разной степени молекулярно-биологических, биохимических, патоморфологических изменений в сердечно-сосудистой, иммунной, выделительной системах организма. Сахарный диабет выявлен у многих животных: собак, кошек, свиней, хомяков, крыс, мышей, кроликов. Однако в исследовательских работах широко используются линейные и мутантные грызуны (крысы и мыши), среди которых встречаются все типы диабета.

Для обоснованного выбора модели в зависимости от поставленной задачи эксперимента и последующей объективной его интерпретации необходимо знание биологических и биохимических особенностей возникновения и проявления диабетического синдрома у животных независимо в естественных или экспериментальных условиях. Для изучения наследственных факторов, механизмов патогенеза и особенностей протекания клиники заболевания преимущественно используются животные с естественно возникшим диабетом [1]. Еще в 60-е годы в процессе введения инбредных линий мышей был выявлен рецессивный ген диабета (diabetes-db) в линии C<sub>57</sub>Bl/Ks [1]. Сейчас известно несколько аллелей этого гена у мышей: db<sup>2j</sup>, выявленный в линиях C<sub>57</sub>Bl/6J и C57Bl/Ks, db<sup>3j</sup> — в

линиях 129J, db<sup>ab</sup> — в гетерогенных популяциях [1]. Мыши, несущие мутантный ген, более эффективно превращают пищу в жир, который интенсивно депонируется. У гомозиготных особей db/db клиническое начало диабета проявляется с гиперплазии островков Лангерганса и гипертрофии β-клеток в них, т. е. с гиперактивности островкового аппарата поджелудочной железы. Позднее происходит дегградация инсулин-продуцирующих клеток, что ведет к нерегулируемому выходу инсулина в плазму крови и повышению его уровня. У таких животных, несмотря на гиперинсулинемию, наблюдаются нарушение утилизации глюкозы с проявлением гипергликемии, повышение активности гликолизогенеза и липогенеза. Масса увеличивается в 1,5—2 раза за счет ожирения. Полагают [2], что в этом случае признаки гиперинсулинемии и гипергликемии являются вторичными. Первичная причина заболевания заключается в нарушенной работе тканевых инсулиновых рецепторов из-за измененного их состояния или отклонения в регуляции их активности [2].

Аналогичный диабет и тучность, только с клиническим проявлением в разном возрасте, выявлены также у мышей линий KK, JC, NZO. Разнообразие возрастных особенностей и степени ожирения в проявлении диабета зависит от генотипического фона. Это свидетельствует о сложности механизмов его возникновения и развития заболевания, включающих разные звенья углеводного и жирового обмена с нарушением утилизации глюкозы, что

сопровождается разной степенью гучности мышей без дефицита инсулина. Такие симптомы сходны со вторым типом диабета взрослых людей, в связи с чем указанные линии мышей могут использоваться в качестве модели для изучения генетических особенностей патогенеза и лечения инсулин-зависимого сахарного диабета (ИЗСД) человека.

В последние годы появились новые возможности исследования патогенеза этого типа диабета.

Достижения генной инженерии позволяют в настоящее время создавать целенаправленные генетические модели для конкретных исследований. Это метод «таргетинга генов» или получения целевых мутаций отдельных генов вследствие гомозиготной рекомбинации геномных последовательностей с экзогенной, искусственно введенной в клетку ДНК [3]. Появилась возможность либо полностью инактивировать определенные гены в организме («нокаутирование» генов), либо вводить в них небольшие направленные последовательности (точечные мутации) для осуществления коррекции мутантного гена. Таргетинг возможен только при получении и культивировании плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и создания на их основе химерных организмов. ЭСК используются для введения в них векторных конструкций: инсерционных либо замещения. Затем проводится селекция клеток, несущих чужеродную ДНК. В этом случае чужеродную ДНК вводят с геном-маркером, связанным с ней ковалентно, который легко идентифицировать после проникновения в клетку (например, ген *neo*, выявляемый при помощи антибиотика С418). Отобранные трансформированные клетки вводят в ранние зародыши мышей для получения химерных потомков, среди которых будут и несущие интересующий дефектный ген в половых клетках. Используя их в дальнейшем в скрещиваниях, получают гомо- и гетерозиготы по выключенному («нокаутированному») гену. Только таргетинг позволяет сохранить летальные мутации в гетерозиготном состоянии в отличие от других методов направленного предотвращения экспрессии генов, например, с помощью бессмысловых РНК или трансгеноза негативных доминантных генов.

Таким образом, была показана роль глюкокиназного гена (ГК)  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и клеток печени [4]. Авторы использовали комбинации инактивации генов ГК и трансгенный метод для получения мышей, несущих один нормальный и один инактивированный ГК-аллель, два инактивированных аллеля, а также мышей с экспрессией ГК-трансгена в  $\beta$ -клетках с отсутствием его функции в печени. В результате создана новая модель

инсулин-независимого сахарного диабета (ИНСД) у мышей, с помощью которой показана роль гена ГК в патогенезе диабета и необходимость полноценной экспрессии этого гена в  $\beta$ -клетках, а не в печени для поддержания нормогликемии.

Использование метода таргетинга позволило создать другую модель инсулин-резистентной формы диабета у мышей, дефицитную по гену IRS-1 (инсулин-рецепторного субстрата) основного цитоплазматического субстрата инсулинового рецептора [5]. Функция IRS-1 заключается в передаче сигнала от рецепторов к сигнальным белкам в цитоплазме клетки за счет связывания доменов SH-2 на них. Так стимулируются пусковые механизмы каскадной активации протеинкиназ фосфорилированием. Авторы показали существование IRS-1-зависимого и независимого путей сигнализации в процессе поглощения глюкозы тканями [5, 6].

Созданные модели, несомненно, представляют собой ценный материал для последующего выяснения механизмов и конкретных звеньев патологических нарушений поддержания гомеостаза глюкозы в организме.

Выявлены две животные модели со спонтанным проявлением ИЗСД, такие как мыши NOD (not obese diabetes) [7] и крысы BB (BioBreeding) [8].

Мыши NOD произошли от неинбредного стока мышей JCR. Селекцией и инбридингом получена линия мышей NOD, у которых воспалительные процессы в поджелудочной железе возникают в 4—8-недельном возрасте. Лимфоциты начинают заселять островки и разрушать инсулин-продуцирующие клетки. Установлено, что развитие диабета у них контролируется генным комплексом, состоящим не менее чем из трех рецессивных генов, из которых один сцеплен с главной системой гистосовместимости H-2 [9, 10]. Ген *Jdd-1<sup>s</sup>* сцеплен с локусом H-2K (17-я хромосома), ген *Jdd-2<sup>s</sup>* расположен проксимальнее от кластера *Thy-1/Alp* на 9-й хромосоме, *Jdd-3<sup>s</sup>* выявлен в беккросах, его локализация пока не установлена [10, 11]. Мыши NOD теряют антигены J-E II класса из-за генетических дефектов [12]. У этих мышей также отмечается низкий уровень экспрессии антигенов I класса и развитие диабета связано с генами, кодирующими белки, которые участвуют в транспорте пептидов, взаимодействующих с антигенами I класса в пределах системы гистосовместимости [13, 14]. Полагают, что аутоантиген представлен белком H-2K<sup>d</sup>. Это подтверждается тем, что Т-клетки с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> необходимы для развития болезни, а такие Т-клеточные клоны всегда выделяются из инсулитов у мышей NOD.

В нескольких колониях аутбредных крыс Wistar было выявлено спонтанное развитие диабета [8]. Селективным скрещиванием ядра из девяти семей в лаборатории Bio-Breeding добились увеличения случаев возникновения у них диабета до 30 % с равной частотой у обоих полов. От названия лаборатории крыс обозначили ВВ.

Начало тяжелой гипергликемии у таких крыс обычно проявляется в интервале 60—180 дней на фоне дефицита инсулина в крови с последующим развитием кетоацидоза без лечения инсулином [8]. Крысы ВВ генетически неоднородны. В островковой ткани поджелудочной железы отмечается мононуклеарная инфильтрация с последующей селективной  $\beta$ -клеточной деструкцией, в основе которой лежит аутоиммунный механизм. Метаболические и гистологические отклонения сильно напоминают изменения при инсулинзависимом ювенильном диабете человека.

Обе модели, мыши NOD и крысы ВВ, являются собой Т-клеточно опосредованное иммунное заболевание, которое можно экспериментально предотвратить при помощи анти-Т-клеточных моноклональных антител CD4 и CD8. Показано, что дефекты в эпителиальных стромальных клетках тимуса и у крыс ВВ, и у мышей NOD являются провоцирующим фактором индукции аутоиммунных инсулитов [15].

Описанные животные, особенно последние две модели, требуют определенных условий содержания с соблюдением диеты, постоянной проверки глюкозы в крови, ежедневной инсулинотерапии больных особей. Размножение их затруднено из-за чрезвычайной чувствительности к инфекциям, особенно легочным. Поэтому разводятся они в относительно стерильных условиях, с регулярными профилактическими приемами антибиотиков. Вследствие этого стоимость их содержания значительно возрастает, но, несмотря ни на что, ценность данных моделей не снижается. Геном грызунов, в особенности мышей, всесторонне охарактеризован. Установлена значительная гомология между группами сцепления мышей и человека, что позволяет изучать на них не только конкретные генетические механизмы этиологии и патогенеза диабета, но и значительно ускорить исследования.

Для разработки новых экспериментальных подходов лечения диабета широко используются более доступные и дешевые модели диабета, искусственно созданные при помощи таких химических веществ, как аллоксан и стрептозотозин (СТЦ).

Аллоксан (пиридин-2,4,5,6,(1Н,3Н)-тетра) использовали для получения экспериментального диабета с 1943 года. Диабетогенное действие аллокса-

на связывают с быстрым избирательным накоплением его в  $\beta$ -клетках [16]. Аллоксан повреждает ДНК клетки опосредованно через действие перекисей и свободных радикалов, которые образуются в процессе его метаболизма в металл-катализируемых реакциях (Haber-Weiss):  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{OH}^- + \text{O}_2$ . Наблюдаемая чрезвычайная чувствительность инсулин-продуцирующих клеток к аллоксану определяется слабой ферментативной защитой их в результате дефицита содержания в них супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, устраняющих в клетке гидроксильные радикалы [17]. Полагают, что механизм диабетогенного действия начинается с разрывов ДНК в ядрах  $\beta$ -клеток, ведущих к активации ядерной полимеразной полиАДР-рибозы, что в свою очередь снижает количество внутриклеточного НАД, и подавлению синтеза проинсулина [18]. После аллоксана не наблюдается репаративного синтеза ДНК вследствие повреждения репаративных ферментов. В настоящее время аллоксан в качестве диабетогенного средства почти не используется из-за сильного действия и тяжелого кратковременного течения заболевания. С 70-х годов начали применять СТЦ, при помощи которого можно получить диабетический синдром разной степени тяжести [19]. СТЦ — 2-диокси-D-глюкоза, производное N-метил-N-нитрозомочевины [19], антибиотик широкого спектра действия, обладающий антиопухолевым, онкогенным и диабетогенным свойствами. СТЦ избирательно разрушает  $\beta$ -клетки островков Лангерганса. После однократного введения антибиотика в дозе 200 мг на 1 кг живой массы мышам или 60—70 мг/кг крысам гипергликемия развивается в течение 24 ч как следствие полного разрушения инсулин-секретирующих клеток поджелудочной железы. В этом случае изменения ультраструктуры  $\beta$ -клеток видны уже после 4 ч без видимых признаков воспаления. Быстро происходит распад и фагоцитоз некротических клеток, выделение инсулина клетками снижается, соответственно нарастает гипергликемия, достигая высоких уровней на 2—3-и сут [20, 21]. Напротив, та же доза СТЦ (200 мг/кг), разделенная на пять ежедневных инъекций по 40 мг на 1 кг живой массы для мышей внутривентрикулярно, вызывает синдром с клиническими патологическими признаками, соответствующими ИЗСД I типа [22].

В настоящее время четко показано, что ИЗСД I типа у человека имеет иммунологическую основу, начало проявления которого связано с инфильтрацией островков Лангерганса мононуклеарными клетками, выявлением в них цитотоксичных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, появлением аутоанти-

тел в сыворотке крови и панкреатических клетках и, как следствие, с разрушением  $\beta$ -клеток.

Мелкие субдиабетогенные дозы СТЦ, введенные внутривенно или интраперитонеально, индуцируют у лабораторных мышей появление инсулитов с лимфоцитарными инфильтратами, с признаками активации иммунной Т-клеточной системы, которые впервые появляются через 5—6 дней после последней инъекции [22]. Наблюдается постепенное нарастание количества глюкозы в крови с максимальным содержанием ее с 10-го по 30-й день после последней инъекции СТЦ. Выявлена вариабельность  $\beta$ -клеток как по размеру, так и по нарушению их архитектоники с деструкцией и некрозом, также по инфильтрации их лимфоцитами и макрофагами. В работе [23] это объясняют наличием изоформ глюкозного транспортера на поверхности  $\beta$ -клеток. Показано, что быстрое поглощение СТЦ  $\beta$ -клетками отмечается при экспрессии в них GLUT-2, но не GLUT-1, что связывают со специфическим узнаванием.

Важно отметить, что способность СТЦ индуцировать диабет варьирует у разных линий мышей [21]. Это, возможно, зависит от наличия в их геноме разных аллелей комплекса Н-2, кодирующих поверхностные клеточные антигены Т-лимфоцитов. Об иммунологическом патогенезе свидетельствуют данные относительно безуспешности получения СТЦ-диабета у бестимусных или облученных мышей [21]. В работах [24, 25] также показано, что в инфильтратах панкреатических островков, вызванных субдиабетогенными дозами СТЦ, происходит 4—5-кратное увеличение продуктов V $\beta$ 8.2 области CDR-3 клеточных рецепторов Т-лимфоцитов. По мнению авторов, увеличение накопления этих продуктов происходит вследствие пролиферации именно этого клона Т-лимфоцитов, поскольку моноклональная сыворотка анти-V $\beta$ 8.2, а не другие, предотвращала развитие заболевания.

Авторами [22] при помощи разномеченных антител установлена активность генного комплекса гистосовместимости Н-2 (МНС) по выявлению продуктов I и II классов не только в поджелудочной железе, но и в почках, сердце, печени. Отмечена также повышенная секреция интерферона JFN $\gamma$ , причем с пиком проявления на 14-й и 21-й день, то есть в те же сроки, когда проявляется наивысшая гипергликемия после последнего введения СТЦ.

Приведенные данные подтверждают, что ведущим звеном в патогенезе модельного диабета, вызванного субдиабетогенными дозами СТЦ, является иммунологический Т-клеточный компонент, аналогичный таковому при возникновении ИЗСД у человека.

Таким образом, в настоящее время существуют все типы экспериментального диабета, выявленные либо в естественных условиях, либо полученные целенаправленно искусственным путем как при помощи геноинженерных методов, так и химических препаратов. Из известных моделей можно выбрать такую, которая будет соответствовать целям и задачам эксперимента, наиболее адекватную изучаемому типу диабета человека.

Наличие охарактеризованных моделей необходимо для разработки новых терапевтических методов, в том числе и возможности использования генной терапии. Для исследований геноинженерных методов лечения ИЗСД нами была выбрана СТЦ-модель диабета, вполне подходящая для этой цели не только из-за сравнительно быстрого получения ее у мышей, но и как наиболее адекватная по механизму патогенеза ИЗСД человека.

ИЗСД у мышей получали общепринятым методом, используя СТЦ фирмы «Sigma» (США). Препарат вводили интраперитонеально ежедневно в течение 5 дней из расчета 40 мг на 1 кг живой массы, растворенный *ex tempore* в цитратном буфере с рН 4,8—5,0. Общая доза введенного СТЦ одному животному составляла 200 мг/кг массы. Использовали самцов линии C<sub>57</sub>Bl/6J в возрасте от 1,5 до 4 месяцев, содержащихся на обычном рационе. Концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью индикаторных полос «Гемоглан» на отражательном фотометре «Глюкофот» производства фирмы ПВП «Норма» (Украина). Цельную кровь получали из ретроорбитального венозного сплетения при помощи стеклянных капилляров. Анализы проводили натощак.

При получении модельного СТЦ-диабета нами были выявлены некоторые особенности. Анализ динамики развития гликемии показал, что уровень ее у используемой линии мышей зависит от возраста животных (рис. 1). Несмотря на то, что нарастание уровня глюкозы в крови у животных разного возраста имело аналогичный характер, интенсивность, т. е. сила ответа на СТЦ, значительно различалась. У взрослых самцов наблюдали умеренную гликемию до 14 сут с момента последней инъекции СТЦ, после чего она повышалась на 3—4 единицы в период с 14-х по 21-е сут и в дальнейшем постепенно снижалась почти до нормы. В то же время у самцов не старше 2,5 месяца развивалась сильная гипергликемия с наивысшими показателями с 14 по 26-е сут, после чего уровень глюкозы начинал снижаться, однако на 40-е сут не достигал нормы. В период наивысшей гипергликемии без инсулинотерапии зарегистрирована гибель животных (около 3 %).



Рис. 1. Динамика развития гипергликемии у разновозрастных самцов C<sub>57</sub>Bl/6J после последней (пятой) инъекции СТЦ: 1 — 3,5—4 месяца (n = 15); 2 — 1,5—2,0 месяца (n = 23)



Рис. 2. Динамика развития гликемии после вторичного введения СТЦ самцам C<sub>57</sub>Bl/6J: 1 — после первичной 5-кратной инъекции СТЦ (n = 15); 2 — после вторичной 2-кратной инъекции СТЦ (n = 13)

Среди самцов старшего возраста были выявлены особи, у которых после введения СТЦ уровень глюкозы в крови не превышал 7,5—8 мМ. Таким животным по истечении четырех недель с момента последней инъекции антибиотика снова дважды был введен СТЦ в дозе 40 мг/кг массы. Оказалось, что на дополнительное введение препарата в значительно меньшей общей дозе животные отреагировали развитием более интенсивной гликемии, чем при первом пятикратном введении (рис. 2), уровень которой был сравним с таковым гликемии у молодых животных. Причем интенсивность развития гликемии во временных параметрах возрастала значительно быстрее и достигала высших показателей в период с 9-х по 17-е сут по сравнению с периодом 14—24-е сут у животных после первичного введения СТЦ.

На основании изложенных данных можно предположить, что в реакции на введенный СТЦ, по-видимому, играет определенную роль тимус, который у зрелых животных начинает атрофироваться, чем и можно объяснить снижение у них ответной реакции. С другой стороны, ускоренная и усиленная реакция мышей на повторное введение СТЦ в значительно меньшем количестве может также свидетельствовать об участии Т-клеток памяти, образовавшихся в организме животных при первичном воздействии либо непосредственно СТЦ, либо продуктов его метаболизма. Наши данные согласуются с результатами авторов [26], которые получили ускоренную и усиленную пролиферацию лимфоцитов в лимфоузлах после повторного введения СТЦ.

Т. Г. Титок, А. А. Евсеенко, Ф. Аджамиян, В. А. Кордюм

Моделі цукрового діабету, їхній вибір і використання в експериментальних дослідженнях

Резюме

В огляді обговорюються існуючі моделі діабету у гризунів: як мутантні форми, віднайдені в природних умовах і отримані цілеспрямовано генотипними та генетичними методами, так і штучно індуковані за допомогою хімічних речовин, таких як аллоксан і стрептозотцин (СТЦ). Показано залежність відгуку мишей на субдіабетогенні дози СТЦ від віку, а також зниження кількості препарату СТЦ для індукування діабету в разі повторного введення.

T. G. Tytok, A. A. Evseenko, F. Adjamiyan, V. A. Kordyum

Different models of the diabetes mellitus in experimental research on animals

Summary

This review describe the established models of the diabetes in rodents. They cover different forms of the disease concerned with the natural mutations occurred, with genetic engineering manipulations and with the induction using different chemicals agents like as alloxan and streptozotocin (STZ). It was shown that mice response to the subdiabetogenic STZ doses is influenced by animal age. It was also shown the subsequent injection sensibilizes mice response.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зайцев Т. Н. Линейные животные и мутанты в изучении диабета и ожирения // Вестн. АМН СССР.—1983.— № 9.—С. 51—57.
2. Ефремов А. С., Безродный Ю. В. Структура и функции инсулиновых рецепторов.—Киев: Наук. думка, 1987.— 186 с.
3. Тарантул В. З. Таргетинг генов как современная методология изучения их функции // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология.—1996.—№ 2.—С. 3—13.
4. Grupe A., Hultgren B., Ryan A., Yan Hui Ma, Bauer M., Stewart T. A. Transgenic knockouts reveal a critical require-

- ment for pancreatic  $\beta$ -cells glucokinase in maintaining glucose homeostasis // *Cell*.—1995.—83, N 10.—P. 69—78.
5. Tamemoto H., Kadowaki T., Tobe K., Yagi T., Sakura H., Hayakawa T., Terauchi Y., Ueki K., Kaburagi Y., Satoh S., Sekihara H., Yoshioka S., Horikoshi H., Furuta Y., Ikawa Y., Kasuga M., Yazaki M., Aizawa S. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1 // *Nature*.—1994.—372, N 6502.—P. 182—186
  6. Araki E., Lipes M. A., Patti M. E., Bruning J. C., Berritt Haag III, Johnson R. S., Kahn C. R. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of IRS-1 gene // *Nature*.—1994.—372, N 6502.—P. 186—190.
  7. Leither E. H., Prochazka M., Coleman D. L. Animal model of human disease. The non obese diabetic (NOD) mouse // *Anim. Lett. Pathol.*—1987.—128.—P. 380.
  8. Ali Naji, Silvers W. K., Bellgrau D., Barker C. F. Spontaneous diabetes in rats. Destruction of islets is prevented by immunological tolerance // *Science*.—1981.—213, N 4514.—P. 1390—1392.
  9. Hattori M., Buse J. B., Jackson R. A., Glimcher L., Dorf M. E., Minami M., Makino S., Moriwaki K., Kuzuya H., Imura H., Strauss W. M., Seidman J. G., Eisenbarth G. S. The NOD mouse: recessive diabetogenic gene in the major histocompatibility complex // *Science*.—1986.—231, N 4739.—P. 733—735.
  10. Prochazka M., Leiter E. H., Serreze D. V., Coleman D. L. Three recessive loci required for insulin dependend diabetes in nonobese diabetic mice // *Science*.—1987.—237, N 4812.—P. 350—355.
  11. Wicker L. S., Miller B. J., Coker L. Z., McNally S. E., Scott S., Mullen Y., Appel M. C. Genetic control of diabetes and insulinitis in the nonobese diabetic (NOD) mouse // *J. Exp. Med.*—1987.—165.—P. 1639—1643.
  12. Lund T., O'Reilly L., Hutchings P., Kanagawa O., Simpson E., Gravely R., Chandler Ph., Dyson J., Picard J. K., Edwards A., Kioussis D., Cook A. Prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice by transgenes encoding modified J-A  $\beta$ -chain or normal J-E  $\alpha$ -chain // *Nature*.—1990.—345, N 6277.—P. 727—729.
  13. Fausman D., Li X. P., Lin H. Y., Fu Y., Eisenbarth G., Avruch J., Guo J. Linkage of faulty major histocompatibility complex class I to autoimmune diabetes // *Science*.—1991.—254.—P. 1756—1761.
  14. Gaskins H. R., Manaco J. J., Leither E. H. Expression of intra-MHC transporter (Hami) genes and class I antigens in diabetes-susceptible NOD mice // *Science*.—1992.—256.—P. 1826—1828.
  15. Georgion H. M., Mandel T. E. Induction of insulinitis in athymic (nude) mice. The effect of NOD thymus and pancreas transplantation // *Diabetes*.—1995.—44, N 1.—P. 49—59.
  16. Gorus F. K., Malaisse W., Pipeleers D. Selective uptake of alloxan by pancreatic  $\beta$ -cells // *Biochem. J.*—1982.—208, N 2.—P. 513—515.
  17. Grankvist K., Marklund S. L., Taljedal J. B. CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutation peroxidase in pancreatic islets and other tissues in mouse // *Biochem. J.*—1981.—199, N 2.—P. 393—398.
  18. Блох К. О., Полторах В. В., Поверенный А. М. Молекулярные механизмы повреждения бета-клеток поджелудочной железы при действии диабетогенных факторов // *Успехи соврем. биологии*.—1987.—103, № 1.—С. 96—108.
  19. Weiss R. B. Streptozotocin: a review of its pharmacology, efficacy and toxicity // *Cancer Treat. Rep.*—1982.—66.—P. 427—438.
  20. Like A. A., Rossini A. A. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus // *Science*.—1976.—193, N 7.—P. 415—417.
  21. Kim J. T., Steinberg C. Immunological studies on the induction of diabetes in experimental animals cellular basis for the induction of diabetes by streptozotocin // *Diabetes*.—1984.—33 N 8.—P. 771—777.
  22. Cocfield S. M., Ramassar V., Urmson J., Cockfield S. M., Ramassar V., Urmson J., Halloran Ph. F. Multiple low dose streptozotocin induces systemic MHC expression in mice by triggering T-cells to release IFN $\gamma$  // *J. Immunol.*—1984.—142, N 4.—P. 1120—1128.
  23. Schnedl W. J., Ferber S., Johnson J. H., Newgard Ch. B. STZ transport an cytotoxicity. Specific enchancement in GLUT-2-expressing cells // *Diabetes*.—1994.—43, N 11.—P. 1326—1333.
  24. Herold K. C., Montag A. G., Fitch F. W. Treatment with anti-T-lymphocyte antibodies prevents induction of insulinitis in mice given multiple doses of streptozotocin // *Diabetes*.—1986.—35, N 5.—P. 570—573.
  25. Herold K. C., Bloch T. N., Vezys V., Sun Q. Diabetes induced with low doses of streptozotocin is mediated by V $\beta$ 8.2<sup>+</sup> T-cells // *Diabetes*.—1995.—44, N 3.—P. 354—359.
  26. Klinkhammer Ch., Popowa P., Gleichmann H. Specific immunity to streptozotocin. Cellular requirements for induction of lymphoproliferation // *Diabetes*.—1988.—37, N 1.—P. 74—80.

УДК 577.29:575.2.084  
Поступила в редакцию 15.06.98