Секция «Процессы адаптации и дезадаптации в биологии и медицине» научный руководитель – Макеева Анна Витальевна, канд. биол. наук, доцент

СОЗДАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Антюфеева А.А., Лущик М.В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, e-mail: alena-antyufeeva@mail.ru

Одним из методов познания сложных механизмов развития патологических процессов в организме является биологическое моделирование. Для создания моделей, которые могли бы быть максимально полезными, необходимо выбрать один или два существенных признака, общих для оригинала и модели. Организм человека подвергается действию физических, химических, биологических, социальных факторов, что приводит в ряде случаев к развитию патологического процесса или болезни. Исследования, проводимые на животных, позволяют ответить на ряд вопросов, касающихся пусковых механизмов, общих звеньев патогенеза, и принципов терапии и профилактики ряда болезней. В настоящее время возможно воспроизвести в экспериментальных условиях практически любую модель патологии. Приведем несколько примеров видов моделирования патологических процессов на животных.

Создание модели экспериментального токсического гепатита. Для создания модели экспериментального токсического гепатита часто используется CCl_4, который является органоспецифическим токсином, обладающим гепатотропным эффектом. После суточной пищевой депривации крысам с помощью специального зонда в пищевод вводят CCl_4 в вазелиновом масле (доза – 0,064 мл на 100 г веса животного). Максимальный цитолиз гепатоцитов наблюдается на 3-4 сутки после однократного введения CCl_4 /1/. Печень крыс, подвергнутых токсическому гепатиту, используется для дальнейших биохимических, морфологических, гистологических и других исследований. $CC1_4$-гепатит характеризуется развитием некроза, белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, локализованных преимущественно в центральной зоне печеночной дольки, где максимальна активность зависимых от цитохрома Р-450 монооксигеназ и преобладает продукция повреждающих метаболитов гепатотоксина. Создание моделей патологических состояний на животных также позволяет изучать влияние новых гепатопротекторов на процессы регенерации паренхимы печени.

Создание моделей аутоиммунных заболеваний на примере ревматоидного артрита. Аутоиммунную патологию можно характеризовать как атаку иммунной системы против органов и тканей собственного организма, в результате которой происходят их структурно-функциональные повреждения. Морфологические изменения при аутоиммунных болезнях характеризуются воспалительными и дистрофическими изменениями в поврежденных органах. В клетках паренхимы выявляются зернистая дистрофия и некроз. В кровеносных сосудах отмечается мукоидное и фибриноидное набухание и некроз их стенок, тромбоз, вокруг сосудов формируются лимфоцитарно-макрофагальные и плазмоцитарные инфильтраты. В соединительной ткани стромы органов выявляются дистрофия в форме мукоидного и фибриноидного набухания, некроз и склероз. В селезенке и лимфатических узлах выражена гиперплазия, интенсивная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. **Адъювантный артрит у крыс.** Хроническое иммунное воспаление моделируют у крыс субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл адъюванта Фрейнда. Воспалительная реакция, как правило, оценивается в динамике каждые 2 дня /2/. Могут учитываться также и другие симптомы генерализованной реакции организма на введение адъюванта (отек ушей, хвоста, полиартрит, ухудшение общего состояния, снижение массы тела, гибель). Первичная реакция (отек на правой лапе) оценивается онкометрически на 3-й день после инъекции адъюванта. Вторичная иммунологическая реакция (отек на левой лапе) оценивается на 14-й день после введения адъюванта (при профилактической схеме введения) или на 25-й день (при лечебной схеме введения).

Модели экспериментальной онкологии. Арсенал моделей экспериментальной онкологии включает спонтанные, перевиваемые и индуцированные опухоли животных, культуры опухолей человека и животных, опухоли человека, привитые животным, и молекулярно-генетические модели. Спонтанныеопухоли обнаруживаются у животных, не подвергшихся каким-либо воздействиям со стороны экспериментатора. Показано, что у кроликов часто возникает вызываемая ДНК-содержащим вирусом спонтанная папиллома. Она представляет собой доброкачественные бородавчатые разрастания на коже ушей, которые впоследствии превращаются в злокачественную опухоль, метастазирующую в легкие и лимфоузлы. Эта модель с успехом применяется для решения проблем вирусологии и иммунологии опухолей. Из домашних животных в большей степени опухолями поражаются собаки. У них возникают опухоли разных органов, чаще молочных желез. Спонтанные опухоли собак иногда используют на последних предклинических этапах испытания противоопухолевых химических соединений. Опухоли могут быть индуцированы различными видами облучения, химическими канцерогенами, онковирусами. Модели индуцированных вирусами опухолей животных, а также модели злокачественно трансформированных под влиянием вирусов клеток, культивируемых в условиях in vitro, позволили не только раскрыть многие тайны вирусного канцерогенеза, но и создать общую концепцию молекулярных механизмов возникновения опухолей. Молекулярно-генетические модели. С развитием молекулярной биологии появилась возможность исследования механизмов злокачественной трансформации на молекулярном уровне. Интересующий экспериментатора ген может быть выделен из генома, клонирован (то есть получено много его копий) и расшифрована его структура. Кроме того, ген может быть перенесен в геном другого животного, которое будет называться трансгенным. Манипулирование с генами позволяет также осуществить выбивание (нокаут) определенного гена /3/.

Моделирование гипертонической болезни. В опытах на животных (собаки, обезьяны) была показана принципиальная возможность моделирования гипертонической болезни путем создания тяжелых невротических расстройств. Использование столкновения наиболее сильных врожденных рефлексов – полового и оборонительного приводило к невротическим состояниям со стойкими соматическими нарушениями в виде стабильного повышения артериаль-

ного давления. В этих и других опытах было установлено, что сердечно-сосудистая патология, гипертоническая болезнь как ее изначальное проявление – наиболее частое соматическое проявление неврозов /4/.

Таким образом, моделирование патологических состояний на животных помогает выяснить этиологию, патогенез заболеваний, методы лечения и профилактики. Биологическое моделирование также широко используется на доклинической стадии при исследовании механизмов действия новых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Левенкова М.В. Свойства и регуляция активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в условиях оксидативного стресса в печени крыс при токсическом гепатите: дис. … канд. биол. наук. – Воронеж, 2006. – 180 с.

2. Крыльский Е.Д. Содержание диеновых конъюгатов в тканях крыс при экспериментальном ревматоидном артрите / Е.Д. Крыльский, Т.Н. Попова, Е.М. Кирилова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы 5-й международной научно-методической конференции “Фармобразование-2013”. – Воронеж, 2013. – С. 356-359.

3. Попова Н.А. Модели экспериментальной онкологии // Соросовский Образовательный Журнал. – 2000. – Т. 6, № 8. – С. 33-38.

4. StudFiles.ru>preview/1151153/

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Высоцкая Д.В., Крюков В.М.

Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, e-mail: Ms.Capric@yandex.ru

Неспособность системы внешнего дыхания обеспечить нормальный газообмен между организмом и внешней средой (недостаточность внешнего дыхания) осложняет целый ряд заболеваний и встречается при нарушении центральной регуляции дыхания, при нарушении механизмов биомеханики дыхания, альвеолярной гиповентиляции, нарушении диффузионной и перфузионной способности легких.

Нередко в клинике дыхательная недостаточность возникает в результате отека легких, как результат острой недостаточности левого желудочка при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. В этих условиях, когда переполнение малого круга кровообращения достигает большой величины, происходят глубокие изменения тонуса и проницаемости капилляров, что влечет за собой развитие отека легких. Отек легких может также быть результатом воспаления легких, токсического действия различных веществ (хлористого аммония, четыреххлористого углерода, керосина). Токсические дозы адреналина, двухсторонняя ваготомия также могут приводить к развитию отека легких. Отек легкого резко нарушает оксигенацию крови в малом круге кровообращения и приводит к развитию гипоксии. Одновременно в организме задерживается угольная кислота (развивается гиперкапния). Все это приводит к развитию дыхательной недостаточности. В условиях кислородного голодания нарушается обмен белков, жиров углеводов, что сопровождается накоплением недоокисленных продуктов и дефицитом образования энергии. Особенно опасны эти изменения для центральной нервной системы, где уже через некоторое время после полного прекращения поступления кислорода наблюдается очаги некроза. Острый отек легких нередко приводит к смерти, так как его лечение не всегда бывает успешным.

Одним из способов интенсивной терапии недостаточности внешнего дыхания, вызванного отеком легкого является метод гипербарической оксигенации (ГБО). В литературе имеются разные данные о роли гипербарической оксигенации в терапии отека легкого. Так А.Д. Юхинец и Н.Г. Триняк наблюдали положительный эффект от ГБО при отеке легких, вызванным токсическими веществами. Благоприятный эффект отмечен при ГБО у больных с кардиогенным отеком легких, отеком мозгового происхождения и отеком легких, возникающим в результате отравления угарным газом. Клиническая важность решения проблемы лечения отека легких, противоречивые литературные данные определили цель наших исследований: изучить влияние гипербарической оксигенации на течение недостаточности внешнего дыхания, вызванного отеком легких у животных.

Опыты проведены на 30 крысах обоего пола. Токсический отек легких вызвали путем внутрибрюшинного введения 6% раствора хлористого аммония из расчета 0,7 мл на 100 г массы животного. О формировании отека легких судили по легочному коэффициенту – отношению веса легкого к весу крысы. В ходе опыта после введения хлористого аммония у подопытных животных регистрировали дыхание на специальном одноканальном электрокардиографе с помощью термодатчика. Опыты проведены в трех сериях опытов (по 10 крыс в каждой серии): I серия – здоровые животные, II серия – животные, которым вводили хлористый аммоний, III серия – животные, которых помещали в барокамеру для лечения кислородом под повышенным давлением (3 ата в течение 60 минут) после введения хлористого аммония. У здоровых животных (крыс) легочный коэффициент составлял величину от 0,006 до 0,009; в то время как при введении хлористого аммония увеличивался примерно в 2 раза и был в пределах 0,01-0,015-0,02, что указывало на задержку жидкости в ткани легкого и свидетельствовало об отеке легких. Подопытные крысы этой серии погибали впервые 40-60 минут после начала опыта. Механизм развития отека легких при действии токсических доз хлористого аммония связан с повышением проницаемости альвеолярно-каппилярной мембраны, являющейся основной гистогематического барьера, в результате чего жидкость из капилляров легочной артерии поступает в альвеолы и приводит к отеку легких. После сеанса гипербарической оксигенации животные, которым предварительно вводили хлористый аммоний в токсических дозах оставались жизнеспособными, однако легочный коэффициент не изменялся и был на уровне животных с токсическим действием хлористого аммония без применения ГБО. В двух случаях из десяти легочный коэффициент был выше и составил 0,025, что, вероятно, указывало на некоторое усиление отека легких в этих условиях. Таким образом, гипербарический кислород в условиях опыта, хотя и сохранял жизнь животным, существенно не влиял на динамику жидкости в альвеолы при токсическом действии хлористого аммония. Возможный механизм действия ГБО на динамику жидкости в альвеолах при отеке легких объясняется тем, что сжатый кислород усиливает активность альфа адренорецепторов сердечно-сосудистой системы и способствует в короткое время повышению периферического артериального давления, и по-видимому, повышению артериального давления в сосудах малого круга кровообращения. Адаптогенное действие ГБО при отеке легких у животных проявлялось увеличениеам продолжительности жизни оксигенированных животных.

Список литературы

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник: в 2-х томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. –Т. 1. – С. 382-390.

2. Леонов А.Н. Гипероксия: адаптация. Саногенез. – Воронеж, 2006. – Т. 1. – С. 17.