



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ДИНАМИКА ПРОМЕНЕ БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТРА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈЕ И МОГУЋНОСТИ ИМУНОМОДУЛАЦИЈЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНОМ ИНДУКОВАНОГ DIABETES MELLITUS-A МИШЕВА

Кључне речи :

diabetes mellitus, streptozotocin, imunomodulation, cyclophosphamide

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак:

Стрептозотоцин (STZ) је продукт микроорганизма *Streptomyces achromatogenes* и иницијално је развијен као антибиотик. STZ има структуру сличну гликози и преко GLUT-2 транспортера улази у бета ћелије острваца панкреас. У њима врши оштећење ДНК (алкилацијом и повећањем оксидативног стреса) и тиме доводи до некрозе бета ћелија. Велика једнократна доза STZ (200 mg/kg) доводи до некрозе већине бета ћелија, док мале, поновљене дозе (40 mg/kg) доводе до делимичне некрозе бета ћелија након којих се код неких сојева мишева надовезује аутоимунски процес (аутоимунски инсулитис). Циљ: Праћење динамике промене биохемијских параметара гликорегулације и испитивање могућности имуномодулације (утицај на регулаторне лимфоците CD4/CD25 позитивне) аутоимунског процеса током индукције diabetes mellitus-а малим, поновљеним дозама STZ. Метод: Мужјаци мишева соја C57/B16 старости од 9 до 11 недеља били би третирани: Група 1 и 4 Сиклофосфамид - 2 дан (100mg/kg), Група 2 и 5: Сиклофосфамид (100mg/kg) -2 и +5 дан, Група 3 и 6 CFA - 5 дан. Дијабетесни синдром би био индукован применом STZ у дози од 40 mg/kg током 5 дана (1-5 дан) у групама 1,2,3 и 7.

Све време би били праћени: телесна маса, гликемија, кетонемија, гликозурија и кетонурија. Након жртвовања вршила би се класична НЕ и имунохистохемијска анализа панкреаса. Очекивани резултати: Очекује се да се у Групи 7 дијабетесни синдром развије од 5 до 10 дана експеримента, те да се исти не развије у контролним групама (4, 5 и 6). У прве три групе (1, 2 и 3) очекује се промена времена појаве дијабетесног синдрома, те другачији интезитет испољавања болести зависно од имуномодулаторног ефекта.



Циљ истраживања:

од 5 до 10 дана експеримента, те да се исти не развије у контролним групама (4,5 и 6). У прве три групе (1,2 и 3) очекује се промена времена појаве дијабетесног синдрома, те другачији интензитет испољавања болести зависно од имуномодулаторног ефекта.

Основни циљ истраживања односио би се на праћење динамике промене биохемијских параметара гликорегулације и испитивање могућности имуномодулације аутоимунског процеса током индукције дијабетес меллитус-а малим, поновљеним дозама СТЗ. У складу са овим општим циљем истраживања били би постављени следећи конкретни задаци:

1. праћење динамике биохемијских параметара гликорегулације током индукције дијабетеса малим, поновљеним дозама STZ (гликемија, кетонемија, гликозурија, кетонурија)
2. утицај примене циклофосамида у два режима (2 дана пре примене STZ и два дана пре и 5 дана након почетка примене STZ)
3. утицај примене CFA пет дана пре примене STZ
4. патохистолошка анализа ендокриног панкреаса експерименталних животиња (класично HE бојење и имунохистохемијско бојење)

Актуелност истраживања

С обзиром на високу инциденцу Дијабетес меллитус-а у хуманој популацији који је посредован аутоимунским механизмима (Diabetes mellitus tip 1A и Diabates mellitus tip 2 - LADA подтип) од значаја је истраживање могућности утицања на сам аутоимунски процес. Клиничка примена оваквих резултата могла би бити како у превенцији настајања ових облика дијабетеса, тако и у могућности квалитетније индукције ремисије ове болести (већи проценат ремисије и дуже трајање ремисије). Овакав прилаз би унапредио квалитет гликорегулације тиме што би била очувана резидуална секреција бета ћелија (што смањује могућност развоја хроничних компликација дијабетеса). Поред тога, имајући у виду постојање значајног напретка у поступцима заштитет бета ћелије од апоптозе, те индукције њиховог стварања из прекурзорских ћелија (GLP-1, GLP-1 аналози и DPP-IV инхибитори), имуномодулација би била од значаја и у оваквом концепту лечења дијабетеса.

Предмет и опис истраживања, задаци, методологија, очекивани резултати

Мужјаци мишева соја C57/B16 старости од 9 до 11 недеља били би разврстани у 7 група. Групе 1,2 и 3 биле би експерименталне, Групе 4,5,5 и 6 биле би контролне. Свака група би бројала по 10 експерименталних животиња. Третираман група био на следећи начин: Група 1 и 4 Циклофосфамид -2 дан (100mg/kg), Група 2 и 5: Циклофосфамид (100mg/kg) -2 и +5 дан, Група 3 и 6 CFA - 5 дан. Дијабетесни синдром би био индукован применом СТЗ у дози од 40 мг/кг током 5 дана (1-5 дан) у групама 1,2,3 и 7. Све време би били праћени: телесна маса,



гликемија, кетонемија, гликозурија и кетонурија. Након жртвовања вршила би се класична НЕ и имунохистохемијска анализа панкреаса.

Очекивани резултати: Очекује се да се у Групи 7 дијабетесни синдром развије од 5 до 10 дана експеримента, те да се исти не развије у контролним групама (4,5 и 6). У прве три групе (1,2 и 3) очекује се промена времена појаве дијабетесног синдрома, те другачији интезитет испољавања болести зависно од имуномодулаторног ефекта.

Значај истраживања

Истраживање би пружило прецизнији увид у динамику биохемијских параметара гликорегулације: време појаве хипергликемије и гликозурије, време појаве кетонемије и кетонурије, промена телесне масе експерименталних животиња којима је дијабетесни синдром индукован малим поновљеним дозама STZ.

Поред тога, применом супстанци које могу да утичу на регулаторне лимфоците (CD4/CD25 позитивне) био би испитан њихов утицај на време и интезитет испољавања болести. Патохистолошком анализом стекао би се увид у ћелијски инфилтрат (аутоимунски инсулитис).

Руководилац пројекта:

проф. др Александар Ђукић

Главни истраживач:

проф. др Александар Ђукић

Ангажовани истраживачи:

доц. др Виолета Ирић-Ђупић

доц. др Ана Вујић

доц. др Зоран Игрутиновић

асс. др Немања Здравковић

проф. др Небојша Анђелковић

проф. др Татјана Тодоровић