

УДК 569.731.1:616-092.4

МИНИАТЮРНЫЕ СВИНЬИ КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рашимова А.Д., Дегтева Н.М., Сириус В.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: nastasiarashimova@gmail.com

Свиньи уже много лет являются широко признанными экспериментальными животным в биомедицинских исследованиях. Минипиги стали особенно важными в биомедицинских исследованиях за последние несколько лет. Свиньи все чаще используются в качестве альтернативы собаке или обезьяне в биомедицине из-за морфологического и физиологического сходства между органами свиньи и человека, особенно в коже, сердечно-сосудистой системе, желудочно-кишечном тракте и мочевыделительной системе. Накопленные данные указывают на то, что минипиги можно использовать для всех обстоятельств, и во многих случаях они предпочтительнее собаки или обезьяны. Преимущества минипигов по сравнению с домашними свиньями заключаются в меньших размерах даже при полной зрелости, более медленном росте во время исследований, простоте обращения и контролируемом генотипе, а также микробиологически очевидных характеристиках. Минипиги также имеют преимущество перед традиционными животными, не являющимися грызунами, из-за растущих этических опасений по поводу их использования в экспериментах. Информация, накопленная в результате исследований по использованию минипигов, является краеугольным камнем для их будущего распространения в качестве хорошей альтернативы животным, не являющимся грызунами, традиционно используемым в биомедицине.

Ключевые слова: миниатюрные свиньи, модельный объект, биомедицина, нейробиология, ксенотрансплантология.

MINIATURE PIGS AS A MODEL OBJECT OF BIOLOGICAL RESEARCH

Rashimova A.D., Degteva N.M., Sirius V.V.

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: nastasiarashimova@gmail.com

The pigs have been a well-recognized experimental animal in biomedical research for many years. Minipigs particularly have gained in massive importance in biomedical research over the last few years. Pigs are increasingly being used as an alternative non-rodent animal species to the dog or monkey in biomedicine because of the morphological and physiological similarities between porcine and human organs, especially the skin, cardiovascular system, gastrointestinal tract, and the urinary system. Accumulating data indicate that the minipig can be used for all routes of administration and is preferable to the dog or monkey in many cases. The advantages of the minipig compared to the domestic pig are its smaller size, even at full maturity, slower growth during studies, ease of handling, and controlled genotype as well as microbiologically obvious characteristics. Minipigs also have an advantage over traditional non-rodent animals because of increasing ethical concerns about the use of them in experiments. Reservoir of information from studies using minipigs

is the keystone for the future diffusion of them as a good alternative to the non-rodent animals traditionally used in biomedicine

Keywords: miniature pigs, model object, biomedicine, neurobiology, xenotransplantation.

В качестве моделей мини- и микросвиньи используются для изучения и разработки методов лечения патологий сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, заболеваний печени и органов желудочно-кишечного тракта, в том числе гепатитов различной этиологии, заболеваний эндокринной этиологии, в первую очередь диабета; нарушений протеинового и липидного метаболизма, в том числе ожирения.

Важнейшей предпосылкой для разработки безопасных доклинических протоколов в биомедицинских исследованиях является обеспечение пригодности моделей на животных, которые позволили бы провести проверку ценной исследовательской информации, полученной в результате экспериментов с ними, на людях. Среди животных моделей свинья сыграла значительную роль в научном сообществе как альтернативный собаке или обезьяне вид, не относящийся к грызунам.

Миниатюрные свиньи (минипиги), в частности, приобретают все большее значение в областях биомедицинских исследований радиологии, травматологии, дерматологии, патологии, эмбриологии, гастроэнтерологии, кардиологии, нефрологии, хирургии, педиатрии и стоматологии за последние несколько лет. Совсем недавно мини-свиней использовали в таких областях исследований, как получение органов с экспрессией трансгена человека для ксенотрансплантации.

Свинья считается одной из лучших в использовании биологических моделей для медико-биологических экспериментов в виду ее чрезвычайного сходства с человеком по целому набору анатомо-физиологических характеристик и биологических свойств. Сходство отмечается по морфологии и функционированию внутренних органов и систем, в частности: сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, эндокринной и нервной, включая мозг и органы чувств; по организации метаболических процессов, строению и пигментации кожных и волосных покровов, а также пищевой всеядности и др.

Минипиги разводятся и выращиваются в строго контролируемых условиях, включая определенную среду обитания, ограниченный доступ к пище и микробиологический мониторинг.

Существует несколько пород мини-свиней, доступных в США, Европе и Японии. Хорошо известными породами являются минипиги Yucatan, Hanford и Sinclair в США, Gottingen в Европе и минипиги Ohmini, CLAWN и NIBS в Японии.

В мировой практике используют более 10 породных популяций мини-свиней. В нашей стране миниатюрные свиньи впервые были получены в ИЦиГ СО РАН [1].

Основная часть.

Выводить лабораторных карликовых свиней начали в институте Хормеля университета штата Миннесота в 1949 г. В настоящее время в мировой практике используют различные лабораторные породы карликовых свиней. Для создания мини-свиней минисибс (миниатюрная сибирская свинья) в Институте цитологии и генетики СО РАН впервые использованы гибриды двух альтернативно различающихся по ростовой и репродуктивной скороспелости культурных пород свиней азиатского и европейского происхождения (вьетнамская порода “Й” и шведский ландрас) и двух подвидов диких кабанов (среднеазиатский и центрально-европейский). Родоначальниками исходных родительских форм минисибсов стали: кабан среднеазиатского подвида *Sus scrofa nigripes*, тайландский и вьетнамский самцы *Sus scrofa vittatus* и кабан центрально-европейского подвида *Sus scrofa scrofa*, использованный в качестве одного из родоначальников исходных родительских форм минисибсов как донор генов укрепления конституции.

Главной задачей при выведении миниатюрных свиней было генетическое закрепление карликовости и мелкорослости. В ходе многолетней селекционной работы под иммуно- и цитогенетическим контролем эта задача была решена, достигли значительного снижения живой массы минисибсов, и создали новые формы мелких поросят – микросибсов.

Размеры мини- и микросибсов определяют возможность и удобство лабораторной работы с ними, а также значительно снижают затраты на их кормление и содержание. Животные могут адаптироваться к содержанию в двухъярусных вивариях научно-исследовательских учреждений. Размеры внутренних органов и весовые характеристики, адекватные показателям организмов взрослого человека и ребенка, позволяют использовать этих свиней в медико-биологических экспериментах, в качестве доноров для ксенотрансплантации органов и тканей, доклинических испытаниях фармакологических препаратов и др.

Целевыми характеристиками мини- и микросибсов как лабораторных животных, выгодно отличающимися их от других известных породных популяций мини-свиней, являются:

- крепкая конституция;
- белая масть у самцов и самок ведущей генетической части популяции;
- хорошо изученный иммуногенетический и кариотипический полиморфизм.

Анализ мировой литературы свидетельствует о широком и эффективном использовании лабораторных свиней в медико-биологических и биотехнологических исследованиях, для

решения фундаментальных и прикладных задач клинической и экспериментальной медицины [2, 4].

Содержание карликовых свиней требует наличия специального оборудованного вивария, обученного персонала, специализированных программ по уходу, лечебно-профилактических мероприятий.

Типы, размеры вивариев для карликовых свиней, системы содержания, номенклатуры и виды отдельных зданий и сооружений следует учитывать в зависимости от планируемого направления и специализации вивария, наличия необходимого количества земли, с учетом экологического состояния и климатических условий района.

Для размещения карликовых свиней необходимо иметь достаточное пространство, а также большое значение при содержании карликовых свиней должно быть уделено материалам, из которых изготовлены вольеры или боксы содержания.

Свиньи сильны и умны, поэтому ограждения и вольеры должны быть прочными и безопасными. Свиньи также часто делают подкопы под ограждение, поэтому 30 см ограждения должно уходить под землю.

Строительные конструкции стен, перегородок, перекрытий, покрытий и полов должны быть устойчивыми к физическому воздействию. Полы должны быть нескользкими, трудностираемыми, водонепроницаемыми, беспустотными и мало-теплопроводными, стойкими против воздействия сточной жидкости и дезинфицирующих веществ, не выделять вредных веществ. В местах содержания поросят рекомендуется использовать коммерческое одеяло для обогрева или тепловую лампу, надежно размещенную в недоступном месте.

Поскольку карликовые свиньи, как и остальные животные, чувствительны к проблемам респираторной системы, в комнате для содержания животных должна быть обеспечена достаточная вентиляция. В помещениях для содержания животных необходимо обеспечивать надлежащие параметры температуры, влажности, воздухообмена и освещенности в соответствии с нормативными регламентами. Взрослые особи наиболее комфортно чувствуют себя при температуре окружающей среды в диапазоне 15–24°C и влажности 50%.

Свиньи предпочитают низкую интенсивность освещения для сна и отдыха и проводят до 8 часов в сутки в области с низкой освещенностью. В связи с этим для животных необходимо обеспечить 8-часовой цикл освещения.

Кормление всех групп свиней должно быть предусмотрено в станках из кормушек. Подкормку поросят-сосунов производят в станках для свиноматок, где для этой цели выгораживают часть площади станка и оборудуют кормушкой. Свиней кормят подготовленными сбалансированными по питательности кормами: влажными кормовыми смесями (влажность 65-70%), сухими гранулированными или рассыпными комбикормами (с

увлажнением при раздаче или в кормушках) или комбикормами, предварительно разбавленными водой (при соотношении по весу комбикорма и воды не более 1:3). Удельная масса концентрированных кормов должна составлять 75-95% по питательности. Особое внимание необходимо уделять обеспеченности рационов протеином, в том числе незаменимыми аминокислотами. Все концентраты следует скармливать в виде комбикормов или полноценных кормосмесей вместе с зелеными и сочными кормами. Сочные корма - свеклу, морковь, комбисилос используют в сыром, а картофель - в запаренном виде.

Карликовые свиньи, особенно свиноматки, склонны к ожирению. Чтобы предотвратить стремительный набор веса и связанные с ним проблемы со здоровьем, особенно со скелетной и сердечно-сосудистой системами, необходимо соблюдать ограниченную диету, за исключением животных, используемых в качестве моделей для ожирения.

При ограниченном кормлении все животные должны иметь доступ к пище - это частая причина возникновения агрессивного поведения. Необходимо тщательное наблюдение со стороны персонала, чтобы все животные получали достаточное количество пищи.

Поят свиней из автопоилок различного вида (сосковых, чашечных, поплавковых), мисок или кормушек лотков. Вода должна быть доступной для всех животных группы содержания, важно следить, важно следить за тем, чтобы доминирующие животные не мешали другим животным подходить к поилке. Для проведения лечебно-профилактических мероприятий в корм или питьевую воду по усмотрению ветеринара могут быть добавлены витаминные, минеральные или иные препараты, порядок введения может быть изменен в соответствии с фармакологическими свойствами лекарственных средств.

Подстил, используемый для содержания карликовых свиней должен быть сухим, влагоемким.

Для проведения исследований на карликовых свиньях необходимо провести социализацию и обучению животных. Сотрудники лаборатории должны установить контакт с животными для дальнейшего взаимодействия с ними. Свиньи мотивированы иметь визуальные и физические контакты с людьми и отказ людей от физического взаимодействия и/или зрительного контакта является авersiveм для большинства свиней [3].

Свиньи имеют много общего с людьми в устройстве сердечно-сосудистой системы, включая анатомию и электрофизиологию, что может ускорить переход от исследований к клиническому применению.

Свиньи использовались при оценке терапевтических соединений, направленных на изменение пагубных последствий инфаркта миокарда. Инфаркта миокарда у свиней был индуцирован антиаритмическими препаратами или высокой частотой фибрилляции желудочков. В качестве новой модели экспериментального инфаркта миокарда были успешно

проведены исследования на минипигах Yucatan с помощью тиамилаловой анестезии без применения внутривенных антиаритмических препаратов. Таким образом, было сделано заключение о том, что Yucatan полезны для оценки терапевтических соединений, направленных на изменение пагубных последствий инфаркта миокарда.

Миниатюрные свиньи рассматриваются как наилучшие животные-доноры для ксенотрансплантологии при пересадке пациентам как целых органов, так и биопротезов на их основе.

Большинство заболеваний опорно-двигательного аппарата связано со структурно-функциональными изменениями хрящевой ткани (остеохондроз, остеоартроз, деформации позвоночника и т.д.). Использование органоспецифичных трансплантатов позволяет остановить патологический процесс на ранних стадиях развития. Мини-свиньи используются в исследованиях по протезированию и имплантации зубов [5, 6].

Мини- и микросибсы пока не были использованы для создания экспериментальных моделей патологий ЦНС человека и до сих пор не применялись в экспериментальной нейрохирургии, реализация такого проекта позволяет добиться значительных успехов в решении ряда проблем в этой области, например:

- изучение структурных, морфологических и функциональных характеристик головного мозга свиньи и создание экспериментальных моделей патологий центральной нервной системы человека;
- разработка и апробация методов диагностики и прогнозирования развития заболеваний центральной нервной системы человека;
- разработка и апробация методов лечения заболеваний центральной нервной системы человека.

Заключение:

Накопленные данные указывают на то, что минипиги можно использовать во всех областях биомедицины в качестве адекватного модельного объекта. Преимущества минипигов по сравнению с домашними свиньями заключаются в меньших размерах, более медленном росте во время исследований, простоте обращения и контролируемом генотипе.

Миниатюрные свиньи (минипиги), в частности, приобретают все большее значение в областях биомедицинских исследований радиологии, травматологии, дерматологии, патологии, эмбриологии, гастроэнтерологии, кардиологии, нефрологии, хирургии, педиатрии и стоматологии за последние несколько лет. Совсем недавно мини-свиней использовали в таких областях исследований, как получение органов с экспрессией трансгена человека для ксенотрансплантации. В доклинических исследованиях лабораторные животные служат для

оценки фармакодинамических эффектов или выявления непредвиденных побочных эффектов лекарственных препаратов.

Список литературы:

1. Капанадзе Г. Д. Использование миниатюрных свиней в биомедицинских экспериментах // Биомедицина. 2006. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-miniaturnyh-sviney-v-biomeditsinskih-eksperimentah> (дата обращения: 08.01.2023).

2. Капанадзе Г. Д., Ашуев Ж. А. Светлогорская популяция мини-свиней // Биомедицина. 2007. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svetlogorskaya-populyatsiya-mini-sviney> (дата обращения: 06.01.2023).

3. Станкова Н. В., Капанадзе Г. Д. Оптимизация светлогорских мини-свиней для биомедицинских исследований // Биомедицина. 2010. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-svetlogorskih-mini-sviney-dlya-biomeditsinskih-issledovaniy> (дата обращения: 06.01.2023).

4. Тихонов В. Н., Бобович В. Е., Запорожец В. И. Создание нового поколения супермелких лабораторных свиней для работы в области медицины, ветеринарии и биотехнологии // Биомедицина. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sozdanie-novogo-pokoleniya-supermelkih-laboratornyh-sviney-dlya-raboty-v-oblasti-medsiny-veterinarii-i-biotehnologii> (дата обращения: 09.01.2023).

5. Shatokhin K. S. Problems of mini-pig breeding. Vavilovskii zhurnal genetiki i seleksii, 25(3), 284–291. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8627873/> (дата обращения: 06.01.2023).

6. Tynes V. V. Miniature Pet Pig Behavioral Medicine. The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice, 24(1), 63–86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189257/> (дата обращения: 05.01.2023).