



ISSN 2072-2419

№ 1

Международный ВЕСТНИК ВЕТЕРИНАРИИ

INTERNATIONAL BULLETIN
OF VETERINARY MEDICINE



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2014

www.gavm.spb.ru

Международный ВЕСТНИК ВЕТЕРИНАРИИ

1.2014

Редакционный совет

А.А. Стекольников – гл. ред., член-корр.
РАСХН, д.в.н., проф., СПб
В.Д. Соколов – зам. гл. ред. д.в.н. проф., СПб
А.И. Ятусевич – зам. гл. ред. д.в.н. проф.,
Витебск

Редакционная коллегия

А.А. Алиев, д.в.н., проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
Л.М. Белова, д.б.н., проф., СПб.
М.И. Гулюкин, акад. РАСХН, д.в.н., проф.,
Москва.
Н.В. Зеленецкий, д.в.н., проф., СПб.
Л.Ю.Карпенко, д.б.н., проф., СПб.
С.П. Ковалев, д.в.н., проф., СПб.
А.А. Кудряшов, д.в.н., проф., СПб.
В.А. Кузьмин, д.в.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
К.В. Племяшов, д.в.н., проф., СПб.
Б.С. Семенов, д.в.н., проф., СПб.
А.М. Смирнов, акад. РАСХН, д.в.н., проф.,
Москва.

А.А. Сухинин, д.б.н., проф., СПб.

А.Н. Шиков, д.ф.н., проф., СПб.

Редакционно-технический отдел

В.Д. Соколов, д.в.н. проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
А.В. Рыбакова, к.в.н., СПб.

Сдано в набор 18.01.2016

Подписано к печати 18.01.2016

Формат 70×100 1/16.

Бумага глянцевая № 1. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 5,2+1,63 цв. вкл.

Усл. Кр.-отт. 18,2. Тираж 1001 экз.

Editor –in– chief

A.A. Stekolnikov professor, DVM, Corresponding
Member of the Russian Academy of Agricultural
Sciences

Managing Editor

V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg

A.I. Yatusевич - professor, DVM, Vitebsk

Editorial Board

A.A. Aliyev - professor, DVM, St. Petersburg

N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg

L.M. Belova - professor, DBS, St. Petersburg

M.I. Gulyukina - Academician of the Agricultural

Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM,
professor, Moscow

N.V. Zelenevski - professor, DVM, St. Petersburg

L.Y. Karpenko - professor, DBS, St. Petersburg

S.P. Kovalev - professor, DVM, St. Petersburg

A.A. Kudryashov - professor, DVM, St. Petersburg

V.A. Kuzmin - professor, DVM, St. Petersburg

M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg .

K.V. Plemyshev - professor, DVM, St. Petersburg

B.S. Semenov - professor, DVM, St. Petersburg

A.M. Smirnov - Academician of the Agricultural

Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM,
professor, Moscow

A.A. Sukhinin - professor, DVM, St. Petersburg

A.N. Shikov - professor, DFS, St. Petersburg

Technical Department

V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg

N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg

M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg

A.V. Rybakova - PhD, St. Petersburg

Sent to 03/14/2014

Signed for printing 14/03/2014

The format of 100 × 70 1/16 .

Glossy paper number 1. Offset printing.

Conv. Pec. liter. 5.2 1.63 fl. incl.

Conv. Cr. - ott . 18.2 . Circulation 1001 copies.

На 1 странице обложки: Колледж ветеринарной медицины Флориды. Колледж ветеринарной медицины (UFCVM) был основан в 1976 году и является одним из шести школ, которые входят в состав Научного центра здоровья животных. UFCVM является единственным аккредитованным ветеринарным колледжем Флориды и предоставляет множество неповторимых образовательных программ для студентов.

**НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
ЖУРНАЛ**

Номер государственной регистрации СМИ ПИ № ФС 77-28268 от 18 мая 2007 г. Подписной индекс в агентстве Роспечать 82393.

Учредитель — Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» (ФГОУ ВПО «СПбГАВМ»)

Журнал основан в январе 2004 года в Санкт-Петербурге и входит в список ведущих лицензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал распространяется по всем регионам России и Республике Беларусь (ВУЗЫ, НИИ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ ОТДЕЛЫ).

Журнал выходит не менее 4 раз в год. В нем публикуются работы по всем основным вопросам ветеринарии и смежным дисциплинам.

В этот журнал Вы можете поместить рекламу Вашей фирмы. Объявления и коммерческая реклама публикуются после оплаты. Срок исполнения – в течение 3 месяцев.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Мнение авторов и редакции по отдельным вопросам может не совпадать.

Плата с аспирантов за публикацию рукописи не взимается.

Справки и технические возможности типографии, в которой печатается журнал, оговариваются по телефону (812) 387-11-58.

Адрес редакции: 196084, СПб, ул. Черниговская дом 5, СПбГАВМ, редакция журнала «Международный вестник ветеринарии» (МВВ).

**RESEARCH AND PRODUCTION
JOURNAL**

State registration number media PI № FS 77-28268 on May 18, 2007

Subscription Index Rospechat 82393.

Founded in January 2004 by Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Saint - Petersburg State Academy of Veterinary Medicine " (FSEI- HPE " SPbGAVM")

International Bulletin of Veterinary an academic international peer-reviewed journal that publishes original research articles as well as review articles in veterinary sciences and related academic disciplines. It covers all the scientific and technological aspects of veterinary sciences in general, anatomy, physiology, biochemistry, pharmacology, microbiology, pathology, public health, parasitology, infectious diseases, clinical sciences, alternative veterinary medicine and other biomedical fields.

The manuscripts submitted to this journal must be previously unpublished and not be under consideration for publication elsewhere. Manuscripts that are found to have been plagiarized from a manuscript by other authors, whether published or unpublished, will incur plagiarism sanctions.

This journal, including all individual contributions and illustrations published therein, is legally protected by copyright. Any use, exploitation or commercialisation is illegal and liable to criminal prosecution.

Requests about legal photocopy reproduction, copyright or duplication processing should be addressed to the editorial office:

196084, St. Petersburg, ul . Chernihiv house 5 SPbGAVM ,

Editorial Board of "International Bulletin of Veterinary Medicine" (IBVM)

phone +7-812- 3871158 .

СОДЕРЖАНИЕ

Инва- зионные болезни	<ul style="list-style-type: none"> ● Влияние токсинов <i>Pseudomonas aeruginosa</i> на лейкоциты и клетки печени белых мышей и белых крыс <i>in vitro</i>. <i>Малинин М.Л., Габалов К.П., Тарасенко Т.Н., Ласка- вый В.Н.</i> 7
Незара- зные болезни	<ul style="list-style-type: none"> ● Комплексный метод лечения диареи телят с использованием средств фитотерапии. <i>Яшин А.В., Киселенко П.С.</i> 12 ● Повышение продуктивности и сохранности телят. <i>Тухфатова Р.Ф.</i> 16 ● Исследование эффективности применения кормовых добавок «Гастровет» и «Гидроактив» при диспепсии у новорожденных телят в условиях хозяйства. <i>Ришко О.А.</i> 20
Фармако- логия, токсиколо- гия, фармация	<ul style="list-style-type: none"> ● Эффективность и токсичность акарицидов при демодекозе собак. <i>Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Фисенков Н.Н.</i> 25
Биохимия, анатомия, физиоло- гия	<ul style="list-style-type: none"> ● Прогнозирование группы риска у жеребых кобыл. <i>Потапова А.Ю.</i> 29 ● Белковый состав молозива кобыл первых часов лактации. <i>Потапова А. Ю, Баже- нова Н. Б., Племяшов К. В.</i> 33 ● Гигиеническая оценка использования Селерана для молодняка свиней. <i>Иванова- Сальникова В.Г.</i> 37 ● Микрореологические свойства эритроцитов у новорожденных поросят, перенес- ших при рождении острую гипоксию. <i>Медведев И.Н., Парахневич А.В.</i> 41 ● Ультроструктура паренхимы нелактующей молочной железы коз зааненской породы. <i>Щипакин М.В.</i> 46 ● Показатели липидограммы сыворотки крови собак и кошек без клинических при- знаков патологии. <i>Землянский А.А., Локес-Крупка Т.П. Кузьмина Ю.В.</i> 52 ● Оценка накопления тяжёлых металлов в почвах Вологодской области. <i>Рыжаков А.В., Русецкий С.С., Вечеринина А.И.</i> 57 ● Морфология основных источников кровоснабжения головного мозга быка домаш- него. <i>Прусаков А.В.</i> 60 ● Цитологические характеристики бронхоальвеолярной лаважной жидкости у быч- ков, больных неспецифической бронхопневмонией. <i>Крячко О.В., Агапиев Д.А.</i> 65
Экспери- менталь- ная фармако- логия	<ul style="list-style-type: none"> ● Этические принципы обращения с животными в России. <i>Селезнева А.И., Макарова М.Н</i> 69 ● Особенности патологоанатомического исследования группы экспериментальных животных. <i>Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гуцин Я.А.</i> 75 ● Механизм противовоспалительного действия комплекса, выделенного из печени трески. Ингибирование ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. (Сообщение №2). <i>Крышень К.Л., Фаусто- ва Н.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г.</i> 80 ● Рекомендации по оценке иммунотоксических свойств лекарственных средств. Фагоцитарная активность макрофагов. <i>Касторнова А.Е., Коротченко Е.С., Кры- шень К.Л., Ацапкина А.А., Бекетова Д.Д., Макарова М.Н</i> 85 ● Иммунологический статус лабораторных животных при моделировании состояний гиперчувствительности немедленного типа. <i>Ацапкина А.А, Крышень К.Л., Кастор- нова А.Е., Макарова М.Н., Макаров В.Г.</i> 91 ● Индивидуально вентилируемые клетки – Лишние финансовые вложения или опти- мальная защита персонала и лабораторных животных? <i>Траценко Д, Ковалева М.</i> 100

CONTENTS

Invasious diseases	• <i>Influence of Pseudomonas aeruginosa toxins on the leukocytes and liver cells of white mice and white rats in vitro. M.L. Malinin, K.P. Gabalov, T.N. Tarasenko, V.N. Laskavy</i>	7
Non-communicable disease	• <i>Comprehensive treatment of calves diarrhea with the use of herbal medicine. A.V. Yashin, P.S. Kiselenko</i>	12
	• <i>Increase productivity and safety of calves. R.F. Tukhfatova</i>	16
	• <i>Study of the effectiveness of feed additives «GasrtoVet» and «Gidrolactiv» at dyspepsia newborn calves in the economy. O.A. Rishko</i>	20
Pharmacology, toxicology, pharmacy	• <i>Efficiency and toxicity of acaricides at demodekoza of dogs. V.D. Sokolov, N.L. Andreeva, N.N. Fisenkov</i>	25
Biochemistry, anatomy, physiology	• <i>Diagnosis of High-risk Pregnancy Group in Mare Based on Placenta Examination. A. Potapova</i>	29
	• <i>Protein composition of colostrum in mares in early hours lactation. A. Potapova, N. Bazhenova, K. Plemyshev</i>	33
	• <i>Hygienic assessment of use of Seleran for young growth of pigs. V.G. Ivanova-Salnikova</i>	37
	• <i>Microrheology properties of erythrocytes in newborn piglets with acute at birth hypoxia. I.N. Medvedev, A.V. Parahnevich</i>	41
	• <i>Parenchima ultrastructure no lactated mammary gland of goats of Zaanensky breed. M.V. Shchipakin</i>	46
	• <i>Indicators lipid profile blood serum dogs and cats without clinical signs of pathology. A.A. Zemlyanskii, T.P. Lokes-Krypka, U.V. Kyzmina</i>	52
	• <i>Heavy metals, as the factors limiting the maintenance of iodine in an organism of pigs. A.V. Ryzhakov, S.S. Rusevsky, A.I. Vecherinina</i>	57
	• <i>Morphology of the main sources of blood supply of the brain of the bovis, A.V. Prusakov</i>	60
	• <i>Cytological characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in bulls which are ill with nonspecific bronchopneumonia. O.V. Kryachko, D.A. Agapiev</i>	65
Experimental pharmacology	• <i>Ethical principles for the treatment of animals in Russia. A. Selezneva, M. Makarova</i>	69
	• <i>Features autopsy report of the experimental group of animals. A. Muzhikyan, M. Makarova, Y. Gushin</i>	75
	• <i>Anti-inflammatory mechanisms of compex derived from the Cod liver. Carra-geenan air pouch model in the rat. K.L. Kryshen, N.M. Faustova, O.N. Pozharit-skaya, A.N. Shikov, M.N. Makarova, V.G. Makarov</i>	80
	• <i>Practical guidance for immunotoxicity of new medications. Phagocytic activity of peritoneal macrophages. A.E. Kastornova, E.S. Korotchenko, K.L. Kryshen, A.A. Atsapkina, D.D. Beketova, M.N. Makarova</i>	85
	• <i>Immunological status of laboratory animals under conditions simulating immediate hypersensitivity. A. Atsapkina, K. Kryshen, A. Kastornova, M. Makarova, V. Makarov</i>	91
	• <i>Individual cells ventilated extra investments or optimal protection of personnel and laboratory animals? D. Trashchenko, M. Kovaleva</i>	100

- mun. Meth.. 1997. Vol.201. p.183–188;
9. Haworth R. Isolation and measuring the function of professional phagocytes: murine macrophages, in Meth. in Microbiol.// Acad., L., 1998. Vol. 25, pp. 287-311;
10. John Q., Gordon S. Isolation and Culture of Murine Macrophages // Meth. in Molec. Biol., vol. 290. 1997. p.91 -103;
11. Shiratsuchi H. et al. Extracellular pressure stimulates macrophage phagocytosis by inhibiting a pathway involving FAK and ERK // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2004. Vol.286. p.1358–1366;
12. Beletskii A. High-throughput phagocytosis assay utilizing a pH-sensitive fluorescent dye // BioTech. 2005. Vol. 39(6). p.894-897;
13. Wang R. et al. Exogenous heat shock protein 70 binds macrophage lipid raft microdomain and stimulates phagocytosis, processing, and MHC-II presentation of antigens // Blood. 2006. Vol.107. p.1636-1642;
14. Drevets D.A. et al. Macrophage phagocytosis: use of fluorescence microscopy to distinguish between extracellular and intracellular bacteria // J. of Immun. Meth. 1991.Vol.142. p.31-38;
15. Silverpil E. et al. Impact of Interleukin-17 on Macrophage Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils and Particles // Inflamm. 2011. Vol. 34. p.1-9;
16. Seyrantep V. et al. Regulation of Phagocytosis in Macrophages by Neuraminidase // The j. of boil. chem. 2010. Vol.285 (1). p.206–215.
17. Kang N.S. et al. Modulation of macrophage function activity by ethanolic extract of larvae of *Holotrichia diomphalia* // J. of Ethnopharm. Vol. 79. 2002. P. 89–94 .

УДК 615.324

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОСТОЯНИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Ацапкина А.А. - младший научный сотрудник, Крышень К.Л. - младший научный сотрудник, Касторнова А.Е. - младший научный сотрудник, Макарова М.Н. - д.м.н., профессор, Макаров В.Г. - д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский институт фармации



РЕФЕРАТ

Реакция гиперчувствительности немедленного типа индуцируется специфическими антигенами (аллергенами), имеет все признаки нормального гуморального ответа и часто характеризуется обструкцией дыхательных путей. Наличие воспаления дыхательных путей и гиперреактивность является еще одним проявлением этого заболевания. Широко используются модели гиперчувствительности немедленного типа на лабораторных животных, позволяющие воспроизводить острые спастические ответы дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей, позднюю и раннюю фазу иммунологического ответа. Для экспериментальной постановки реакции наиболее часто используют лабораторных мышей, крыс и морских свинок. Многочисленные параметры могут быть определены у лабораторных животных, включая иммуноглобулин Е (IgE), легочную эозинофилию, сокращение диафрагмы. Следует отметить, что для подтверждения развития гиперчувствительности немедленного типа необходима комбинация соответствующих параметров. Модели на морских свинках применяют более 90 лет, что внесло большой вклад в представление о физиологических и иммунологических процессах аллергии. В обзоре рассматриваются иммунологические особенности разных видов

лабораторных животных, преимущества и недостатки их использования при моделировании патологии гиперчувствительности немедленного типа.

Ключевые слова: гиперчувствительность немедленного типа, бронхиальная астма, лабораторные животные, морские свинки, мыши, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперчувствительность немедленного типа лежит в основе развития анафилактического шока, бронхиальной астмы, лекарственной аллергии и других патологических реакций иммунной системы человека.

Классическое развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа соответствует механизму развития гуморальной иммунной реакции и включает этапы распознавания аллергена, его процессинг и презентацию, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, закономерным итогом которых является формирование клона антителообразующих клеток иммунной «памяти» [Попов Н.Н., Куринная Е.Г., 2002].

Единственным отличием этого типа реакций от гуморальных реакций других типов является продукция специфических иммуноглобулинов класса Е. Особенностью этого класса иммуноглобулинов является их высокая аффинность к Fc рецепторам тучных клеток и базофилов крови [Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А. Иммунология, 1999]

Бронхиальная астма (БА), основным патогенетическим механизмом которой является гиперчувствительность немедленного типа, проявляется гиперреактивностью бронхов с последующим бронхоспазмом, гиперсекрецией и отёком слизистой оболочки бронхов [Денисов, 2004].

Для оценки эффективности новых фармакологических средств широко используются модели бронхиальной астмы с использованием лабораторных животных, позволяющие воспроизводить острые спастические ответы дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей, позднюю и раннюю фазу иммунологического ответа [Karol MN et al.,

1987].

В обзоре рассматриваются иммунологические особенности разных видов лабораторных животных, преимущества и недостатки их использования при моделировании патологии гиперчувствительности немедленного типа.

Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы

В развитии бронхиальной астмы выделяют три стадии – стадия сенсибилизации, ранняя и поздняя фазы аллергического ответа. При первичном контакте организма с аллергеном (стадия сенсибилизация) последний контактирует с дендритными клетками (антиген-презентирующие клетки), образуя комплекс, который мигрирует в региональные лимфатические узлы, где в паракортикальной зоне происходит дифференцировка и пролиферация Т-хелперов-2 с последующим образованием В-клеток памяти, синтезирующих антиген-специфические IgE (рис. 1) [Larche M., 2006].

Синтезируемые В-лимфоцитами специфические IgE-антитела путем взаимодействия с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) тучных клеток и базофилов фиксируются на их поверхности, что приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов с выбросом химических медиаторов гистамина, брадикинина, лейкотриенов, простагландинов и др. [Larche M., 2006].

Так, выделяемый тучными клетками гистамин через H1-рецепторы вызывает бронхоспазм, повышение проницаемости сосудов, отек слизистой оболочки дыхательных путей, стимулирует секрецию слизи. Наряду с гистамином в развитии ранней фазы аллергического ответа принимают участие липидные медиаторы (LTC4, LTD4, LTE4, LTB4), синтезируе-

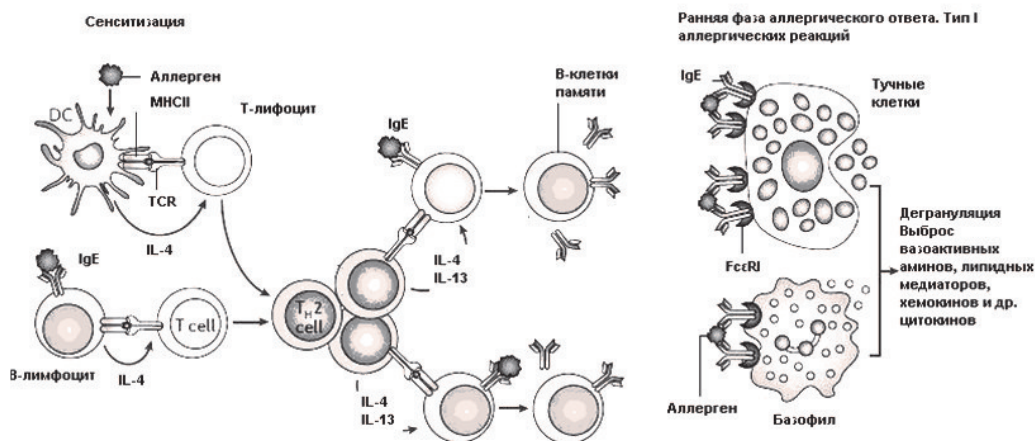


Рис. 1. Иммунологические механизмы развития бронхиальной астмы в соответствии с Larche M. 2006. Сенситизация и ранняя фаза аллергического ответа

мые из арахидоновой кислоты под действием фермента липооксигеназы. Лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄ повышают проницаемость капилляров, увеличивают адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, вызывают бронхоконстрикцию, оказывают хемотаксический эффект на эозинофилы и нейтрофилы. Липидные медиаторы, секретируемые тучными клетками и базофилами, индуцируют развитие ранней фазы аллергического ответа в виде острого воспаления бронхов, проявляемого возникновением симптомов бронхиальной астмы (бронхоспазма, отека слизистой оболочки, гиперсекреции слизи) [Балаболкин И.И. и др., 2006].

Поздняя фаза аллергического ответа связана с аллергическим воспалением, которое достигает пика через 6-9 часов после встречи с антигеном (рис. 2) [Larche M., 2006].

Отличительным признаком аллергического воспаления является наличие инфильтрации поражаемой ткани эозинофилами, базофилами и лимфоцитами. В развитии аллергического воспаления участвуют макрофаги, моноциты, тучные и эпителиальные клетки, тромбоциты, нейтрофилы, фибробласты. Миграция провоспалительных клеток из сосудистого

русла в межклеточное пространство осуществляется под воздействием хемотаксических факторов (IL-5, IL-8, RANTES, LTB₄) [Larche M., 2006; ссылка].

Модели с использованием лабораторных животных

Морские свинки

Морские свинки используются в качестве модели легочной гиперчувствительности более 90 лет [Ratner B et al., 1927]. Трахея и бронхи у данного вида животных крайне чувствительны к гистамину, серотонину и медленно реагирующей субстанции анафилаксии [Блаттнер и др., 1983]. На холинергических терминалах в бронхах морских свинок и человека имеются идентичные m2-холинорецепторы, чувствительные к пилокарпину, активация которых тормозит секрецию ацетилхолина [Minette P.A., Barnes P.J., 1988]. Также как у человека у морских свинок активация гистаминовых H₁-рецепторов вызывает спазм гладких мышц трахеи и бронхов, увеличивает сосудистую проницаемость [Бережная Н. М. и др., 1986]. Поэтому морские свинки используются как традиционная модель для изучения патологии дыхательных путей.

Кроме того, аллергическое воспаление легких у морских свинок соответствует

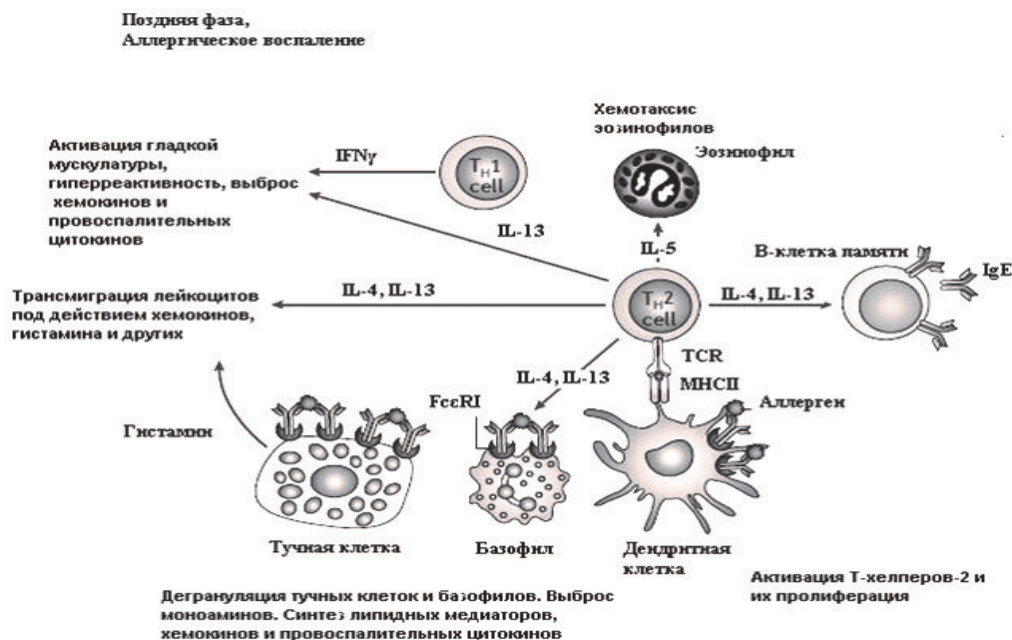


Рис. 2. Иммунологические механизмы развития бронхиальной астмы в соответствии с Larche M. 2006. Поздняя фаза аллергического ответа. Аллергическое воспаление

астматическому состоянию у человека с наличием эозинофильных и нейтрофильных моноцитов [Karol MН., 1995]. При этом эозинофилия в бронхоальвеолярном лаваже является характерной чертой поздней фазы иммунологического ответа [Chand N et al., 1992; Gulbenkian AR et al., 1992].

Например, широко используется модель для оценки аллергенности [Botham PA et al., 1989; Hayes JP et al., 1992; Sarlo K, Karol MН., 1994], где оценивается способность химических соединений оказывать влияние на развитие гиперчувствительности, вызванной ингаляцией аллергена. При этом сенсибилизация морских свинок происходит без применения анестетиков, что исключает их влияние на характер дыхания животных. Также естественный путь экспозиции, обеспечивает оптимальный доступ потенциального аллергена к соответствующим антиген-презентирующим клеткам [Karol M.Н.,

1994].

Мощный бронхоспазм, эозинофилия и гиперреактивность дыхательных путей позволяют рекомендовать морских свинок в качестве модели для исследований влияния лекарственных препаратов на раннюю и позднюю фазу аллергической реакции и гиперреактивности бронхов.

Тем не менее, существенным недостатком морских свинок при моделировании гиперчувствительности немедленного типа является преобладание в качестве основного класса анафилактических антител IgG1, а не IgE как у человека, что затрудняет адекватную оценку гуморального иммунного ответа [Karol MН., 1983]. Некоторым ограничением в широком использовании морских свинок в отличие от мышей и крыс в экспериментальной фармакологии является незначительное количество видоспецифических реагентов для определения цитокинов, хемокинов, антител для определения различных субпопу-

Таблица 1
Титр сывороточных иммуноглобулинов у мышей линий C57BL/6 и BALB/c (M±SD)
в соответствии с Herz U., Braun A, 1998

Антитела	C57BL/6		BALB/c	
	контроль	сенсibilизация	контроль	сенсibilизация
Общий IgE (нг/мл)	26±13	277±153	23±11	1170±56*
Анти-OVA IgE (ЕД/мл)	≤20	210±140	≤20	1047±596*

Примечание :

- 1) * - статистические отличия при $p \leq 0,05$ между OVA-сенсibilизированными C57BL/6 и BALB/c мышами;
- 2) # - уровень общего и аллерген-специфического иммуноглобулина был определен методом ИФА в образцах сыворотки у несенсibilизированных (контроль) и сенсibilизированных овалбумином (сенсibilизация) C57BL/6 и BALB/c мышей

ляций лейкоцитов.

Мыши

Лабораторные мыши занимают ключевое место в исследованиях состояний гиперчувствительности немедленного типа. Широко используются линии C57BL/6, BALB/c, CBA и гибриды (CBA×C57BL/6) при моделировании бронхиальной астмы, а также в изучении Т-клеток [Nurieva R. et al. 2008], В-лимфоцитов [Barenett B. et al. 2012], механизмов воспаления [Lightfield et al. 2008] и адаптивного иммунитета [Sanders et al. 2009], презентации антигенов [Thaunat et al. 2012].

При выборе линий мышей необходимо учитывать их иммунологические особенности. Например, при моделировании бронхиальной астмы у мышей линии BALB/c по сравнению с мышами C57BL/6 преобладает продукция IgE (таблица 1) [Herz U., Braun A, 1998], что делает эту линию мышей наиболее удобной для экспериментального изучения гиперчувствительности немедленного типа.

Кроме того у мышей линии BALB/c, сенсibilизированных овалбумином, значительно увеличивается количество лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, а также повышается продукция IL-4, IL-5, и TNF α в легких. В противоположность, у линии

C57BL/6, также сенсibilизированных овалбумином, воспалительный ИММУН-ный ответ в легких значительно слабее (рисунок 3) [Herz U. Et al., 1998].

Тем не менее, основной мишенью анафилактического ответа у мышей является сосудистая система, а не легкие, что является главным недостатком при моделировании астмы с использованием мышей разных линий. Эта особенность затрудняет развитие физиологической модели легочного ответа на мышах [Karol M.H., 1994].

Крысы

Основным классом анафилактических антител у крыс являются IgE, что позволяет изучать продукцию аллерген-специфических антител и их роль в развитии бронхиальной астмы [Watanabe A, Hayashi H., 1990]. На крысах возможно моделирование длительной (до нескольких дней) гиперреактивности дыхательных путей [Kips J.C. et al., 1992].

Однако значимым недостатком является необходимость применения адьювантов для эффективной сенсibilизации, что затрудняет оценку аллергического потенциала тестируемых соединений [Eidelman DH et al., 1988]. Особое внимание при выборе вида лабораторных животных следует уделять иммунологическому статусу животных [Pabst R, Gehrke

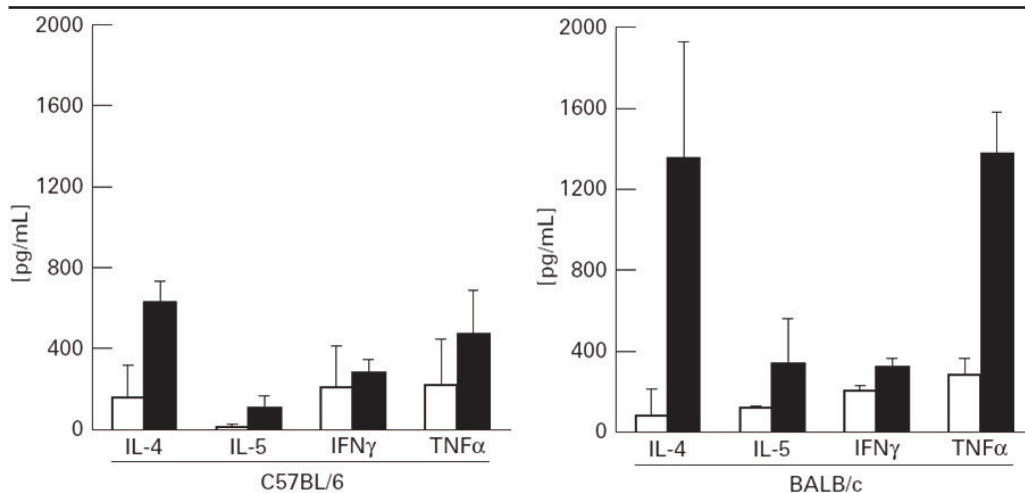


Рис. 3. Уровни провоспалительных цитокинов у мышей линий C57BL/6 и BALB/c при сенсibilизации овальбумином. На диаграммах черным цветом выделены уровни цитокинов при сенсibilизации, белым цветом – без сенсibilизации овальбумином. В соответствии с Herz U. Et al., 1998.

I., 1990; Haley PJ., 1993], включая такие параметры как повышенный уровень иммуноглобулинов класса E и других анафилактических антител, повышенное соотношение цитокинов IL-4 и IFN γ , повышенное содержание тучных клеток и эозинофилов в бронхиальной слизи и бронхоальвеолярном лаваже, гипертрофия гладких мышц дыхательных путей [Karol MH et al., 1987].

В настоящее время непрерывно разрабатываются модели с использованием трансгенных мышей. Так, например, трансгенные мыши с более выраженной продукцией IL-4 более мощно реагируют на потенциальные аллергены, так как продукция IgE опосредуется IL-4. Выведены трансгенные мыши с гиперэозинофилией, обусловленной продукцией IL-5, что также способствует прогнозированию гиперчувствительных реакций [Adkinson Jr NF et al., 2002].

Несмотря на широкий спектр различных видов и линий лабораторных животных, подходящих для моделирования гиперчувствительности немедленного типа, в том числе гиперреактивности дыхатель-

ных путей, каждый из них обладает определенными преимуществами и недостатками при экспериментальном изучении бронхиальной астмы (табл. 2) [Karol M.H., 1994].

Immunological status of laboratory animals under conditions simulating immediate hypersensitivity.

A. Atsapkina, K. Kryshen, A. Kastornova, M. Makarova, V. Makarov.

ABSTRACT

A type I hypersensitive reaction is induced by certain types of antigens referred to as allergens, and has all the hallmarks of a normal humoral response, often characterized by variable airflow obstruction. The presence of airways inflammation and hyperreactivity provides further evidence for the disease. Model of immediate hypersensitivity in laboratory animals are used widely and allow to study spastic acute airway responses, airway hyperreactivity, late and early phase immunological response. Animal species selected for study have included: mice, rats and guinea-pigs. Numerous parameters can be measured in animal systems, including specific and total immunoglobulin

Таблица 2

Преимущества и недостатки разных видов животных для моделирования астмы

Преимущества	Недостатки
Мыши	
Маленькие, недорогие животные	Сосудистая система мишень для анафилаксии
Большая выборка инбредных линий	Недостаточно развита гладкая мускулатура дыхательных путей
Наличие большого количества видоспецифичных реагентов	Низкая чувствительность к гистамину
IgE-основной класс анафилактических антител	
Наличие гиперчувствительности дыхательных путей	
Крысы	
Маленькие, недорогие животные	Для сенсibilизации требуются адьюванты (Алюминий, Bordetella pertussis)
IgE-основной класс анафилактических антител	Низкий иммунологический ответ на гистамин
Проявляет ранний ответ дыхательных путей и поздний ответ дыхательных путей	Гладкие мышцы трахеи плохо реагируют на лейкотриены
Проявляет стойкую гиперчувствительность дыхательных путей в течение нескольких дней	
Реагирует на метахолин	
Морские свинки	
Маленькие, относительно недорогие животные	Малая выборка инбредных линий
Возможна сенсibilизация путем ингаляции	Небольшое количество видоспецифичных реагентов
Легкие основной шоковый орган	IgG1 – основной класс анафилактических антител
Наличие гиперчувствительности дыхательных путей	
Хороший ранний и поздний иммунологический ответ дыхательных путей	
Эозинофильное воспаление в позднюю фазу иммунологического ответа дыхательных путей	
Высокий иммунологический ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на гистамин	

E (IgE), pulmonary eosinophilia and diaphragm contractions. It is recognized that no single factor is sufficient to lead to a conclusion of hypersensitivity immediately type, but rather that a selected combination of parameters is most fitting. A guinea-pig system has been utilized for more than 90 yrs and has contributed to the basic understanding of physiological and immunological

processes involved in allergic respiratory sensitization. The benefits as well as the disadvantages to be derived from each of the animal systems have been enumerated in this review. Attention must always be given to identifying differences which exist between animal and human systems, including morphological, physiological and immunological factors. The immunological characteristics

of different species of laboratory animals, the advantages and disadvantages of their use in modeling the pathology of immediate hypersensitivity are reviewed in this paper.

Key words: hypersensitivity immediate-type, bronchial asthma, laboratory animals, guinea pigs, mice, rats.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. и соав. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2006, №1. С. 26-35.
2. Бережная Н. М. и соав. Аллергология. К.: Наукова думка, 1986. 447 с.
3. Блаттнер Р., и соав. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ., 1983.
4. Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 390. 309–325.
5. Каркищенко В.Н., и соав. Исследователи предпочитают мышей BALB/C// Биомедицина. 2007. № 6. с.57-70.
6. Потапова О.В. и соав. Морфофункциональные особенности легочных макрофагов у мышей оппозитных линий СВА и C57BL/6 // Фунд. иссл-ния. 2010. № 10. с. 34-39.
7. Adkinson Jr N.F. et al. Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions // J Allergy Clin Immunol 2002; Vol. 109. pp. 461-478.
8. Andrew K.K., et al. Physiological and immunological effects of chronic antigen exposure in immunized guinea-pigs // Inter. Archives of All. and Ap. Imm.1984. Vol. 75. pp. 208–213.
9. Barnett B. et al. Asymmetric B cell division in the germinal center reaction // Science. 2012. Vol. 335. p. 342-4.
10. Bellofiore S., Martin JG. Antigen challenge of sensitized rats increases airway responsiveness to methacholine // J. of Ap. Phys. 1988. Vol. 65. pp. 1642–1646.
11. Botham P.A. et al. The induction of respiratory allergy in guinea pigs following intradermal injection of trimellitic anhydride: a comparison with the response to 2,4-dinitrochlorobenzene// Tox. Let. 1989. Vol. 47. pp. 25–39.
12. Brusselle G. et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice // Am. J. of Respir. Cell and Molec. Biol. 1995. Vol. 12. pp. 254–259.
13. Chand N. et al. Anti-IL-5 monoclonal antibody inhibits allergic late-phase bronchial eosinophilia in guinea-pigs: a therapeutic approach // Eur. J. of Pharm. 1992. Vol. 211. pp. 121–123.
14. Corry D. et al. Interleukin-4, but not interleukin-5 or eosinophilis, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity // J.of Exper. Med. 1996. Vol. 183. pp. 109-117.
15. Coyle A.J. et al. Interleukin-4 is required for the induction of lung Th2 mucosal immunity // Am. J. of Respir. Cell and Molec. Biol. 1995. Vol. 13. pp. 54-59.
16. Eidelman D.H. et al. Late airway responses to antigen challenge in sensitized inbred rats // Am. Rev. of Respir. Dis. 1988. Vol. 137. pp. 1033–1037.
17. Griffiths-Johnson D. et al. The role of purified IgG1 in pulmonary hypersensitivity responses of the guinea-pig // J. of Tox. And Envir. Health. 1993. Vol. 40. pp. 117–127.
18. Gulbenkian A.R. et al. Interleukin-5 modulates eosinophilia accumulation in allergic guinea-pig lung // Am. Rev. of Respir. Dis. 1992. Vol. 146. pp. 263–265.
19. Haley P.J. Immunological responses within the lung after inhalation of airborne chemicals // Tox. of the Lung. 2nd edn. NY, 1993; pp. 389–416.
20. Hayes J.P. et al. Bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea-pigs sensitized with trimellitic anhydride //Am. Rev. of Respir. Dis. 1992. Vol. 146. pp. 1306–1310.
21. Herz U. et al. Various immunological phenotypes are associated with increased airway responsiveness // Clin. And Exper.

- Aller. 1998. Vol. 28. pp. 625-634.
22. Karol M.H. Haptenspecific hypersensitivity in guinea-pigs // *Am. Indus. Hyg. Ass.*. 1978. Vol. 39. pp. 546–556.
23. Karol M.H. Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure // *Tox. And Ap. Pharm.* 1983. Vol. 68. pp. 229–241.
24. Karol M.H. et al. The immune response as a biological indicator of exposure // *Occup. and Envir. Chem. Hazards*. Chichester, Ellis Horwood Ltd, 1987. pp. 86–89.
25. Karol M.H. The development of an animal model for TDI asthma // *Bull Eur Physi. Respir.* 1988. Vol. 23. pp. 571–576.
26. Karol M.H. Animal models of occupational asthma // *Eur. Resp. J.* 1994. Vol. 7. Pp. 555–568.
27. Karol M.H. Assays to evaluate pulmonary hypersensitivity // *Modern Meth. in Im.tox.* Vol. 2. 1995. NY, Wiley-Liss Publishers. P. 401.
28. Kips J.C., Tumor necrosis factor causes bronchial hyperresponsiveness in rats // *Am. Rev. of Respir. Dis.* 1992. Vol. 145. pp. 332–336.
29. Lightfield K. et al. Critical function for Naip5 in inflammasome activation by a conserved carboxy-terminal domain of flagellin // *Nat. Immunol.* 2008. Vol. 9. p. 1171–1178.
30. Minette P.A. et al. Prejunctional inhibitory muscarinic receptors on cholinergic nerves in human and guinea pig airways // *J. of ap. phys.* 1988. Jun;64(6). pp. 2532-2537.
31. Nurieva R. et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages // *Immunity.* 2008. Vol. 29. p. 138–149.
32. Pabst R, Gehrke I. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? // *Am. J. of Resp. Cell and Mol. Biol.* 1990. Vol. 3. pp. 131–135.
33. Ratner B., Jackson H.C., Gruehl H.L. Respiratory anaphylaxis. Sensitization, shock, bronchial asthma and death induced in the guinea-pig by the nasal inhalation of dry horse dander // *Am. J. of Dis. Of Child.* . 1927. Vol. 34. pp. 23–47.
34. Sarlo K., Clark E.D. A tier approach for evaluating the ANIMAL MODELS OF OCCUPATIONAL ASTHMA 567 respiratory allergenicity of low molecular weight chemicals // *Fund. and Appl. Tox.* 1992. Vol. 18. pp. 107–114.
35. Sarlo K., Karol M.H. Guinea pig predictive tests for respiratory allergy. In: Dean J.H., Luster M.I., Munson A.E., Kimber I. *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. 2nd ed. 1994. pp. 703-720 Raven Press, New York.
36. Sanders C., Franchi L. et al. Induction of adaptive immunity by flagellin does not require robust activation of innate immunity // *Eur. J. of Immun.* 2009. Vol. 39. pp. 359–371.
37. Thauinat O., Granja A. et al. Asymmetric segregation of polarized antigen on B cell division shapes presentation capacity // *Science.* 2012. Vol. 335. pp. 475–477.
38. Van Oosterhout et al. Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea-pigs // *Am. J. of Resp. Cell and Mol. Biol.* 1993. Vol. 147. pp. 548–552.
39. Watanabe A., Hayashi H. Allergen-induced biphasic bronchoconstriction in rats // *Int. Arch. Of Alleg. And Immun.* 1990. Vol. 93. pp. 26–34.