

УДК: 616.248-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Головин М.Д., Петрова О.В., Душкин Д. А.

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, Волгоград, e-mail:
hodok.nikita@yandex.ru

Бронхиальная астма - это хроническое заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей и спазмом бронхов. Когда пациент, страдающий бронхиальной астмой, контактирует с триггером (неблагоприятным фактором внешней среды - например, вирусной инфекцией, пылью, дымом), воспаление, отечность и спазм дыхательных путей, а также образование в них слизи усиливаются. Эти реакции приводят к раздражению и сужению дыхательных путей, что затрудняет дыхание. Для изучения механизмов Бронхиальной астмы существуют различного рода экспериментальные модели, участвующие в их понимании.

Ключевые слова: бронхиальная астма, модели, мыши

EXPERIMENTAL MODELS IN STUDYING THE MECHANISMS OF BRONCHIAL ASTHMA

Golovin M.D., Petrova O.V., Dushkin D.A.

Volgograd State Medical University, Russia, Volgograd, e-mail: hodok.nikita@yandex.ru

Bronchial asthma is a chronic disease characterized by inflammation of the airways and bronchospasm. When an asthmatic patient comes into contact with a trigger (an unfavorable environmental factor - for example, a viral infection, pollen, smoke), inflammation, swelling and spasm of the airways, as well as the formation of mucus in them, increase. These reactions lead to irritation and narrowing of the airways, making breathing difficult. To study the mechanisms of bronchial asthma, there are various kinds of experimental models involved in their understanding.

Keywords: bronchial asthma, models, mice

Введение

Бронхиальная астма – мультифакторное заболевание. Важнейшим фактором риска в вопросах развития этого заболевания является сочетание генетической предрасположенности и воздействия внешней среды в виде веществ, провоцирующих развитие аллергических реакций или раздражение дыхательных путей. К таким факторам относятся:

- домашние аллергены (например, пыль, клещи и шерсть животных);
- уличные аллергены (плесень и пыльца);
- табачный дым;
- химические раздражители на рабочем месте;
- загрязнение воздуха.

К прочим причинам развития заболевания могут относиться холодный воздух, чрезмерный эмоциональный стресс (например, гнев или страх), физическая нагрузка и даже некоторые лекарственные средства.

Материалы и методы

Механизмы развития бронхоспастических состояний и пути их коррекции активно изучаются во всем мире, но проблема бронхиальной астмы (БА) остается далекой от разрешения. Несмотря на достигнутые успехи за последние 30 лет в России в 3 раза увеличился уровень заболеваемости БА, около 5 % взрослого населения и до 10 % детей страдают этим заболеванием.

Изучение механизмов аллергического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, лежащих в основе БА, в эксперименте на животных позволяет глубже понять механизмы этих процессов у человека. Поэтому экспериментальные животные широко используются для изучения физиологии и патофизиологии дыхательных путей, включая исследование клеточного и гуморального ответа на введение аллергена

Как и при других заболеваниях для изучения особенностей патогенеза бронхиальной астмы используются разные лабораторные животные. И, несмотря на то, что для экстраполяции данных, полученных в эксперименте, на человеческий организм, необходимо тщательное осмысление, модели болезни на животных являются идеальным средством выяснения и изучения механизмов, приводящих к проявлению астматического фенотипа. Модели на животных особенно полезны для исследований того, как можно с помощью различных воздействий манипулировать уже известными медиатором или процессом, чтобы изучить их роль и значение в развитии нарушений, которые характерны для бронхиальной астмы, например, воспаления, ремоделирования и ограничения проводимости воздуха. Известно бесчисленное множество примеров процессов и медиаторов, которые были идентифицированы на моделях животных, а теперь считаются критическими в развитии и прогрессе заболевания у человека. Классическим примером этого является определение роли Th1 и Th2 клеток в аллергическом воспалении воздушных путей на модели у животных

Второй аспект применения модели астмы на животных – исследования в области поиска и создания лекарственных средств. Если в исследованиях на животных удастся выяснить механизмы и особенности развития болезни, можно создавать и испытывать средства, действующие на конкретные звенья путем модификации этих путей и предотвращения прогресса и профилактики развития патологического процесса. К настоящему времени известен широкий набор медиаторов, которые могут быть мишенью для воздействия лекарств. Вместе с ростом числа средств, которые могут повлиять на пути развития патологических проявлений, возникает стремление тут же начать клинические испытания. Однако проведение клинических испытаний огромного большинства препаратов-кандидатов не только дорогостоящее, но

и небезопасное мероприятие. Поэтому до проведения клинических исследований необходимо осуществить скрининг средств с целью избрать наиболее перспективное.

Основная часть

Мыши стали наиболее популярными в моделировании аллергических процессов в дыхательных путях. Они являются наиболее подходящими животными для изучения болезней в эксперименте, поскольку хорошо известны их генетические особенности, удается успешно воспроизвести необходимые ситуации, используя трансгенные технологии. Мыши легко сенсибилизируются широким рядом антигенов, с которыми они в норме не контактируют, в том числе и аллергенами для человека, такими как овальбумин, домашняя пыль и другие. Сенсибилизация и последующий контакт с этими антигенами приводят к четко определенному Th2 ответу в легких с высоким уровнем антиген-специфических IgE, эозинофилией и реакцией воздушных путей на агенты, сужающие бронхи, существенно отличающимся у разных линий. Эти различия в ответных реакциях на антиген и последующий контакт могут рассматриваться как преимущество мышей как объектов моделирования астмы, так как позволяют устанавливать клеточные и генетические механизмы воспаления и реактивности воздушных путей. Быстрое развитие трансгенных технологий в последние годы сделали мышей идеальной моделью для исследований патогенеза астмы, так как имеется возможность выключить, подавить или усилить единственный молекулярный путь, чтобы понять важность этого пути в развитии астматического фенотипа.

Воспалительная реакция у сенсибилизированных мышей при последующем контакте с антигеном, зависящая от дозы антигена, обычно приводит к массивному притоку клеток воспаления в дыхательные пути, преимущественно эозинофилов. Потенциальной проблемой моделирования БА на мышах, в частности, и на грызунах вообще является профиль медиаторов, освобождаемых тучными клетками. Хорошо известно, что тучные клетки у грызунов высвобождают серотонин, который, как считается, не играет роли при БА у человека

Другими популярными животными для воспроизведения БА являются крысы. Они, также как и мыши, относительно дешевы, что позволяет проводить крупномасштабные исследования, достаточные для получения множества заключений. Исторически крысы были более популярны в экспериментальных исследованиях, до тех пор, пока не были созданы генетические технологии, используемые в исследованиях, проводимых на мышах. С технической точки зрения крысы имеют преимущество перед мышами, связанное с их размером. Это позволяет получать материал в количествах, достаточных для проведения исследований, будь то сыворотка крови, бронхоальвеолярная жидкость или ткани дыхательных путей. Все это существенно облегчает получение результатов с использованием меньшего количества животных. В сравнении с мышами набор реагентов, доступных

для исследований на крысах, существенно более ограничен, однако в последнее время их число выросло. Кроме того, с развитием трансгенных технологий на крысах может вновь наступить рост числа исследований механизмов развития аллергии на модели БА на крысах. Как и мыши, крысы могут легко быть сенсibilизированы к антигенам, имеющим значение в патологии человека. Было показано, что у сенсibilизированных крыс отмечается не только повышенный ответ на неспецифические бронхоконстрикторы, но и также острый ответ на ингаляцию аллергенов. При этом ответные реакции иммунной системы у крыс более сходны с таковыми у человека, чем ответные реакции у мышей, что является явным преимуществом.

Результаты

Среди крупных и мелких животных для изучения аллергии использовались собаки и овцы, мыши, крысы, так как они имеют предрасположенность к развитию аллергических ответов на антигены, клинически значимые для человека. Главной проблемой использования этих моделей является сложность и дороговизна их содержания.

Заключение и выводы

При наличии достаточного количества возможностей и полученных результатов, в патогенезе БА, благодаря гетерогенности проявлений, остается много нерешенных вопросов. Нет достаточно адекватных моделей на животных, позволяющих оценить все особенности БА. Используемые модели раскрывают отдельные стороны процесса и медиаторы, участвующие в нем. Однако соединить их в единое целое в связи с использованием разных линий животных и разных методик порой не удается. Нет и моделей БА на животных, позволяющих оценивать все потенциальные средства для лечения этой болезни. Поскольку они действуют на конкретные пути реализации патологического процесса, то и модель для этого должна использоваться соответствующая, которая позволит оценить данное вещество. В связи с этим остается важным не только изыскание новых средств для лечения БА, но и создание соответствующих моделей.

Список литературы

1. Литвин Л.С., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. Модели экспериментальной атопической бронхиальной астмы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия - 2006. - № 3. - С. 26-29.
2. Andrew D.K., Schellenberg R.R., Hogg J.C. [et al.]. Physiological and immunological effects of chronic antigen exposure in immunized guinea-pigs // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. - 1984. - Vol. 75. -P. 208-213.
3. Brewer J.M., Conacher M., Hunter C.A. [et al.]. Aluminium hydroxide adjuvant initiates strong antigen-specific Th2 responses in the absence of IL-4 or IL-13 mediated signaling // J. Immunol - 1999. -Vol. 163. - P. 6448-6454.
4. Brewer J.P., Kisselgof A.B., Martin T.R. Genetic variability in pulmonary physiological, cellular, and antibody responses to antigen in mice // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 160. - P. 1150-1156.
5. Dietrich W.F., Miller J., Steen R. [et al.]. A comprehensive genetic map of the mouse genome // Nature. - 1996. -Vol. 380. - P. 49-52.