



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОРСКИХ СВИНОК В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Рыбакова А.В. – к.в.н., Макарова М.Н. – д.м.н.  
АО «НПО «Дом фармации»

**Ключевые слова:** лабораторные животные, морские свинки, биомедицинские исследования. **Key words:** laboratory animals, guinea pigs, biomedical research



### РЕФЕРАТ

Морская свинка (*Cavia porcellus*) принадлежит к отряду грызунов, семейству свинок (Caviidae). Впервые морские свинки были одомашнены в Южной Америке, затем были распространены по всему миру в качестве домашних питомцев. Начиная с 18-го века свинки стали широко использоваться для научных исследований различных направлений.

В наши дни морская свинка используется в качестве модели для многих инфекционных заболеваний человека, включая легочные, половые, глазные, слуховые, желудочно-кишечные и другие инфекции, которые могут угрожать жизни людей и животных. Преимущество использования морских свинок, как тест-системы среди ряда других лабораторных животных заключается в их сходстве с людьми внешними признаками проявления той или иной патологии и развитию иммунного ответа. Морские свинки часто используются в исследованиях по оценке репродуктивной токсичности, контактной гиперчувствительности или дерматита. Особенности строения дыхательных путей морской свинки делают этих животных хорошей моделью для изучения респираторных заболеваний. Функционально дыхательные пути морской свинки достаточно реактивны для некоторых вдыхаемых соединений. Морские свинки могут быть альтернативой хорькам при моделировании инфекционных заболеваний.

Выбор правильной биологической тест системы для исследования является залогом получения качественных и достоверных результатов уже на начальных этапах. В свою очередь видовое разнообразие при проведении доклинических исследований дает возможность исследователю подобрать адекватную модель для изучения той или иной патологии.

### ВВЕДЕНИЕ

Использование морских свинок в качестве лабораторных животных началось в конце 18-го века. С того времени морские свинки стали широко использоваться в исследованиях различных направлений. Необходимость использования морских свинок в качестве биологической тест-системы в доклинических исследованиях растет по мере развития и совершенствования

лекарственных средств. В наши дни морская свинка используется в качестве модели для многих инфекционных заболеваний человека, включая легочные, половые, глазные, слуховые, желудочно-кишечные и другие инфекции, которые могут угрожать жизни людей и животных. Также широкое распространение имеет использование морских свинок для изучения аллергических заболеваний.

Преимущество использования морских свинок, как тест-системы среди ряда других лабораторных животных заключается в их сходстве с людьми внешними признаками проявления той или иной патологии и развитию иммунного ответа -[1].

Получение достоверных и информативных результатов исследований зависит от правильности выбора биологической тест-системы.

В статье описаны наиболее часто воспроизводимые модели заболеваний с использованием морских свинок.

#### **Ототиты**

По данным ВОЗ более 5% населения мира - 360 миллионов человек, из них 32 миллиона – дети, страдают от инвалидизирующей потери слуха. Под такой патологией понимается потеря слуха в слышащем лучше ухе, превышающая 40 дБ у взрослых людей и 30 дБ у детей. Причины потери слуха подразделяют на врожденные и приобретенные. На сегодняшний день широко используется экспериментальный метод моделирования потери слуха у морских свинок путем химического оглушения. Принцип методики заключается в применении аминогликозидных соединений (канамицин, гентамицин и неомидин) при подкожном введении или же введении непосредственно в ушную раковину. После применения данных веществ у животных уже через несколько часов происходит частичная гибель нервного ганглия -[9].

Основным преимуществом системного химического оглушения является простота выполнения, но данный метод также имеет существенные недостатки, связанные с нефротоксичностью используемых препаратов. Прямое введение аминогликозидов в улитку требует длительной подготовки и технического оснащения. Так же при таком способе введения дополнительно хирургическим методом создается механическое повреждение Кортиева органа и мембраны Рейснера. После индукции патологии на животных проводят изучение влияния кохлеарных имплантатов и отработку различных видов терапевтического лечения -[10].

#### **Токсикологические исследования**

Морские свинки часто используются в исследованиях по оценке репродуктивной токсичности, контактной гиперчувствительности или дерматита -[21].

Основная причина использования данного вида животных заключается в длительности беременности, так как есть возможность разделить ее на trimestры похожие на человеческие. Существует множество работ по оценке влияния различных веществ на развитие головного мозга у плодов морских свинок в разных trimestрах, в связи с его более быстрым развитием в сравнении с другими грызунами -[8]. Морские свинки, также являются одним из видов лабораторных животных, которые используются для оценки безопасности токсичных загрязняющих веществ в биологических продуктах.

#### **Аллергические заболевания**

Морские свинки являются одним из наиболее распространенных видов лабораторных животных, которые используются для оценки аллергических свойств лекарственных веществ. В литературе широко описаны исследования по изучению конъюнктивитов, ринитов, астмы, пищевых патологий, дерматитов аллергической этиологии на этих животных -[13].

Неинфекционные респираторные заболевания: астма и ХОБЛ

Морская свинка широко использовалась в качестве биологической тест системы для моделирования астмы человека, гиперчувствительности дыхательных путей -[26] и других заболеваний, влияющих на дыхательные пути. Такие особенности строения дыхательных путей морской свинки как большие легкие, хорошая иннервация, развитость легочной ткани при рождении делают этих животных хорошей моделью для изучения респираторных заболеваний. Функционально дыхательные пути морской свинки достаточно реактивны для некоторых вдыхаемых соединений. Так же на этих животных можно изучать кашлевые механизмы -[6]. Для моделирования астмы морским свинкам делают сенсibilизацию при помощи введения адьювантов.

Моделирование хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у морских свинок осуществляется при помощи ингаляций табачного дыма, так как это является основной причиной заболевания у человека. Дополнительно при моделировании патологии морские свинки могут быть инфицированы аденовирусом, поскольку в клинических исследованиях доказано, что вирусная инфекция усугубляет течение ХОБЛ -[15]. Изменения во внутренних органах и тканях, развивающиеся при данных патологиях у морских свинок, аналогичны тем, которые наблюдаются у людей.

#### **Изучение репродуктивной физиологии, анатомии и эндокринологии**

Физиология и анатомия репродуктивной системы морских свинок и человека схожи в связи, с чем эти животные широко используются в исследованиях репродуктивной физиологии и эндокринологии. Как и у людей, для морских свинок характерна гемомонохориальная плацента, наличие инвазивного (экстравиллезного) трофобласта и развитая сосудистая сеть матки -[23]. Так же учеными Pentsuk and van der Laan в 2009 году было описано использование морских свинок в качестве подходящих биологических тест-систем для изучения плацентарных антител -[19]. У морских свинок имеется структурная анатомическая особенность – субплацента, отсутствующая у людей. Длительный период беременности у морских свинок позволяет изучить воздействие различных факторов стресса на развитие потомства и гормональные реакции -[7]. Морские свинки считаются лучшим видом лабораторных животных из грызунов, подходящих для оценки уровня гормонов во время беременности, в частности потому, что уровень прогестерона у этих животных в период беременности близок к человеческому. Описано использование морских свинок для моделирования внутриутробного нарушения развития потомства путем хирургического нарушения кровотока матки -[22].

#### **Остеоартрит**

Остеоартрит является наиболее распространенным заболеванием суставов у людей и животных с выраженным болевым синдромом -[3]. Болезнь имеет прогрессирующий характер и поражает все структуры сустава, в первую очередь сам хрящ -[2]. Самцы морских свинок породы Dunkin-Hartley склонны к развитию дегенеративных изменений в медиальной части большеберцового сустава начиная с трехмесячного возраста, и эти поражения прогрессируют у животных с возрастом, становясь существенными к 9 месяцам -[17]. Описано также моделирование остеоартрита у морских свинок при помощи частичной медиальную менискэктомии. Эта процедура легко воспроизводится и сопровождается развитием дегенеративных изменений в суставе спустя 1 месяц после операции, окончательно поражения становятся клинически выраженными на 3 месяц после индукции патологии -[5]. Существует также нехирургическое моделирование остеоартрита при помощи внутрикапсулярной инъекции моноиодоацетата натрия, который вызывает гибель хондроцитов -[25]. Явные преимущества этой модели заключаются в быстроте и простоте моделирования и отсутствии у животного постоперационного восстановительного периода.

#### **Генитальные герпесвирусные инфекции**

Генитальный герпес может быть вызван вирусами HSV-1 или HSV-2, но чаще всего он вызван HSV-2. В настоящее время не разработаны специфические методы лечения и профилактики данного заболевания. Морские свинки очень восприимчивы к HSV-2, что делает их подходящей биологической тест-системой. Заражение морских свинок осуществляется при помощи интравагинального введения инфекционного агента. В течении нескольких дней развиваются поражения в виде пустул, язв и корок на слизистой влагалища. Поражения обычно заживают на 10-15 дни после инфицирования, но выздоровление может продлиться до 18-20 дней -[11]. Вирус первоначально реп-

лицируется во влагалище, а затем распространяется через периферические нервы на корешки дорсальных ганглиев и проникает в спинной мозг, следует по восходящим путям и может привести к развитию миелита. Вирус HSV, достигая корешков дорсальных ганглиев, становится скрытым и самопроизвольно активируется, вызывая повторяющиеся генитальные поражения -[4].

#### **Цитомегаловирус**

Цитомегаловирус - представляет собой бетагерпервирус, который распространен по всему миру. Цитомегаловирус специфичен для каждого вида и в связи с этим заражение человеческого вирусом биологических тест-систем не может быть реализовано. В природе встречается цитомегаловирус морских свинок, который был обнаружен в слюнных железах, а так же и в других органах. Для моделирования инфекционного заболевания используется штамм, выделенный из слюнных желез морских свинок -[20].

#### **Грипп**

Морские свинки используются для изучения патогенеза и передачи вирусов гриппа А, а так же для исследования вакцин, методик лечения и диагностики заболевания. Морские свинки восприимчивы к инфицированию при интраназальном введении штаммов вирусов гриппа. У животных оцениваются такие показатели, как общее клиническое состояние, вес, температура тела, количество вируса в носовых смывах, а также гистологическое строение органов-мишеней. Морские свинки также использовались для оценки вирулентности высоко патогенных вирусов гриппа таких, как птичий грипп (H5N1) и H1N1 -[24]. В отличие от мышей и хорьков, у которых сильно выражены клинические признаки заболевания после инфицирования, у морских свинок развивается умеренно выраженная реакция, характеризующаяся потерей веса и угнетенным состоянием с последующим восстановлением после инфекции. Морские свинки могут быть альтернативной хорькам биологической тест-системой для изучения путей передачи гриппа. Мыши,

используемые ранее для изучения путей передачи гриппа, не могут более использоваться в связи с отсутствием возможности передать вирус другим животным.

Для изучения передачи вируса морские свинки инфицируются интраназально или аэрозольно, а затем помещаются в клетки с перфорированными боковыми стенками, которые располагаются рядом друг с другом или на расстоянии, чтобы имитировать короткую или дальнюю аэрозольную передачу.

Ввиду схожести в строении плаценты морских свинок и человека изучение влияния вируса гриппа при интраназальном инфицировании беременных морских свинок позволяет оценить влияние вируса на плоды и трансплацентарную активность передачи антител.

#### **Туберкулез**

Туберкулез по-прежнему является актуальным заболеванием из-за своего широкого распространения и разрушительного действия. *Mycobacterium tuberculosis* заразилось примерно одна треть мирового населения, что приводит к заболеванию 9 миллионов человек и почти 2 миллионам смертей в год. Роберт Кох использовал морских свинок для своих исследований *M. tuberculosis*, за что ученый получил в 1905 году Нобелевскую премию -[16].

Морские свинки являются актуальной тест-системой для изучения туберкулеза по причине высокой восприимчивости к данному заболеванию. В отличие от мышей, у морских свинок при поражении *M. tuberculosis* развивается казеозный некроз, что характерно для патогенеза болезни у людей. Моделирование заболевания на морских свинках осуществляется аэрозольным путем, причем для развития патологии достаточно попадания в носовые ходы небольшого количества бацилл. В литературе описано использование как молодых животных массой тела 200-350 граммов, так и более старых до 500 граммов -[14].

После заражения туберкулезом у морских свинок развивается прогрессирующее и, в конечном итоге, смертельное

заболевание. Отмечается развитие некротических повреждений ткани легких, а также формирование классических гранулем, содержащих гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса. Некротические повреждения имеют тенденцию к распространению во внелегочные ткани, включая лимфатические узлы и селезенку. У инфицированных животных наблюдается некротизирующий лимфаденит, что является аналогичным проявлением заболевания у детей. Внелегочные поражения могут возникать в глазах, головном мозге, тонком кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках и сердце -[18].

Полноценное изучение туберкулеза на морских свинках ограничивается сложностями, обусловленными высокой стоимостью реагентов для иммунологических, гистохимических и молекулярных методов диагностики заболевания и отсутствием видоспецифичности -[12].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выбор правильной биологической тест системы для исследования является залогом получения качественных и достоверных результатов. Видовое разнообразие при проведении доклинических исследований дает возможность исследователю подобрать адекватную модель для изучения той или иной патологии.

**Using guinea pigs for biomedical research. A. Rybakova, M. Makarova**  
**ABSTRACT**

Guinea pig (*Cavia porcellus*) belongs to the detachment of rodents, the family of guinea pigs (*Caviidae*). For the first time guinea pigs were domesticated in South America, then were distributed around the world as pets. Since the 18th century, pigs have become widely used for scientific research in various fields.

Today, guinea pig is used as a model for many human infectious diseases, including pulmonary, genital, ocular, auditory, gastrointestinal and other infections that can threaten the lives of people and animals. The advantage of using guinea pigs as a test system among a number of other laboratory animals is their similarity with humans to

external signs of manifestation of one or another pathology and the development of an immune response. Guinea pigs are often used in studies evaluating reproductive toxicity, contact hypersensitivity or dermatitis. The peculiarities of the structure of the respiratory tract of guinea pig make these animals a good model for studying respiratory diseases. Functionally, the respiratory tract of guinea pig is sufficiently reactive for some inhaled compounds. Guinea pigs can be an alternative to ferrets in the modeling of infectious diseases.

Choosing the right biological test system for research is the key to obtaining quality and reliable results already at the initial stages. In turn, species diversity in pre-clinical studies enables the researcher to select an adequate model for studying a particular pathology.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1.Бондарева, Е.Д. Зоотехнические характеристики содержания морских свинок в экспериментальных вивариях / Е.Д. Бондарева, А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова // Международный вестник ветеринарии. - 2017. -№3. -С. 108-115.
- 2.Кашкин, В.А. Сравнительный анализ двух экспериментальных моделей хронического артрита у крыс / В.А. Кашкин, Е.В. Шекунова, А.А. Мужикян, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Международный вестник ветеринарии. -2015. -№1. -С. 92-103.
- 3.Шекунова, Е.В. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адьювант-индуцированного артрита у крыс / Е.В. Шекунова, В.А. Кашкин, А.А. Мужикян, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2016. -Т.79. -№10. -С. 22-28.
- 4.Bernstein, D.I. Potential for immunotherapy in the treatment of herpesvirus infections // Herpes. -2001. -№8. -Р. 8-11.
- 5.Bolbos, R. Measurement of knee cartilage thickness using MRI: a reproducibility study in a meniscectomized guinea pig model of osteoarthritis / R. Bolbos, H. Benoit-Cattin // NMR Biomed. -2008. -№21. -Р. 366-375.

6. Canning, B.J. Using guinea pigs in studies relevant to asthma and COPD // *Pulm. Pharm. Ther.* -2008. -№21. -P. 702–720.
7. Carter, A.M. Animal models of human placentation – a review // *Placenta.* -2007. -№28. -P.41–47.
8. Cudd, T.A. Animal model systems for the study of alcohol teratology // *Exp. Biol. Med.* -2005. -№230. -P. 389–393.
9. Dodson, H.C. Loss and survival of spiral ganglion neurons in the guinea pig after intracochlear perfusion with aminoglycosides // *J. Neurocytol.* -1997. -№26. -P. 541–556.
10. Dong, S. Changes in neuronal activity and gene expression in guinea-pig auditory brainstem after unilateral partial hearing loss // *Neuroscience.* -2009. -№159. -P. 1164–1174.
11. Fotouhi, F. Enhancement of protective humoral immune responses against Herpes simplex virus-2 in DNA-immunized guinea-pigs using protein boosting // *FEMS Im. Med. Microbiol.* -2008. -№54. -P. 18–26.
12. Gupta, U.D. Animal models of tuberculosis for vaccine development // *Indian J. Med. Res.* -2009. -№ 129. -P. 11–18.
13. Helm, R.M. Animal models of food allergy / R.M. Helm, A.W. Burks // *Curr. Opin. Al. Clin. Im.* -2002. -№2. -P. 541–546.
14. Henao-Tamayo, M. Post-exposure vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis.* -2009. -№89. -P. 142–148.
15. Hogg, J.C. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -2001. -№164. -P. 71–75.
16. Kaufmann, S.H. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus / S.H. Kaufmann, U.E. Schaible // *Trends Mic.* -2005. -№13. -P. 469–475.
17. McDougall, J.J. Unravelling the relationship between age, nociception and joint destruction in naturally occurring osteoarthritis of Dunkin Hartley guinea pigs // *Pain.* -2009. -№141. -P. 222–232.
18. Palanisamy, G.S. Clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* display a wide range of virulence in guinea pigs / G.S. Palanisamy, N. Du Teau, K.D. Eisenach // *Tuberculosis.* -2009. -№89. -P. 203–209.
19. Pentsuk, N. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies // *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* -2009. -№86. -P. 328–344.
20. Reddehase, M.J. Murine model of cytomegalovirus latency and reactivation / M.J. Reddehase, C.O. Simon, C.K. Seckert, // *Curr. Top. Microb. Im.* -2008. -№325. -P. 315–331.
21. Rocca, M.S. The guinea pig as an animal model for developmental and reproductive toxicology studies // *Dev. Reprod. Toxicol.* -2009. -№86. -P. 92–97.
22. Turner, A.J. A modification of the uterine artery restriction technique in the guinea pig fetus produces asymmetrical ultrasound growth / A.J. Turner, B.J. Trudinger // *Placenta.* -2009. -№30. -P. 236–240.
23. Valdes, G. Angiogenic, hyperpermeability and vasodilator network in utero-placental units along pregnancy in the guinea-pig (*Cavia porcellus*) // *Reprod. Biol. Endocr.* -2008. -№6. -13pp.
24. Van Hoeven, N. Pathogenesis of 1918 pandemic and H5N1 influenza virus infections in a guinea pig model: antiviral potential of exogenous alpha interferon to reduce virus shedding. N. Van Hoeven, J.A. Belser // *J. Virol.* -2009. -№83. -P. 2851–2861.
25. Vermeirsch, H. Evaluation of pain behavior and bone destruction in two arthritic models in guinea pig and rat // *Pharm. Bioc. Behav.* -2007. -№87. -P. 349–359.
26. Zosky, G.R. Animal models of asthma // *Clin. Exp. Allergy.* -2007. -№37. -P. 973–988.