

УДК: 569.731.1:616.379-008.64-092.4

¹МИНИ-ПИГ КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ В БИОЛОГИИ

Поляков Н.К.¹, Баканов А.В.¹, Ржевская А.Э.¹, Полякова А.А.¹

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, Волгоград, email: everlasting210799@gmail.com

Мини-пиги – карликовые свиньи, выведенные искусственно человеком путем селекции. В настоящее время используются в лабораторных исследованиях в самых различных отраслях, начиная от испытаний лекарственных препаратов и заканчивая практикой хирургических операций сердечно-сосудистой системы.

Миниатюрные свиньи – модельный объект, который очень близок к человеку по физиологическим, биохимическим и генетическим параметрам. Благодаря своим достоинствам и огромному сходству с человеком мини-пиги практически незаменимы в исследованиях связанных с кожными покровами, эндокринной системой, зрительным аппаратом, сердечно-сосудистой системой, а также с исследованиями сахарного диабета обоих типов. Благодаря мини-пигам можно провести доклинические испытания потенциального лекарственного препарата и исключить недостаточно эффективные и опасные своими побочными эффектами образцы, а также улучшить прогноз его эффективности и безопасности для человеческой контрольной группы. Генетическая однородность миниатюрных свиней, а также небольшой размер и простота в обращении выделяют их среди других модельных объектов, поэтому многие исследователи отдают им предпочтение в своих экспериментах.

Ключевые слова: мини-пиг, модельный объект, лабораторные исследования, сахарный диабет, биомедицинские исследования.

¹MINI-PIG AS A MODEL OBJECT IN BIOLOGY

Polyakov N.K.¹, Bakanov A.V.¹, Rzhevskaya A.E.¹, Polyakova A.A.¹, Borocheva A.S.¹

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Volgograd, email: everlasting210799@gmail.com

Mini-pigs are dwarf pigs bred artificially by humans through selection. Currently used in laboratory research in a wide variety of industries, ranging from drug trials to the practice of surgical operations of the cardiovascular system. Miniature pigs are a model object that is very close to humans in physiological, biochemical and genetic parameters. Due to its advantages and huge resemblance to humans, mini-pigs are practically indispensable in studies related to the skin, endocrine system, visual apparatus, cardiovascular system, as well as studies of both types of diabetes. Thanks to the mini-pigs, preclinical trials of a potential drug can be performed and samples that are not effective and dangerous with their side effects can be ruled out, and the prognosis of its effectiveness and safety for the human control group can be improved. The genetic homogeneity of miniature pigs, as well as their small size and ease of handling distinguish them from other model objects, so many researchers prefer them in their experiments.

Keywords: mini-pig, model object, laboratory tests, diabetes, biomedical research.

Мини-пиг – карликовая свинья, один из таких модельных объектов, который генетически, физиологически и биохимически чрезвычайно близок к человеку. В последние 10 лет широко используется в медицинских или лабораторных исследованиях. Главные преимущества пород миниатюрных свиней - карликовость и генетическая однородность. Они были достигнуты путем долгой селекционной работы. Данные параметры имеют

большое значение для удобства применения животных в лаборатории, а также, самое главное, для воспроизводимости результатов научных исследований.

В то время как клинические испытания на людях работают через четко определенные этапы для оценки различных эффектов новых терапевтических препаратов, испытания с использованием животных моделей болезни менее ограничены и в основном проводятся в поддержку терапевтической подоплеки. Эти исследования на животных иногда называют испытаниями для проверки концепции, и их главная цель заключается в том, чтобы переводить фармакологические данные и эффективность от нечеловеческих видов на людей. Еще один плюс данных исследований заключается в улучшении прогноза эффективности и безопасности результатов, таким образом способствуя уменьшению количества клинических испытаний путем раннего устранения любого химического или биологического препарата, демонстрирующего недостаточную эффективность или представляющего серьезную опасность для здоровья своими побочными эффектами. Поэтому выбор наиболее подходящего модельного объекта является важной составляющей этого процесса.

Применение моделей грызунов в доклинических испытаниях строго ограничено, в связи с их меньшим размером и доказанной разницей в структуре кожи и механизме заживления кожных ран по сравнению с людьми. Свиньи же исторически сыграли свою роль в медицине, но их использование в лаборатории было весьма проблематично из-за их чрезвычайно больших размеров. Вывод пород мини-пигов предоставил модельные объекты более управляемых размеров, что выдвинуло их на передовой план. Использование миниатюрных свиней, в качестве вида для опытов без грызунов, продолжает расширяться в течение более десяти лет. Они постоянно используются как в экспериментальной фармакологии, так и в качестве терапевтической модели при заболеваниях человека. Мини-пиги регулярно используются для исследований, предназначенных для оценки эффективности и безопасности новых терапевтических соединений, и достаточно часто используются в качестве альтернативной модели для грызунов, собак или нечеловеческих приматов.

Геном мини-пиггов исследован и опубликован. В нем было найдено 20326 генов схожих с человеческими. Результаты анализа показывают, что эти животные хорошо подходят для медицинских исследований, так как страдают теми же заболеваниями, что человек. Также их геномная последовательность имеет огромное количество генов-мишеней, использующихся при разработке различных лекарственных препаратов. Вместе с вышесказанным мини-пиги могут использоваться в качестве традиционных классических моделей для сердечно-сосудистой хирургии. На карликовых свиньях испытывают

искусственные клапаны сердца, проверяют препараты для поджелудочной железы, проводят исследования липидного обмена, берут стволовые клетки. Также они являются одним из главных модельных объектов для исследования препаратов против эндокринных, кожных и глазных расстройств.

Давно известно, что свиной инсулин отличается от человеческого заменой всего лишь одной аминокислоты. В связи с этим миниатюрные свиньи являются наиболее узнаваемой моделью для диабета первого типа, а также для исследований глюकोдинамики. На миниатюрных свиньях можно исследовать фармакодинамический ответ на различные виды инсулина, которые потенциально будут применяться для человека, и это даст ценный предсказательный результат. Безусловно очевидные различия будут признаны перед использованием. Для таких исследований мини-пиги предварительно подготавливаются, бета-клетки их поджелудочной железы предварительно разрушаются с использованием Аллоксана или 2,4,5,6-пиримидинтетрона. После индуцирования сахарного диабета используются несколько видов инсулина для поддержания нормогликемии у свиней с СД1.

Карликовые свиньи также широко используются в кожных исследованиях, так как их кожный покров сопоставим с человеческим. Кожные анатомические и физиологические сходства между миниатюрными свиньями и людьми включают редкую шерсть, относительно толстый эпидермис, кинетику эпидермального оборота, липидный состав, биофизические свойства липидов и расположение дермальных коллагеновых и эластичных волокон. Различия заключаются в межфолликулярных мышцах, распределении и функции апокрина по сравнению с слизистой потовых желез, толщине рогового слоя, эпителие базальной мембраны и изоферментах биотрансформации цитохрома P-450. За последние пол века мини-пиги использовались в доклинической кожной токсикологии, кожной фармакокинетике, кожной фототоксичности, в исследовании заживления кожных ран и широком спектре других биомедицинских исследований. Модели для таких опытов были созданы как *in vitro* так и *in vivo*. Использовались как миниатюрные, так и домашние породы. Преимущество мини-пигов в таких условиях составляло в том, что исследователи могли проводить эксперименты над зрелыми животными с постоянным размером и состоянием здоровья.

Как и в случае с эндокринными и кожными моделями, использование миниатюрных свиней для офтальмологических моделей разнообразны и расширяются. Анатомические сходства с глазом человека, наряду с сопоставимыми физиологическими процессами позволяют миниатюрным свиньям быть хорошими кандидатами для хирургических

процедур и надежными для разработки моделей и последующего тестирования потенциальных терапевтических агентов.

В соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Совет Европы, Страсбург, 2004 г.), необходимо соблюдать нормативы содержания лабораторных животных. Рекомендуемые температурные режимы содержания мини-пиггов 20-24 градуса цельсия. Карликовых свиней противопоказано содержать в клетках. Если все же эксперимент требует этого, то их время нахождения в клетке должно быть минимализировано.

Кормление мини-пиггов должно осуществляться полнорационным гранулированным кормом, который способен удовлетворить физиологические потребности организма животного в питательных и минеральных веществах, витаминах, микроэлементах и энергии. Данный корм должен включать необходимость введения дополнительных питательных добавок. Диеты для мини-пиггов должны учитывать видовые и физиологические особенности особи. Также существуют специальные диеты для отдельных генетических линий, учитывающие особенности их метаболизма. Для избежания ложных результатов эксперимента всех подопытных животных следует кормить одинаково.

Идентификация и характеристика моделей животных и болезней, имеющие высокую трансляционную ценность, стали наиболее важными в связи с ограничением грызунов как модельных объектов. Как было сказано выше, миниатюрная свинья может играть важную роль вне ее классического использования в качестве модели для хирургических исследований. Миниатюрная свинья является актуальным модельным объектом для оценки терапевтических средств, направленных на лечение эндокринных заболеваний, таких как СД1 и СД2, воспалительных заболеваний, заживление ран, кожных заболеваний, и множественных офтальмологических заболеваний. Использование мини-пиггов в биомедицинских исследованиях продолжает расти. Поэтому актуальность использования миниатюрных свиней в исследованиях болезней человека будет продолжать расти в будущем.

Список литературы:

1. Каркищенко, Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / Н.Н.Каркищенко, С.В. Грачев. – Москва: Альтернативы биомедицины, 2010. - 344с.
2. Shrader, S. M., & Greentree, W. F. (2018). Göttingen Minipigs in Ocular Research. *Toxicologic Pathology*, 46(4), 403–407.

3. Stricker-Krongrad, A., Shoemaker, C. R., & Bouchard, G. F. (2016). The Miniature Swine as a Model in Experimental and Translational Medicine. *Toxicologic Pathology*, 44(4), 612–623.
4. Gad, S. C., Stricker-Krongrad, A., and Skaanild, M. T. (2015). The minipig. In *Animal Models in Toxicology* (S. C. Gad, ed.), 3rd ed., pp. 767–808. CRC Press, Boca Raton, FL.
5. Ehall, H. (2011). Ocular examination and background observations. In *The Minipig in Biomedical Research* (P. McAnulty, A. D. Dayan, N. C. Ganderup, and K. L. Hastings, eds.), pp. 293–303. Taylor & Francis, Boca Raton, FL.
6. Galdos, M., Bayon, A., Rodriguez, F. D., Mico, C., Sharma, S. C., and Vecino, E. (2011). Morphology of retinal vessels in the optic disk in a Goettingen minipig experimental glaucoma model. *Vet Ophthalmol* 15(Suppl. 1), 36–46.
7. Brown, L. D., Stricker-Krongrad, A., and Bouchard, G. F. (2013). Minipigs: Applications in toxicology. In *Current Protocols in Toxicology* (L. G. Costa, J. C. Davilia, D. A. Lawrence, D. J. Reed, Y. Will, E. Hodgson, A. R. Buckpitt, G. Coruzzi, and J. Manautou, eds.), Vol. 56, pp. 1.11.1–1.11.19. John Wiley & Sons Inc.
8. Monteiro-Riviere, N. A., and Riviere, J. (1996). The pig as a model for cutaneous pharmacology and toxicology research. In *Advances in Swine in Biomedical Research* (M. E. Tumbleson and L. B. Schook, eds.), Vol. 2, pp. 425–58. Plenum Press, New York.
9. Wang, J. F., Olson, M. E., Reno, C. R., Wright, J. B., and Hart, D. A. (2001). The pig as a model for excisional skin wound healing: Characterization of the molecular and cellular biology, and bacteriology of the healing process. *Comp Med* 51, 341–48.
10. Fujii, M., Yamanouchi, S., Hori, N., Iwanaga, N., Kawaguchi, N., and Matsumoto, M. (1997). Evaluation of Yucatan micropig skin for use as an in vitro model for skin permeation study. *Biol Pharm Bull* 20, 249–54.