



Новые оппозитные линии крыс как биомодель индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии

Х.Х. Семенов, В.Н. Каркищенко, Е.Л. Матвеевко

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Елена Леонидовна Матвеевко matveyenkoel@mail.ru

Работа посвящена контролю процесса формирования низко- и высокоустойчивых к гипобарической гипоксии линий крыс в НЦБМТ РАМН. Исходным материалом для создания линий служила аутбредная популяция крыс филиала «Андреевка». Предыдущий контроль был осуществлен на 5-м поколении инбридинга. Установлено, что за 10 последующих поколений (F5-F15) тесного инбридинга и селекции показатель времени жизни (ВЖ) «на высоте», который является мерой оценки чувствительности животных к острой гипобарической гипоксии, возрос у резистентных животных в 2,2 раза, у низкоустойчивых — снизился в 2,3 раза. Полученные данные являются свидетельством эффективности проводимой генетико-селекционной работы.

Ключевые слова: низко- и высокоустойчивые животные к гипобарической гипоксии, селекция, инбридинг, крысы.

Гипоксия — явление, которое согласно современным представлениям, включается в патогенез практически любого заболевания. Гипоксические состояния осложняют течение многих заболеваний различного генеза, являясь важнейшей составляющей самых разнообразных нозологических форм патологии, включающих такие типовые патологические процессы как воспаление, лихорадка, шок и другие [8]. Несмотря на очевидные различия в пусковых механизмах формирования гипоксии экзогенного или эндогенного происхождения метаболические сдвиги в условиях дефицита кислорода в биологических системах в значительной мере стереотипны [7, 9]. Последние, как известно, характеризуются активацией процесса гликолиза, липо-

лиза, протеолиза, развитием метаболического или респираторного ацидоза, набуханием митохондрий и, соответственно, разобщением окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, дефицитом АТФ, подавлением энергозависимых реакций в клетках различной структурной и функциональной организации [4, 10]. На основании изложенного актуален выбор адекватной биологической модели для исследования антигипоксантов, так как от чувствительности животного к гипоксии во многом зависит и точность оценки анитигипоксантного действия препаратов. В связи с этим **целью** настоящей работы является создание линий крыс, оппозитных по чувствительности к острой гипобарической гипоксии.

Материал и методы

Исходным материалом служила аутбредная популяция крыс филиала «Андреевка» НЦБМТ РАМН. Для селекции были использованы животные обоего пола в возрасте 3-3,5 месяцев, содержащиеся в конвенциональных условиях. Кормили крыс гранулированным комбикормом ПК-120. Отбор животных и дальнейшая селекция осуществляется по индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии. Для этого каждая крыса в барокамере «поднималась на критическую высоту» (11,5 тыс. м) со скоростью 165 м/сек., где она находилась до агонального состояния. Исследуемые показатели: ВПП — время первого падения (переход в лежащее положение), характеризующее порог реакции организма на данное воздействие, сек.; ВЖ — время жизни «на высоте» (до появления агонального дыхания), сек.; ВВП — время восстановления позы после «спуска» животного с «высоты», сек. [3]. Мерой оценки чувствительности животных к острой гипобарической гипоксии служило время жизни «на высоте». К высокоустойчивым были отнесены те животные, которые выдерживали в барокамере острую гипобарическую гипоксию не менее 1200 сек. (ВЖ

> 1200 сек.). К низкоустойчивым — животные, выдерживающие острую гипобарическую гипоксию менее 150 сек. (ВЖ < 150 сек.). Разведение (по селективируемому признаку) животных осуществляется в строгом соответствии с «Правилами разведения инбредных животных» по системе близкородственного скрещивания родных братьев и сестер (в соотношении 1:1). При этом неизменно условиями являются следующие.

1. Потомство каждого поколения должно проходить тест на чувствительность к острой гипобарической гипоксии и соответствовать требованиям селекции.

2. Потомство каждого последующего поколения при отсадке от родителей должно рассаживаться отдельно по полу, что не предусмотрено при обычном инбредном разведении.

Эти требования обусловлены особенностями выведения данных конкретных линий лабораторных животных.

Результаты и их обсуждение

Данные проведенной сравнительной оценки эффективности селекции крыс опозитных линий по чувствительности к гипобарической гипоксии представлены в таблице.

Таблица 1

Средние показатели времени жизни «на высоте» у опозитных линий крыс на 5 и 15 поколениях инбридинга

Чувствительность к гипобарической гипоксии	Поколение	Количество животных	Время жизни на высоте, сек.
Высокоустойчивые	F5	31	1320±89,6
	F15	30	2931±107,4
Низкоустойчивые	F5	27	143±15,2
	F15	30	62,2±7,5

Результаты тестирования, спустя 10 поколений (F5-F15) [5] показали, что селекция по продолжительности жизни «на высоте» у высоко- и низкоустойчивых животных имела одинаковый эффект по величине, но противоположный по значимости. Так, время пребывания «на высоте» у высокоустойчивых крыс возросло за указанный период в 2,2 раза, в то же время у низкоустойчивых животных оно снизилось в 2,3 раза. Таким образом, проводимая селекционная работа убедительно показывает, что она — эффективна. При этом нельзя забывать о сложности механизмов нарушений метаболизма, а, соответственно, и структур и функций клеток в различных органах и тканях при гипоксических состояниях различного генеза, очевидны и чрезвычайные трудности медикаментозной коррекции сдвигов метаболического статуса в условиях гипоксии [6, 11]. В последние годы ведутся усиленные поиски антигипоксантов — веществ, облегчающих реакцию организма на гипоксию, либо предотвращающих ее развитие, ускоряющих нормализацию функций в постгипоксический период и увеличивающих резистентность организма или отдельных органов к ней [1-3]. В виду выше изложенного оппозитные линии крыс по индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии являются адекватной биомоделью для тестирования фармакологических препаратов и экстраполяции полученных результатов на человека.

Исследования были выполнены согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Федеральный за-

кон от 12.04.2010 № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств») и рассмотрены и одобрены биоэтической комиссией НЦБМТ РАМН.

Список литературы

1. *Лукьянова Л.Д.* Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. — 1999. — № 3. — с.18-25.
2. *Лукьянова Л.Д.* Механизм действия антигипоксантов. Антигипоксанты — новый класс фармакологических веществ / В сб. Антигипоксанты. — М. — 1991. — с.5.
3. *Лукьянова Л.Д.* Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции при гипоксии / В сб. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. — М. — 2004. — с.456.
4. *Миловский В.Г., Болдин И.Г.* Влияние антигипоксанта олифена на изменения в редокс-системах глутатиона / В сб. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб. — 1994. — ч.1. — с.67.
5. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. — М.: Профиль-2С. — 2010. — с.88-101.
6. *Семенов Х.Х.* Выведение оппозитных линий крыс по чувствительности к острой гипобарической гипоксии // Биомедицина. — 2006. — № 2. — с.129-132.
7. *Шумутко Б.И., Макаренко С.В.* Ишемическая болезнь сердца: пособие для врачей и студентов. 2-е изд. — СПб: ЭЛБИ-СПб. — 2005. — с.160.
8. *Янковская Л.В., Зинчук В.В., Лис М.А.* Кислородтранспортная функция крови и дисфункция эндотелия у

- больных со стенокардией и артериальной гипертензией // Кардиология. — 2007. — № 4. — с.22-27.
9. **Balaban R.S.** Modeling mitochondrial function // Am.J.Physiol. Cell Physiol. — 2006. — vol. 126. — No. 12. — pp. 217-231.
10. **Deem S.** Red blood cells and hemoglobin in hypoxic pulmonary vasoconstriction // Adv. Exp. Med. Biol. — 2006. — No. 588. — pp. 217-231.
11. **Ly J.V., Zavalova J.A., Donnan G.A.** Neuroprotection and thrombolysis: combination therapy in acute ischaemic stroke // Expert Opin. Pharmacother. — 2006. — vol. 7. — No. 12. — pp. 1571-81.

Monitoring of the forming opposite rat strains process on individual sensitivity to acute hypobaric hypoxia

H.H. Semenov, V.N. Karkischenko, E.L. Matveenko

Work is devoted to monitoring the process of formation of low-and highly resistant to hypobaric hypoxia in rat strains of Scientific Biomedical Center of RAMS. The original material for the creation of strains was outbreed population of rats from the branch «Andreevka». Previous monitoring has been carried out on 5-th generation of inbreeding. Established that for the next 10 generations (F5-F15) close inbreeding and the breeding rate of the lifetime (LT) «at height», which is a measure of the sensitivity of animals to acute hypobaric hypoxia, increased in resistant animals in 2,2 times; in low-resistant — decreased in 2,3 times. The data obtained are evidence of the efficacy of the genetic and breeding work.

Key words: low-and high-resistant animals to hypobaric hypoxia, selection, inbreeding, rats.