

Использование миниатюрных свиней в биомедицинских экспериментах

Г.Д. Капанадзе

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Рассмотрены различные аспекты использования лабораторных мини-свиней отечественных и зарубежных популяций в биомедицинских экспериментах и возможности экстраполяции на человека данных, полученных на этих животных. Лабораторные мини-свиньи похожи на человека по многим морфофункциональным показателям и являются прекрасными объектами для моделирования на них различных заболеваний. Мини-свиньи используются для изучения сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза сосудов головного мозга, индуцированного расстройства сердца, инфарктов, язвы желудка, алкоголизма, физиологии стресса, ожирения, последствий радиоактивного облучения, порфирии, кожных и других заболеваний.

Ключевые слова: лабораторная мини-свинья, эксперимент.

Свиньи во многих развитых странах уже давно привлекают внимание в качестве биологической модели [19]. В мировой практике используют специально выведенные лабораторные породы мини-свиней (в США – хормельские, хенфордские, питтманмурские, небрасские, белтсвиллские белые, в ФРГ – геттингенские, мини-Леве, в Японии – омини, в России – светлогорские и минисибс). Выводить лабораторных мини-свиней начали в институте Хормеля университета штата Миннесота в 1949 г. Эти работы продолжаются и по сей день. Недавно стало известно о создании томпсоновских миниатюрных инбредных свиней (штат Иллинойс), которые используются в исследованиях специального центра по атеросклерозу при Чикагском университете [20]. Широко применяются в экспериментах и аборигенные породы мини-свиней – в США – юкатацкие и американо-эссекские, во Франции – корсиканские, в странах Юго-Восточной Азии – кангарусские, китайские Ли санг и ассамские. В Европе самая крупная ферма мини-свиней находится в Германии, где разводится геттингенская порода со средней живой массой 37,16 кг в годовалом возрасте.

В Российской Федерации имеются две популяции миниатюрных свиней. Сотрудниками Института цитологии и генетики СО АН СССР (Новосибирск) с 1969 по 1980 годы под руководством профессора В.Н. Тихонова путем отдаленной гибридизации и сложным воспроизводительным скрещиванием домашних и диких свиней европейского и азиатского происхождения создана оригинальная форма мини-свиней «Минисибс». К 1974 году в Научно-исследовательской лаборатории экспериментальной биомодели АМН СССР (ныне ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН – далее НЦБМТ РАМН) в результате скрещивания минисибсов с геттингенской породой свиней была создана светлогорская популяция миниатюрных свиней – MSY. Символ Y означает принадлежность их к НЦБМТ РАМН. Мини-свиньи светлогорской популяции характеризуются хорошими материнскими качествами, мирным нравом. Многоплодие в среднем составляет 7 поросят на опорос. Преобладающая масть – белая. Свиньи хорошо приспособлены к безвыгульному содержанию и ограниченном рационе в условиях вивариев. На мини-свиньях светлогорской популяции проводилось и про-

водится множество биологических, медицинских и ветеринарных экспериментов. В настоящее время продолжаются работы по стандартизации существующей популяции, по выведению животных с меньшей живой массой. Более подробную информацию о биологических особенностях уникальных светлогорских миниатюрных свиней и их использованию в исследованиях постараемся предоставить в последующих номерах журнала «Биомедицина», а сейчас более подробно остановимся на различных аспектах использования миниатюрных свиней в медицинских и биологических экспериментах.

Свиньи в экспериментах использовались еще со времен Гиппократа [3]. Первые исследователи считали, что «свинья является идеальным объектом для изучения приспособительного поведения». С другой стороны, в условиях отсутствия наркоза трудно было проводить эксперимент на объекте массой 200-380 кг. И.П. Павлов (как процитировано Маркузе и Муром) после месяца бесполезных попыток получить желудочный сок у громкоголосой свиньи заявил: «Я долго буду держаться твердого убеждения, что свинья — самое нервное из животных. Все свиньи истеричны». Действительно, Маркузе и Мур описали нервное поведение у свиноматки живой массой 180 кг, однако они смогли успокоить ее посредством почесывания. Интересная особенность вспышек раздражения у свиньи состоит в том, что, несмотря на громкий визг и повышенную активность, частота сердцебиений не повышается.

Свинья сходна с человеком по особенностям зубной системы, морфологии и физиологии почек, строения глаза и остроте зрения, морфологии и физиологии кожи, анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы, анатомии и физиологии пищеварения. Свинья также является идеальным модельным животным для иммунологических исследований. Планета свиньи практически не допускает

переноса антител из кровотока матери к развивающемуся плоду, поэтому новорожденный поросенок лишен иммунных антител до получения первой дозы молозива. Это явление использовали для изучения всасывания антител, получения активных антител, а также для исследования этапов развития физиологии пищеварения. Они использовались для физиологических экспериментов (в том числе для изучения кормления при дефиците в рационе белка) и в радиобиологии [35].

Применение мини-свиней для изучения некоторых распространенных заболеваний человека

Сердечно-сосудистые заболевания. Система кровообращения и сердце свиньи сходны с таковыми у человека. Свинья является наиболее подходящей моделью для экспериментального изучения атеросклероза человека, так как она восприимчива к нему в обычных условиях содержания, имеет наиболее подходящие для лабораторных манипуляции параметры.

Исследования на свиньях в условиях длительных экспериментов [4] показали, что у свиньи в сердце и в кровеносных сосудах образуются атеросклеротические бляшки, сходные с таковыми у человека. В опытах у свиней трех возрастных групп наблюдали атеросклеротические поражения, морфологически идентичные соответствующим стадиям атеросклероза у людей, при этом было сделано заключение о том, что свинья может заменить низших приматов, используемых для изучения этого заболевания. Гибель 34% свиней в контрольной группе при постановке опыта по изучению долгожительства исследователи объясняли острой сердечной и респираторной недостаточностью. Полученные данные явились стимулом к использованию свиньи в качестве модели в биологических и медицинских исследованиях в целях профилактики атеросклероза у человека. Гистологические исследо-

вания показали, что атеросклеротические нарушения у двух данных видов не идентичны, но существующее сходство достаточно для того, чтобы в подобных исследованиях предпочтеть проведение длительных экспериментов на свинье, а не на других видах млекопитающих. Частота атеросклеротических нарушений у миниатюрных свиней непостоянна и зависит, как и тяжесть заболевания, от их породы.

В исследовании на свиньях холестерин сыворотки крови не увеличивался при скармливании в течение 3-9 мес. рациона с добавкой масла или маргарина по сравнению с группой животных на рационе с низким содержанием жиров. Однако свиньи, получавшие масло, имели в три с половиной раза больше поражений аорты, чем в контрольной группе. У свиней, получавших маргарин, как и в контрольной группе, картина заболевания была одинаковой. Объяснение таких различий между животными опытных и контрольных групп усложняется к тому же тем, что последние в различных лабораториях были обеспечены неодинаковым кормлением.

В непродолжительных опытах на поросятах-отъемышах неодинакового генетического фона было показано, что поросята, которые содержались на рационе с высоким уровнем насыщенных жиров, были больше подвержены атеросклерозу вследствие избыточного потребления холестерина. В опытах наблюдали более быстрое развитие коронарного атеросклероза у свиней, помещенных в клетки поодиночке после их содержания в группах, что предполагает психологическую реакцию на нарушение сложившихся взаимоотношений в период совместного содержания.

Роуселл с соавторами дали описание гемостатических факторов при атерогенезе у свиней. Совпадающая топография и картина атеросклеретических нарушений у человека и животных, включая атерому, главным образом вокруг разветвлений и устьев сосудов наводит на мысль о том,

что значение имеет гидравлика кровотока. Препараты из эндотелиальных вытяжек кровеносных сосудов 2-недельных поросят вызывали отложение кровяных пластинок около сосудистых устьев и разветвлений. Наличие на этих участках кровяных пластинок предшествовало атерогенным поражениям и, как предполагают, является причинным фактором, обуславливающим выделение веществ, влияющих на проницаемость сосудов и образование тромбов.

Исследования на мини-свиньях MSY, содержащихся в лаборатории биомедицины НЦБМТ РАМН, показали, что у этих животных атеросклероз моделировался в течение 6-12 месяцев при сочетании в рационе сливочного масла или маргарина с холестерином на фоне регулярного стресса. У подопытных свиней в аорте и коронарных сосудах обнаруживались атеросклеротические бляшки, а электрофизиологические исследования выявили реакции на различные раздражители и введение лекарственных веществ, сходные с таковыми у человека.

На мини-свиньях отечественной селекции были изучены возрастные особенности биохимических показателей липидного обмена сыворотки крови с целью выявления оптимальных сроков для постановки эксперимента по моделированию атеросклероза.

Наиболее благоприятным сроком для постановки опытов по моделированию экспериментального атеросклероза можно считать 2-месячный возраст, а также возраст 12-18 месяцев [16].

Атеросклероз сосудов мозга. Артериосклероз головного мозга наблюдался у свиней старше 8 лет. В группе, состоявшей из 50 старых свиней, обнаружены стенозные нарушения экстракраниальных участков внутричерепных артерий. У этих свиней внутричерепные артерии не имели атеросклеротических изменений, но в них наиболее часто обнаруживали волокнистые

артериосклеротические утолщения, затра- гивающие один или все слои стенки арте- рии. В связи с тем, что у свиней в возрасте до 8 лет ишемический некроз не наблюдался, высказано предположение о нали- чии тесной связи инфаркта мозга с арте- риосклерозом мозга.

У свиней светлогорской популяции, наркотизированных внутрибрюшным вве- дением тропентала натрия, изучали чув- ствительность острой ишемии головного мозга, вызывая ее рассечением кожи, вы- делением с последующей перевязкой пра- вой и левой сонной артерией. Получен- ные данные позволяют характеризовать миниатюрных свиней как животных, лег- ко переносящих выключение обеих общих сонных артерий, в отличие от лаборатор- ных грызунов. При этом у них, как и у людей при острых нарушениях мозгового кровообращения, возникают проявления висцеральной патологии — нарушаются функциональное состояние печени. Для изучения патологии мозгового кровообра- щения и нейродистрофических изменений во внутренних органах мини-свиньи яв- ляются перспективными лабораторными животными [4].

Индуцированные расстройства сердца и инфаркты. Несколько групп исследователей изучали физиологические последствия частичной или полной закупорки различ- ных артерий у свиньи. Частичная закупорка главной легочной артерии ведет к про- грессирующему застойному расстройству сердца, сопровождающемуся клинически- ми симптомами. Постепенная закупорка основных коронарных артерий в другом случае усиливала кровообращение в парал- лельно проходящих сосудах у нормальных свиней. Такие вспомогательные пути, по-видимому, открываются селективно в тех основных сосудах, в которых затрудняет- ся проходимость. Инфаркты, связанные с частичной закупоркой левой огибающей артерии, явились причиной падежа мно- гих свиней в таких опытах. Для определе-

ния локализации инфарктов в стенке сер- дца проводили радиоизотопное исследо- вание, которое оказалось в значительной мере успешным и согласовывалось с гисто- логической оценкой [37]. На лаборатор- ных мини-свиньях изучали микроцирку- лацию крови в разных отделах сердца до и после трансплантации сердца в экспери- менте [5].

Язва желудка. Исследования показали необычайно высокую частоту язвы пище- вода и желудка у свиней. Имеется обзор по проблеме возникновения язвенных за- болеваний желудка у свиней, обобщенный по данным из 12 стран; в этих 12 обследова- ваниях частота варьировала от 5 до 53%. Сообщалось о сходных результатах, полу- ченных в США. Изучаемый симптомоком- плекс привлекает внимание исследовате- лей отчасти как результат существования связи между частотой заболевания и ти- пом рациона, а также в связи с тем, что этиология и патогенез, по-видимому, сход- ны с этой болезнью у человека. Язвы же- лудка, сходные с теми, которые бывают при несоответствующем питании, вызы- вали введением гистамина. Такое состоя- ние также вызывали экспериментально при скармливании соответствующего ра- циона. На частоту влияют тип скармлива- емых гранул и способ обработки корма. Например, овес, очевидно, не вызывает язвенных поражений желудка, тогда как желатинированная кукуруза обуславли- вает более высокую частоту заболевания, чем кукуруза, не подвергавшаяся тепловой обработке.

У мини-свиней объем секреции же- лудочной кислоты и концентрация гастрине в сыворотке крови сравнимы с таковыми у человека. Высокая корреляция между максимальной продукцией желудочной кислоты и массой слизистой оболочки дна же- лудка наблюдалась при увеличении мак- симального объема секрета в ходе роста животного, что, вероятно, было обуслов- лено нарастанием массы обкладочных

клеток. Выработка желудочной кислоты у миниатюрных свиней в ответ на введение гистамина достигала 1,25 мкг/кг массы тела в час при 1 мкг гистамина на килограмм массы, который вводился посредством постоянного внутривенного катетера. Изменение секреции кислоты явилось функцией увеличения концентрации кислоты и объема секреции.

Алкоголизм. На человеческий и свиной организмы одинаково воздействуют многие биологические и медицинские препараты, в том числе наркотические, антиалкогольные и радиоактивные вещества. Было показано, что молодняк миниатюрных свиней пригоден для изучения алкоголизма, так как поросыта проявляют предпочтение к алкоголю и без принуждения потребляют большое количество этанола. У свиней, получавших нормированный рацион с 16%-ным содержанием белка, свободное потребление этанола достигало 40% от всей энергетической потребности. Обмен углеводов у полновозрастных миниатюрных свиней изменялся при введении этанола путем внутрижелудочных вливаний. Эти изменения отражались на соотношении лактата к пирувату в плазме, а в сыворотке крови — на содержании триглицеридов и глюкозы крови. Пируват плазмы снижался на 20%, а лактат увеличивался на 30% через 1 ч после вливания этанола. Вливание этанола в дозе 1 г/кг массы тела приводило к его содержанию в плазме до 160 мг этанола/100 мл плазмы через 2,5 ч после введения.

Исследования, проведенные в НЦБМТ РАМН, показали, что мини-свиньи являются прекрасными объектами для моделирования алкоголизма. Уже через 1,5-2 часа после потребления свиньями 25% этанола средняя его концентрация в плазме крови составила 100,7-111,6 мг%. У контрольных животных, не потреблявших этанол, она составляет 1,9-2,1 мг%. Морфологическая оценка внутренних органов подопытных животных показала, что через 2-3 года по-

ле потребления этанола как у взрослых животных, так и у их потомства обнаруживаются патологические изменения различной степени, характеризующиеся изменением мембранных систем клеток с преимущественным поражением митохондрий, накоплением в клетках липидных гранул, развитием тотального или парциального некроза клеток. Эти исследования были проведены на животных светлогорской популяции. На мини-свиньях моделируются главные черты этого заболевания, свойственные человеку — добровольное потребление значительных количеств алкоголя и четкое разделение отдельных стадий заболевания [10].

Физиология стресса. Аналог наблюдаемой у стрессчувствительных свиней злокачественной гипотермии, очевидно, существует и у человека. Пораженные животные проявляют беспокойство, у них наблюдаются чрезмерное развитие мышечной ткани, более крупные мышечные волокна и большая доля красных волокон, хвостовой трепет, высокое содержание киназы, больше сукцинатдегидрогеназы, повышенный уровень адренокортикотропного гормона в крови или пониженное отношение этого гормона к кортизону, высокое содержание в мышцах глюкозо-6-фосфата и пониженное поглощение кислорода митохондриями. Было установлено, что тепловой стресс связан с большим повышением температуры тела у стрессчувствительных свиней по сравнению с резистентными.

Сведения, полученные в опытах на свиньях, могут иметь большое значение для характеристики и правильного лечения этого синдрома у человека.

Физическая нагрузка при стрессе вызывает у человека анаболическое воздействие на белок, влияет на выделение кальция и метаболизм в костных тканях. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что физическая нагрузка усиливает, тогда, как ограничи-

ние подвижности в обменной камере снижает ретенцию кальция. Отрицательный баланс кальция у астронавтов на орбите, как и у больных, прикованных к постели, поднимает важные проблемы минерального обмена при ограниченной подвижности. Тренинг половозрелых свиней на механически передвигаемой дорожке способствует сохранению постоянства состава неорганической части костяка и коалогеновых компонентов. Пригодность свиньи для моделирования стресса, вызванного физической нагрузкой у человека, является очевидной.

Ожирение. Свиньи являются идеальной моделью при изучении ожирения у человека. Склонность к ожирению у свиней объясняется значительно большей эффективностью превращения энергии корма в жир организма, чем у всех остальных домашних животных. Выяснилось, что в организме свиней, селекционируемых по толщине сала на спине, освобождение неэтерифицированных жирных кислот из жировых депо, индуцированное адреналином и гипофизарным липотропином было меньшим, чем у более тощих свиней. Имеется сообщение [31] о метаболических нарушениях, связанных с наследственностью у сальных свиней. Содержание липогенетических ферментов в жировой ткани было увеличено в несколько раз, хотя активность тех же самых ферментов в печени не отличалась от обычной. В состав этих ферментов жировой ткани входила глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа и малик-фермент. Липогенез и активность ферментов у свиней детально изучали многие исследователи. Высказано предположение, что скорость липогенеза более тесно коррелирует с активностью ацетил-Ко-А-карбоксилазы, чем с любыми другими проверенными ферментами. При этом отмечено, что изменения в составе тела, являющиеся результатом отбора, связаны в большей мере с возрастными изменениями, влия-

ющими на жирообразующую способность, чем с различиями в жирообразующей активности. Установлено, что максимум освобождения жирных кислот и глицерина, индуцированного с помощью адреналина, возрастает в четыре раза между 12 часами после родов и вторыми сутками, остается повышенным в течение нескольких недель, а затем падает. У потомства свиней, не подвергавшихся селекции, способность к синтезу жирных кислот была низкой, но быстро возрастала после отъема поросят и дальнейшего выращивания на рационе с высоким содержанием углеводов. Скорость синтеза увеличивалась до 67-дневного возраста, а затем постепенно снижалась до окончания 6-месячного периода наблюдения. Изменение активности фермента, расщепляющего лимонную кислоту и малик-фермент, проходило параллельно изменениям синтеза жирных кислот, однако данных по индивидуальным различиям в возрастных изменениях способности к синтезу жирных кислот получено не было.

Ответные реакции жирных кислот в жировом депо свиней на скармливание смеси жирных кислот в рационе хорошо изучены. Полученные данные согласуются с результатами исследований на грудных детях. Доказано, что состав жирных кислот жировой ткани отражает состав жирных кислот потребленных питательных веществ. Было установлено, что триглицериды, включающие жирные кислоты со средней длиной углеводородной цепи, приводили к более низкой скорости синтеза жирных кислот, чем в жировой ткани контрольных свиней, которые не получали в своем рационе смеси жирных кислот. Такие триглицериды в сыворотке крови повышали содержание кетонов и незначительно понижали уровень глюкозы, что, вероятно, обусловлено усиленным высвобождением инсулина в ответ на возрастание уровня кетонов в крови. У ребенка при рождении больше жира, чем у

поросенка. Полагают, что жир, накопленный в утробный период, образовался путем липогенеза из углеводов [17]. Отмечено, что новорожденный поросенок имеет сходство с младенцем малой массы по минимальному (1%) содержанию жира. На этом основании предложено использовать поросенка в качестве модели при изучении питания преждевременно родившихся детей.

Реакция жировой ткани свиньи на инсулин изучалась во многих опытах. Исследователи пришли к выводу, что у свиней с признаками диабета, вызванного аллоксантом, использование глюкозы жировой тканью лишь слегка замедляется, и предположили, что соотношение инсулин — углеводы у свиньи иное, чем у других видов. Увеличение скорости исчезновения введенной глюкозы в течение первого дня жизни у поросенка зависело больше от всасывания потребленного корма, чем от возраста; инсулиновый ответ на глюкозную нагрузку с возрастом улучшается, но остается зависимым от потребляемого корма.

Питание. В медицинских исследованиях больше всего поросят используют при изучении вопросов питания. Физиология пищеварения, потребность в питательных веществах у новорожденных поросят и детей имеют значительное сходство, поэтому рационы, полноценные для новорожденных поросят, являются полноценными и для новорожденных детей. Поросята используются для составления и проверки рецептов для питания детей. Новорожденные поросята хорошо приспособливаются к жидкому кормлению, которое получают из бутылки или чашки, начиная с первого дня постнатальной жизни; их можно также приучить к выживанию на сухом рационе в возрасте нескольких дней. Разработаны автоматические приспособления для кормления поросят жидким кормом. Опубликованы рационы и методики успешного выращивания новорожденных поросят на сухом корме после

того, как они 48 ч получали молозиво и в течение суток — коровье молоко. Кормление вволю сухим кормом вызывало менее частые поносы с более легким поражением, чем кормление жидкими рационами. Особенно ценен поросенок как модель для изучения протеино-углеводного голодаания, так как у него образуются биохимические и морфологические изменения, схожие с квашиоркором и общим истощением у детей, в рационе которых имелся протеиновый или протеиново-углеводный дефицит.

Исследование на гнотобиотах. Свиней-гнотобиотов можно применять в целях приготовления тканевых культур, изучения патогенеза микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей или кишечного тракта, изучения некоторых аспектов респираторных болезней у человека, приготовления стандартных моноспецифических сывороток, а так же для изучения эффекта изменения кишечной флоры. Методы получения поросят-гнотобиотов основаны на факте непроницаемости здоровой интактной плаценты для большинства микроорганизмов. Методы гистерэктомии и содержания поросят в безмикробной среде опубликованы [2].

Сотрудниками НИЛ экспериментально-биологических моделей АМН СССР (ныне НЦМБТ РАМН) впервые в нашей стране были отработаны методические приемы получения и выращивания безантigenных поросят.

Для обеспечения безмикробных условий при получении и выращивании безантигенных поросят были использованы гнотобиологические изоляторы. Для операции отбирались свиноматки на 113 день беременности. Операции делали методом гистеротомии в условиях внутривенного наркоза [12].

Гистологическими и гистохимическими методами изучались печень, сердце, кишечник, селезенку. Было выявлено содержание рибонуклеопротеидов и активность

ферментов: сукцинатдегидрогеназы, кислой фосфотазы и неспецифической эстеразы. Было обнаружено подавление функций желудочно-кишечного тракта, уменьшение массы мезентериальных лимфатических узлов, пейеровых бляшек и снижение абсолютного веса селезенки, увеличение в 3-4 раза объема желчного пузыря у мини поросят и истончение его стенки. Безмикробные мини-поросята быстро росли и превышали в весе обычных животных, что, возможно, обусловлено повышенной активностью окислительных процессов в тканях.

Дermatologiya. Кожа свиньи во многих отношениях сходна с кожей человека. Использование свиньи как модели применительно к хирургии включает пересадку кожи. Реакция эпидермиса на облучение частицами низкой энергии изучалась с целью количественного определения зависимости «доза-эффект». В опытах *in vitro* [18] кожу свиньи использовали для изучения биосинтеза белка. Было подтверждено предположение о независимом действии простагландинов и эpineфрина на аденил-циклазную систему эпидермиса свиньи и человека в норме и при псориазе [4].

У черных миниатюрных свиней линии Синклер спонтанно и с очень высокой частотой (50%) возникали меланомы. Эти опухоли похожи на некоторые типы пигментных опухолей человека – от доброкачественной синаптической зернистости до причудливой метастатической меланомы. Может происходить регрессия опухоли (возвращение в прежнее состояние), что связано с общей депигментацией.

Аналогичность строения кожи свиньи и человека позволяет использовать эту модель не только для изучения действия лечебных или косметических мазей, но и важнейших проблем радиационной токсикологии и биологической защиты от радиации.

Порфирия. Свинья служит наиболее приемлемой моделью для изучения пор-

фирии [23]. Для проявления порфирии у поросят-отъемышей применяли производное коллидина, даваемое через рот. Такая экспериментально индуцированная порфирия была сходна с врожденной эритропоэтической протопорфирией человека в некоторых отношениях, включая типы светочувствительности и печеночно-желчные изменения у человека и свиньи.

Teratologiya. Высказано мнение, что при изучении токсичности лекарственных средств следует в дальнейшем использовать свинью [25]. Свинью, как модель, также использовали при изучении веществ, загрязняющих воздух, веществ, воздействующих на здоровье животных и человека. Во многих опытах на свиньях изучали токсичность целого ряда соединений, содержащих каменноугольные смолы, арсаниловую кислоту ртуть, свинец, диэлдрин и афлатоксин [38].

Радиоизотопы и облучение. Известны эксперименты по изучению закономерности развития лучевого поражения у поросят при тотальном гамма-облучении. Проведены различные эксперименты с использованием разных видов излучения [7].

Действие радиоизотопов на обмен веществ изучали, используя в качестве модели свинью. Проанализированы причины падежа и клинических симптомов у свиней, подвергавшихся общему гамма-облучению при распаде кобальта-60. Наиболее часто падеж наблюдался через две недели после облучения и был обусловлен главным образом геморрагией. В исследовании более точно установлена зависимость между дозой ⁶⁰Со и падежом в течение месяца. Имеется сообщение [21], что реакция свиньи на облучение аналогична таковой у обезьяны. При дозах от 2400 до 5000 рад большая часть свиней поражалась сразу, но стрессовое состояние продолжалось не более 5 мин. При более высоких дозах облучения большинство животных впадало в коматозное состояние на 15-20 мин. Многие из облученных животных сразу

после воздействия радиации надолго впадали в состояние тяжелого стресса при дозах 13–200 рад или больше.

Сообщалось о возможном влиянии отравления стронцием-90 на размножение, а также на распределение в костяке. Миниатюрных свиней также использовали в целях обнаружения и определения сравнительной степени нейтрализации ряда радиоизотопов в живых организмах [22]. Исследования биологического действия облучения на свиньях в качестве моделей расширяются.

Обучаемость. Свиней можно легко дрессировать, используя в качестве подкрепления наиболее предпочтаемый корм. Их легко приучить к выбору надлежащей двери из множества дверей (например, вторую дверь слева), но, по-видимому, трудно обучить выбирать среднюю дверь в ряду, состоящем более чем из трех дверей.

У свиней оказалось возможным выработать классические условные рефлексы посредством сочетания условного раздражителя с вызывающим отрицательную реакцию безусловным раздражителем, подобно электрическому шоку или с положительным, например, поощряя действие предпочтаемым кормом. Имеется сообщение [28], что свиньи более терпимы к неблагоприятным условиям окружающей среды, чем кролики или мелкие жвачные. Наиболее быстро условный рефлекс закрепляется в том случае, если интервал между условным и безусловным раздражителями будет 2,8 с. Свиней можно обучить не допускать шокового воздействия, а не просто ускользнуть от него. Интервалы между опытами способствуют улучшению обучаемости свиней. У свиней имеются генетические различия по способности уклоняться от возможного воздействия и ориентации в лабиринте [29]. Корреляция между обучаемостью в водном лабиринте и уклонением от шока является низкой [24]. Способность к уклонению от шока снижалась с возрастом

при приучении в период от 21 до 150-го дня. Недостаточное питание в раннем возрасте сказывалось на способности обучения к уклонению даже после того, как свиней некоторое время до выработки условного рефлекса содержали на полноценном рационе. Попытки связывать измененное поведение при обучении с биохимией мозга был сравнительно безуспешными, хотя у сильно истощенных поросят и свиней при последующем восстановлении упитанности изменилась активность холинэстеразы мозга. У свиней легко вырабатывается условный рефлекс нажимать рылом кнопку или клавишу для получения корма или тепла под нагревателем, но не на повышение сенсорной стимуляции с помощью света или имитации вида свиней.

Другие исследования. В эксперименте на свиньях в определенных условиях была подтверждена принципиальная возможность лапароскопии в невесомости. Свиньи часто применяются в экспериментах при оценке различных фармакологических средств [26].

Существует заболевание, поражающее в основном недоношенных и ослабленных детей – пневмоцистоз. Поросята светлогорской популяции были использованы для изучения данного заболевания в качестве биомоделей. Заболевали поросята в возрасте от 2 недель до 8 месяцев. Болезнь протекала с явлениями пневмонии. Исследования были направлены на изучение характера поражения и отработку ускоренных методов диагностики этого заболевания. Культивирование *Pn. Carinii* в культуре клеток позволило выявить локализацию возбудителя в цитоплазме клеток.

При определении смертельной дозы местных анестетиков были использованы свиньи [34]. Нехелес и Хаас в экспериментах на гвинейских свиньях с лигированными мочеточниками продемонстрировали, что однократное или повторное (после эффективного дренирования) введение физиологического раствора NaCl уменьша-

ет симптомы уремии и снижает уровень азота мочевины крови [36].

Гипертермическая изолированная перфузия печени проводилась в эксперименте на свиньях через печеночную артерию и портальную вену [33]. Мини-свиньи использовались при решении проблем диссекции паренхимы печени [1].

На мини-свиньях отработаны многие методики в области медицины, фармакологии, вирусологии, бактериологии, иммунологии, иммуногенетики и т.д. Но свиньи оказались идеальным объектом и при решении проблем трансплантации органов, о чем есть убедительные сообщения в зарубежной и отечественной печати. Например, в Израиле стали применять сердечные клапаны свиньи при кардиохирургических операциях еще в начале 80-х годов.

Особый интерес с позиций практики представляет ксенотрансплантация органов «животное-человек». И здесь главным претендентом в качестве донора органов является свинья. Судя по литературным данным, потребность в органах очень велика, и удовлетворить ее только за счет людей-доноров удастся далеко не всегда. Например, в такой относительно маленькой стране, как Англия, проводится самое большое число трансплантаций сердца – до 12 тысяч в год.

Ксенотрансплантация является актуальнейшей проблемой, и во многих странах мира усиленно проводятся исследования по преодолению порога несовместимости пересаживаемых органов и реакции иммунной системы. Исследователи считают мини-свиней потенциальным поставщиком альтернативных органов, так как внутренние органы свиньи и человека очень похожи. Главной проблемой при пересадке является то, что человеческая иммунная система отторгает чужеродные органы. Главную роль в процессе отторжения играет ген альфа-1,3-галактосилтрансферазе или GGT1, производящий молекулы сахара. При пересадке чужерод-

ного органа в организм человеческие антитела прикрепляются к молекулам сахара, расположенным на поверхности свиных клеток и убивают этот орган. Если устраниТЬ этот ген, процесс отторжения не начнется. Другое препятствие для ксенотрансплантаций создают безвредные для самых свиней ретровирусы.

Судя по последним сообщениям, в ближайшее время эта проблема будет все же решена. Первые опыты по пересадке почек трансгенных свиней обезьянам показали обнадеживающие результаты – почки нормально функционировали в организме обезьяны более двух месяцев. Это указывает на реальную возможность пересадки почек, сердец и других органов от свиньи человеку. В связи с этим британское и израильское правительства вскоре намерены разрешить пересадку сердец и почек от трансгенных свиней человеку. Ксенотрансплантация, которая до недавнего времени рассматривалась как нереальная альтернатива донорству человеческих органов, сейчас провозглашается реальной возможностью.

В заключение следует отметить, что это далеко не полный перечень возможностей использования в медико-биологических исследованиях такого не совсем традиционного объекта, как миниатюрная свинья. Этот вид лабораторного животного может быть прекрасной моделью для решения большого спектра важных исследовательских задач в самых различных областях медицины и биологии.

В России в постперестроочный период мини-свинья практически не была задействована в решении научных проблем отечественной биологии и медицины. Причины этого явления понятны. В ближайшем будущем мини-свиньи, как биомодели, несомненно, займут достойное место в экспериментах, и тому есть подтверждение – повышенный в последнее время интерес ученых к этому виду лабораторных животных.

Литература

1. Аирафов А.А., Байрамов Н.Ю., Меликова М.Д. Современные методы рассечения паренхимы печени. *Анналы хир. гепатологии.* 2000, Т. 5, № 2. С. 54-60.
2. Болотских Л.А. Опыт получения и выращивания безантigenных миниатюрных поросят для медико-биологических исследований. *Вестник АМН СССР.* 1981, 5, с. 42-43.
3. Гиппократ. Избранные книги (Перевод с греческого проф. В. И. Руднева.) М., Святое, 1994.
4. Западнюк Б.В., Познахирев П.Р. Проявление острой циркулярной гипоксии головного мозга у миниатюрных свиней и лабораторных грызунов. *Материалы Всесоюзной конференции. Москва.* 1980. С 81-82.
5. Караськов А.М. и др. Опыт применения метода лазер-допплер флюметрии для интраоперационного измерения миокардиального кровотока при трансплантации сердца в эксперименте. *Методология флюметрии, Выпуск 5.* 2001. С. 121-130.
6. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. Изд-во ВПК, 2005.
7. Кознова Л.Б. и др. Некоторые закономерности развития лучевого поражения у поросят при тотальном гамма-облучении. *Материалы Всесоюзной конференции. Москва.* 1980. С. 48-49.
8. Марданова Г. В. Ультраструктурные особенности некоторых внутренних органов миниатюрных поросят в норме и при альтернативном воздействии этианола. Сб. трудов научной конференции «Вопросы экспериментальной и клинической медицины». Куйбышев, 18-222, 1990.
9. Марданова Г.В. Миниатюрная свинья в экспериментальной биологии и в медицине. М. 2004.
10. Марданова Г.В., Шахламов В.А. Некоторые ультраструктурные особенности яичников миниатюрных поросят при хронической алкоголизации родительской пары. Сб. науч. трудов НИИ морфологии человека АМН СССР. «Актуальные вопросы современной гистопатологии», М. 1990. С. 101-102.
11. Марданова Г.В., Осипов В.В., Кострюков Г.Н. Ультраструктурные особенности миокарда новорожденных мини-свиней при длительной алкоголизации родительской пары. *Бюлл. экспер. биол. и мед.,* 4, 398-400, 1990.
12. Подопригора Г. И. и др. Гнатобиология на рубеже двух столетий. *Бюлл. экспер. биол.* 1978, 2, 1996. № 14, с. 211-248.
13. Тихонов Н.Н. Возрастные особенности липидного обмена у мини-свиней. Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных. *Материалы Всесоюзной конференции. Москва.* 1980. С. 21-22.
14. Adachi K., Yoshikawa K., Halprin K., Levine V. Prostaglandins and cyclic AMP in epidermis: evidence for the independent action of prostaglandins and adrenaline on the adenylyl cyclase system of pig and human epidermis, normal and psoriatic. *Brit. J. Dermatol.* 92:381. 1975.
15. Adipose tissue development in the pig. In A. Howard, ed., *Proceedings of the 1st International Congress on Obesity.* London. Newman Publishers Ltd., London, England, p. 109.
16. Anderson J. J. B., Milin L., Crackell W. C. Effect of exercise on mineral and organic bone turnover in swine. *J. Appl. Physiol.* 30:810. 1971.
17. Baedade J.D., Hirsch J. Gestational dietary influence on the lipid content of the infant buccal fat pad. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966.
18. Brotherton J. Uptake of amino acids into pig skin in organ culture and the effect of inhibitors of respiration, protein biosynthesis and tyrosinase. *Invest. Dermatol.* 52:78. 1969.
19. Bustad L.K., McClellan R.O., Burns M.P., eds. Swine in Biomedical Research. Pacific Northwest Laboratory, Richland, Wash. 1966.
20. Chan K.T., Hsien D.P. H., Lung M.L. In vitro flaxtoxin Bl-induced 53 mutations. *Cancer Letters,* 199, 1-7, 2003.
21. Chaput R.L., Wise D. Miniature pig incapacitation and performance decrement after mixed gamma-neutron irradiation. *Armed Forces, Radiobiol. Res. Inst. SR69—12, Bethesda, Md.* 1969.
22. Chertok R.J., Lake S. Biological availability of radionuclide produced by the Plowshare Event Schooner I. Body distribution in domestic pigs exposed in the field. II. Retention and excretion

- tion rates in peccaries after a single oral dose of debris. III. Accumulation, excretion rates and body distribution in peccaries after daily ingestion of debris. *Health Phus* 20:317, 225, 577. 1971.
23. Clare N.T., Stephens E.H. Congenital porphyria in pigs. *Nature* 153:252. 1944.
24. Davey R.J., Morgan D.P., Kincaid C.M. The response of swine selected for high and low backfat thickness to a difference in dietary energy intake. *Anim. Sci.* 28:197. 1969.
25. Earl F.L., Tegeris A.S., Whitmore G.E., Morison R., Fitzhugh O.G. The use of swine in drug toxicity studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111:671. 1964.
26. Gillard M., Christophe B., Wels B., Chatelain P., Peck M., Massingham R. Second generation HI antagonists: potency versus selectivity. *31st Annual Meeting of The European Histamine Research Society*. 22-May-2002. Eger. Hungary. 2002.
27. Gillard M., Christophe B., Wels B., Peck M., Massingham R., Chatelain P. HI Antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflammation Res.* 2003, 52. Suppl.1:S49-S50.
28. Gregory D.W. Inguinal hernias in females (hermaphrodite) pigs. *Am. Vet. Med. Ass.* 135:624. 1959.
29. Lamoreaux W.F., Hutt F.B. Breed differences in resistance to a deficiency of vitamin Bi in the fowl. *J. Ag. Res.* 58:307. 1939.
30. Lang H., Nadalin S. et al. A porcine model for investigation of hyperthermic isolated liver perfusion. *J. Invest. Surg. Nov-Dec; 1, 1(6): 401-408.* 1998.
31. Martin R.J., Gobble J.L., Hartsock T.H., Graves H.B., Ziegler J.H. Characterization of an obese syndrome in the pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 143:198. 284. 1973.
32. McClellan R.O., Kerr M.S., Bustad L.K. Reproductive performance of female miniature swine ingesting strontium-90 daily. *Nature* 197:670. 1963.
33. Stuart G. Morrison, Javier J. Dominguez, Philippe Frascarolo, Sebastian Reiz. A Comparison of the Electrocardiographic Cardiotoxic Effects of Racemic Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine in Anesthetized Swine. *Anesth. Analg.* 2000; 90:1308-1314.
34. Swenson M.J. ed. *Dukes Physiology of Domestic Animals*. Cornell University Press, Inhaca, N.Y. 1977.
35. Teschner M., Heidland A., Klassen A., Sebekova K., Bahner U. Georg Ganter – a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. *J. Nephrol.* 2004, May-June;17(3):457-60.
36. Transgenic Animals. Generation and use. Harwood Academic Publishers, 1997, ed. L.M. Houdebine.
37. Uzoukwu M., Sleight S.D. Effects of dieldrin in pregnant sows. *Am. Vet. Med. Ass.* 160:1641. 1972.
38. Vorheis M.W., Sleight S.D., Whitehair C.K. Toxicity of arsanilic acid in swine as influenced by water intake. *Cornell Vet.* 59:3. 1969.

USING MINIPIGS IN BIOMEDICAL EXPERIMENTS

G.J. Kapanadze

Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow

Some aspects of using domestic and foreign breeds of laboratory minipigs in medical and biological experiments, and possibility of extrapolating experimental data obtained on human beings were investigated in our research. Laboratory minipigs and humans are similar in their morphological and physiological features, so minipigs are appropriate species for studying heart and cardiovascular diseases, stress physiology, alcoholism and so on.

Key words: minipig, experiment.