стоте, без прилития крови других пород, особенно зарубежных. Накоплен определенный объем показателей по потомству в каждой линии, что позволит в дальнейшем адекватно выбирать животных-продолжателей линий, а также создавать новые линии на основе кроссов существующих линий.

Список литературы

1. ***Капанадзе Г.Д., Ашуев Ж.А.*** Светлогорская популяция мини-свиней // Биомедицина. № 6. 2007. С. 70-80.

2. ***Новиков А.А., Романенко Н.И., Семак М.С.*** Иммуногенетические маркеры и их использование в селекции // Современные аспекты селекции, биотехнологии, информатики в племенном животноводстве. ВНИИплем. - М. 1997. С. 97-105.

3. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под редакцией Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль 2С. 2010. 358 с.

4. ***Станкова Н.В., Капанадзе Г.Д.*** Оптимизация светлогорских мини-свиней для биомедицинских исследований // Биомедицина. 2010. № 5. С. 33-49.

5. ***Станкова Н.В., Капанадзе Г.Д.*** Селекционно-генетическая и экспериментальная работа с мини-свиньями светлогорской популяции // Биомедицина. № 1. 2012. С. 49-53.

6. ***Станкова Н.В.*** Типы крови человека и мини-свиней светлогорской популяции // Вестник РАСХН. 2008. № 6. С. 29-30.

7. ***Тихонов В.Н.*** Лабораторные мини-свиньи: генетика и медико-биологическое использование. Новосибирск. СО РАН. 2010. 304 с.

New specialized lines and families of laboratory mini-pigs

N.V. Stankova, G.D. Kapanadze

Lines and families of existing population of Svetlogorsk mini-pigs their main characteristics and features are described.

Key words: Svetlogorsk mini-pigs, breeding.

МЕТОДЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей

Сообщение 1: Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей

Х.Х. Семенов, Н.Н. Каркищенко, Е.Л. Матвеенко, Г.Д. Капанадзе

ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН, Московская область

Контактная информация: к.б.н. Хызыр Хыйсаевич Семенов scbmt@yandex.ru

На крысах низкоустойчивой к гипоксии линии (HY/Y), выведенных и поддерживаемых в НЦБМТ РАМН, и на мышах линии C57BL/6Y, поддерживаемых также в коллекционном фонде Центра, исследовали последствия влияния острой гипобарической гипоксии на жизнеспособность эмбрионов. Острому гипоксическому стрессу самок обоих видов подвергали на 10-м дне беременности. В результате проведенного эксперимента установлено, что общая эмбриональная смертность в постимплантационном периоде развития у самок крыс опытной группы была равна 9,5%, у самок мышей – 11,2%. При этом вклад рецессивных леталей в эмбриональную смертность у самок крыс и у самок мышей составил 4,36 и 5,1%, соответственно. Таким образом, доля погибших эмбрионов, обусловленных влиянием гипоксии, равнялась у самок крыс 6,0%, у самок мышей – 6,1%.

Ключевые слова: острая гипобарическая гипоксия, рецессивные летали, мыши, крысы.

Проблема ухудшения здоровья беременных и, как следствие этого, высокий процент перинатальных потерь и патологий дальнейшего развития является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Из всех стрессирующих воздействий, которым может быть подвержен зародыш в период внутриутробного развития, гипоксия является наиболее распространенным и клинически значимым, приводящим к эмбриотоксическим последствиям и различным патологиям развития. В эмбриогенезе человека и животных наиболее уязвимыми периодами являются период имплантации (5-6 дни у крыс и мышей, 6-8 дни у человека) и период раннего органогенеза (9-11 дни у крыс и мышей, 7-21 дни у человека).

Гипоксические состояния на разных стадиях беременности могут нарушать нормальное течение беременности и родов, привести к развитию патологий плода [5]. Результатом внутриутробной гипоксии было снижение численности помета, часть которого оказалась нежизнеспособной из-за выраженной пренатальной гипоксии. Крысята при рождении имели низкую массу тела и надпочечников [1, 2]. Клинические, нейрофизиологические и биохимические исследования показали, что у детей, перенесших гипоксию, нарушено формирование циклической организации сна, ауторегуляции мозгового кровотока, наблюдается отставание на 2-4 неделе от должного развития позотонических реакций и безусловных рефлексов [3]. Гипоксия на стадии органогенеза оказывает в постнатальном периоде развития стойкое влияние на сердечную деятельность, вызывая нарушения вегетативного баланса по данным ЭКГ, частые случаи тахикардии и брадикардии [6]. Гипоксические состояния плода играют существенную роль в нарушении внутриутробного развития и являются ведущим фактором перинатальной заболеваемости. Перенесенная внутриутробная гипоксия всегда оставляет морфологический или функциональный след в центральной нервной системе, который может проявиться в дальнейшей жизни ребенка, вызывая различные психоневрологические расстройства [4].

Влияние острого гипоксического стресса в период раннего органогенеза на исход беременности, т.е. на жизнеспособность эмбрионов, практически не изучено. Поэтому целью настоящей работы была попытка установить величину реальных потерь эмбрионов, обусловленных воздействием острой гипобарической гипоксии на беременных самок (крыс и мышей) на стадии раннего органогенеза.

Материалы и методы

В эксперименте были использованы крысы низкоустойчивой к гипоксии линии HY/Y, выведенные и поддерживаемые в НЦБМТ РАМН, а также мыши линии C57BL/GY, поддерживаемые в коллекционном фонде. Животные содержались в конвенциональных условиях, в пластмассовых клетках Т2 с автопоилками и получали гранулированный комбикорм фирмы «Лабораторкорм» *ad libitum*. Дополнительно к этому еженедельно им выдавали белково-витаминную подкормку (состав: овсянка, сухое молоко, витамины А, Е, D в масле). Для фиксации точного срока беременности виргинных самок крыс и мышей подсаживали к самцам на ночь (крыс в соотношении 1:1, мышей – 2:1) и утром следующего дня по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке у самок крыс и влагалищных пробок у самок мышей отбирали и вели отсчет срока беременности. Отобранные самки были разделены на группы. Крыс в опытной группе было 70 особей, в контроле – 50 особей. Мышей – 60 и 50 особей, соответственно. Самок опытных групп – как крыс, так и мышей – на 10-й день беременности подвергали воздействию острой гипобарической гипоксии. Моделирование острой гипобарической гипоксии для самок крыс осуществляли в барокамере при разрежении атмосферы в 145 мм рт.ст., что соответствует высоте 11500 м над уровнем моря. Подъем на «высоту» длился 1 мин. У низкоустойчивых животных (выведенных в нашем Центре) время жизни на «высоте» не превышает 60 с, что, естественно, не может являться значимой мерой воздействия, способной оказать существенное

влияние на жизнеспособность развивающегося плода. Поэтому после подъема самки на критическую «высоту» и с момента, когда она начинала биться в агонии, во избежание ее гибели, «опускали» до предельной для нее «высоты» – 9000-9500 м и продолжали подвергать гипоксии, которая длилась 8-10 мин.

Что касается воздействия острой гипобарической гипоксии на самок мышей, то оно отличалось от крыс только тем, что «высота» подъема для них не превышала 8000 м.

Результаты и их обсуждение

В настоящем эксперименте самок крыс и мышей на 10-м дне беременности подвергали воздействию острой гипобарической гипоксии с целью установления ее влияния на жизнеспособность эмбрионов в утробном периоде развития. Результаты проведенного эмбриологического анализа представлены в таблице. У крыс среднее число живых и мертвых эмбрионов на самку в опыте и контроле было 8,57±0,21 и 8,60±0,17, соответственно. Аналогичные показатели у самок мышей составили 7,45±0,19 и 7,44±0,20. Практически равные показатели по числу имплантатов у каждого вида свидетельствуют, что подобранные в эксперимент животные-аналоги и условия их содержания идентичны.

Согласно полученным экспериментальным данным, эмбрионная смертность у самок крыс опытной группы составила, в целом, 9,5% против 3,5% у самок контрольной группы (рис. 1, 2). Следовательно, можно полагать, что разница по уровню эмбриональной смертности у самок опытной и контрольной групп была обусловлена влиянием острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза. Однако более детальный анализ нежизнеспособности эмбрионов показал, что они четко различаются по срокам гибели (о чем свидетельствуют их размеры). Часть из них, что соответствует 4,36%, не доживали до 10 дня развития (рис. 2а, 3). Таким образом, они не могли стать жертвами гипоксического стресса. Из этого следует, что 4,36% постимплантационной эмбриональной смертности обусловлены рецессивными леталями.

У самок мышей опытной группы вклад рецессивных деталей в эмбриональную смертность составил 5,1%. Если учесть, что смерть эмбрионов, обусловленная рецессивными леталями, может произойти на любой стадии утробного развития, то определенная доля из них включена в число погибших от гипоксии. Следовательно, вклад рецессивных леталей в постимплантационную эмбриональную смертность у крыс и мышей несколько занижен, а показатели уровня смертности эмбрионов под влиянием гипоксического стресса, соответственно, завышены.

Реальные данные могут быть получены только методом цитогенетического

Рис. 1. Нормальные десятидневные эмбрионы (контроль).

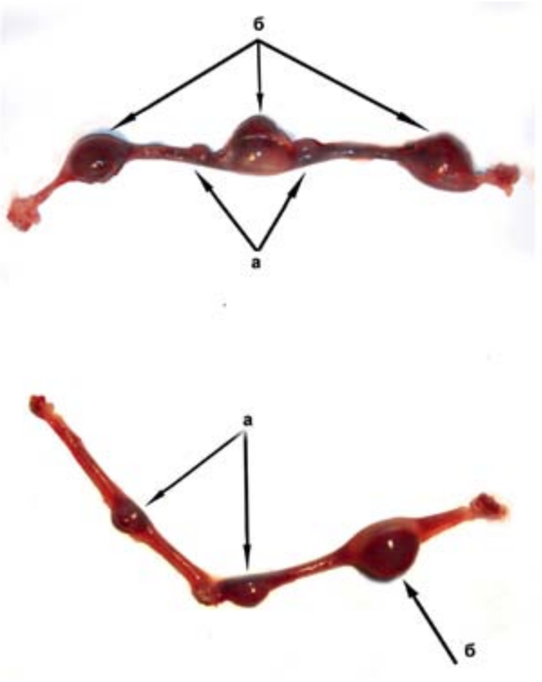

Рис. 2. Эмбрионы девятнадцатого дня развития: а – рецессивные летали; б – эмбрионы, погибшие под воздействием гипоксического стресса.

Рис. 3. Эмбрионы двадцатого дня развития: слева – жертва гипоксии; справа – нормально развитый.

Таблица

Результаты вскрытия самок лабораторных крыс и мышей на 20-21-й дни беременности после воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза (10-й день развития эмбриона)

Показатель	Крысы		Мыши	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Число самок	70	50	60	50
Число мест имплантации	600	430	447	372
Число живых эмбрионов	543	415	397	354
Число мертвых эмбрионов				
Всего (число)	57	15	50	18
%	9,5	3,5	11,2	4,9
в т.ч. вклад				
число	21	15	23	18
%	4,36	3,5	5,1	49,1
в т.ч. погибло от гипоксии				
число	36	–	27	–
%	6,0	–	6,1	–

анализа. Таким образом, уровень эмбриональной смертности, обусловленной влиянием острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза, составил у самок опытной группы крыс около 6,0%, у самок мышей – 6,1%.

Выводы

Проведенное исследование показало:

1. Общий уровень эмбриональной смертности у самок крыс опытной группы составил 9,5%, у самок мышей – 11,2%.

2. Постимплантационная смертность у самок контрольных групп крыс и мышей была равна 3,5 и 4,9%, соответственно.

3. Эмбриональная смертность, обусловленная влиянием острого гипоксического стресса, у самок крыс составила 6,0%.

4. Вклад рецессивных леталей в постимплантационную эмбриональную смертность у тех же самок крыс равнялся 4,36%.

5. У самок мышей опытной группы были получены аналогичные показатели: 6,1 и 5,1%, соответственно.

Отсюда следует, что исследуемые близкие виды грызунов проявили практически одинаковую чувствительность на воздействие острой гипобарической гипоксии.

Список литературы

1. ***Баранов Э.Ф., Сулаева О.Н., Черешнева Е.В.*** Пренатальный гипоксический стресс: влияние на морфогенез надпочечников // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 10 с.

2. ***Ватаева Л.А., Тюлькова Е.И.*** Особенности поведения крыс после действия умеренной и тяжелой гипоксии в различные сроки пренатального органогенеза // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 20 с.

3. ***Евсюкова И.И.*** Новые аспекты патогенеза нарушений развития функций ЦНС у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 41 с.

4. ***Кривоногова Т.С., Тропова Т.Е., Гладких Л.К., Гареев В.В., Герцет О.М.*** Комплексный подход к лечению внутриутробной гипоксии плода // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 60 с.

5. ***Крушинская Я.В., Маслова М.В., Граф А.В., Соколова Н.А.*** Изменение показателей ЭКГ беременных самок крыс при острой гипобарической гипоксии // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 61 с.

6. ***Неверова М.Е., Мкртумова Н.А., Фиделина О.В., Маслова М.В., Соколова Н.А., Калинин В.Н.*** Пренатальная гипоксия как экспериментальная модель для изучения терапевтического эффекта рекомбинантного «гена» брадикинина в системе in vitro // Материалы 4-й Российской конференции «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». М. 2005. 83 с.

Influence of acute hypobaric hypoxia on reproductive function of laboratory rats and mice

Message 1: Research of consequences of influence of acute hypobaric hypoxia at a stage early organogenesis on viability of embryos at females of rats and mice

H.H. Semenov, N.N. Karkischenko, E.L. Matveenko, G.D. Kapanadze

On rats from the strain (HY/Y) low-steady against a hypoxia, deduced and supported in SCBMT of RAMS and on the mice strain C57BL/6Y supported also in collection fund of the Center, investigated consequences of influence of a sharp hypobaric hypoxia on viability of embryos. To acute hypoxia stress of females of both types subjected at the 10th bottom of pregnancy. As a result of the carried-out experiment it is established that the general embryonic mortality was equal in the postimplantation period of development in females of rats of skilled group of 9,5%, at females of mice – 11,2%. Thus the contribution recessive lethal in embryonic mortality at females of rats and at females of mice made 4,36 and 5,1%, respectively. Thus, the share of the lost embryos caused by influence of a hypoxia, equaled at females of rats of 6,0%, at females of mice – 6,1%.

Key words: acute hypobaric hypoxia, recessive lethal, mice, rats.

Биомедицина • № 3, 2012, С. 79–84

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакокинетика и клиническая эффективность гиполипидемического препарата Аторвастатина

А.С. Сивков, С.К. Сивкова, В.Г. Кукес, Г.В. Раменская

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздравсоцразвития РФ

Контактная информация: Сивков Андрей Сергеевич assivkov2010@mail.ru

У 18 здоровых испытуемых исследована фармакокинетика гиполипидемического препарата из группы статинов – Аторвастатина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). У 30 больных гиперлипидемией изучена клиническая эффективность Аторвастатина. На фоне лечения отмечен выраженный гиполипидемический эффект со значимым снижением атерогенных показателей липидного спектра крови. Отмечен также незначительный дезагрегантный эффект этого препарата.

Ключевые слова: фармакокинетика, гиперлипидемия.

Известно, что гиполипидемическая терапия существенно снижает такие осложнения атеросклероза как коронарная смерть, инфаркт миокарда и стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, а также внезапную смерть [1-2, 8]. Это стало возможным благодаря применению нового класса гиполипидемических препаратов – статинов, которые подавляют активность 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, регулирующей скорость синтеза ХС. Вследствие этого снижается пул ХС в клетках печени, увеличивается экспрессия рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛНП) на поверхности гепатоцитов, стимулируется захват ими частиц ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) из плазмы крови [1-3, 8, 11, 12].

Все статины быстро всасываются после приема внутрь (30-98%), причем максимальная концентрация в крови достигается в пределах 0,5-4 ч [4-6]. Гипохолестеринемический эффект появляется уже через 3 дня от начала лечения, когда устанавливается стабильная концентрация препарата в крови. Максимальный эффект достигается через 4-6 недель. Общий холестерин (ХС) плазмы крови возвращается к исходному уровню через 1 мес. после отмены максимальных доз препарата. Терапевтический эффект довольно стабилен, явлений тахифилаксии при длительном лечении не наблюдается. Не отмечено существенного влияния ощелачивающих препаратов и блокаторов H_2-рецепторов, назначаемых при повышенной кислотности желудочного сока, на фармакокинетику Аторвастатина [7, 9, 10].