

Кроссвидовая модель как подход многостороннего моделирования патологии

Джинджолия В.Г.

м.н.с.

ГНУ «Институт экспериментальной
патологии и терапии АНА»

Особенности дислипидемии и атеросклероза у человека

- Полигенная этиология с значительным влиянием среды (за исключением семейных гиперлипидемий и моногенных вариантов)
- Факторы: высококалорийный рацион, малоподвижный образ жизни, богатое содержание в пище быстрых углеводов и жиров, вредные привычки.
- Развитие атеросклероза в хронологическом порядке: аорта (брюшная аорта), эпикардальные коронарные артерии, артерии головного мозга.
- Атеросклероз является одним из проявлений воспалительных процессов ассоциированных с дислипидемией, но не единственным

Модель дислипидемии и атеросклероза

- Как дислипидемии, так и атеросклероза у приматов добиваются повышением калорийности рациона с увеличением содержания жиров и холестерина.
- Различия в двух явлениях заключаются во времени появления: атеросклероз формируется позже дислипидемии

Сравнение моделей на приматах и грызунах

Критерии сравнения	грызуны	приматы
Степень воздействия (калорийность рациона и содержание жиров, холестерина)	Значительно высокое содержание жиров и калорийность	Пропорциональное рациону жителя мегаполиса
Порядок развития атеросклероза аорты и артерий	Невозможно сравнить – иное строение крупных ответвлений аорты	Аналогично человеческому
Изучение молекулярных механизмов	Удобны, но часто требуется модификация фенотипа клеток	Сложны в работе, но ближе филогенетически ближе людям



Виды обезьян, которые используются для моделирования

- Обезьяны нового света:
 - Мармозетки – атеросклерозом практически не страдают в естественных условиях
 - Саймири – атеросклероз часто встречается и в естественных условиях, выраженнее страдают самки
 - Тамарины - атеросклероз практически не встречается в естественных условиях
- Обезьяны старого света:
 - Макаки резусы – порядка 20% особей страдают атеросклерозом
 - Макаки яванские – порядка 20% особей страдают атеросклерозом
 - Павианы гамадрилы – редко страдают выраженным атеросклерозом

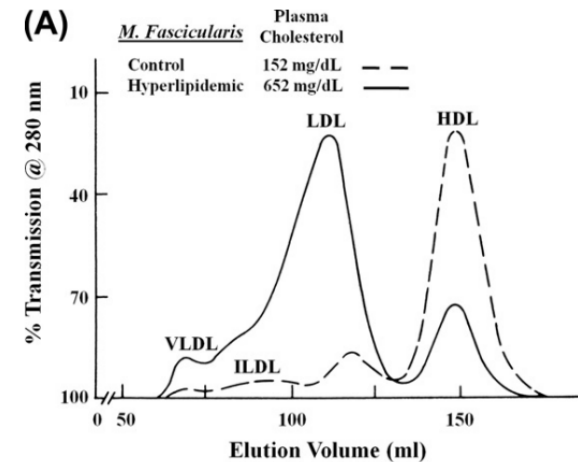
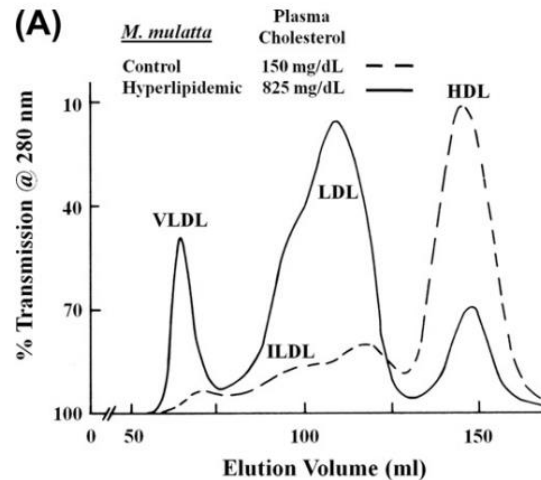
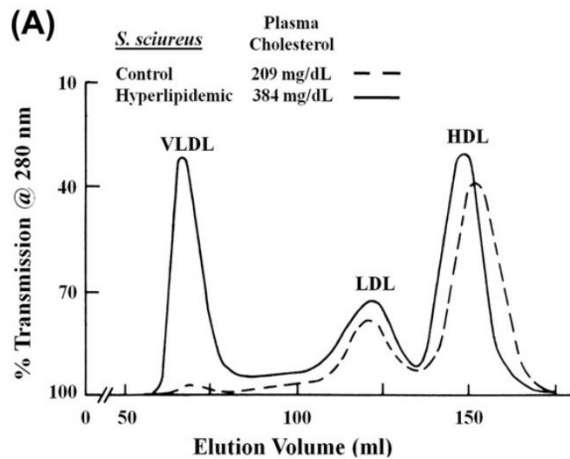
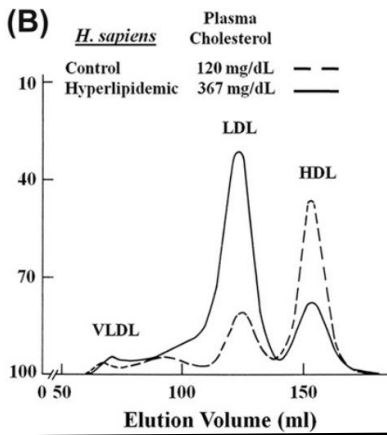
Модели алиментарной дислипидемии

- Саймири
 - Выявлено, что повышенное содержание белка на фоне повышенного содержания жиров усугубляет атерогенез (Middleton и соавторы 1967г.)
 - Путем изменения рациона и учета изменения уровня ОХ в плазме открыта генетическая предрасположенность к алиментарному повышению холестерина (Clarkson и др. 1971г.)
 - Экспериментально доказано интенсифицирующее влияние стресса на атерогенез и повышение ОХ (Lang 1966)
- Макаки резусы
 - Абсорбция холестерина напрямую влияет на уровень холестерина в крови (Bhattachatya и др. 1977, 1982)
 - Повышенные уровни аполипопротеинов В и Е и низкий уровень аполипопротеина А-I характерны для приматов с высокой абсорбцией холестерина (Baker и др. 1983.)

Модели алиментарной дислипидемии

- Макаки яванские
 - Проведено много исследований указывающих на схожесть их с макаками резусами
 - Характерно накопление жиров в тканях (печень, почки, жировая ткань)
 - Выявлена большая склонность к алиментарному повышению ОХ, ТГ и ЛПНП в группе преддиабета в сравнении с здоровой и диабетической группой обезьян (Wang и соавторы 2016г.)
- Павианы гамадрилы
 - Относительно устойчивы к алиментарному повышению ОХ (Strong и соавторы 1967г.)

Различные виды лабораторных приматов: липидный профиль



Rudel, 1980г. С модификациями

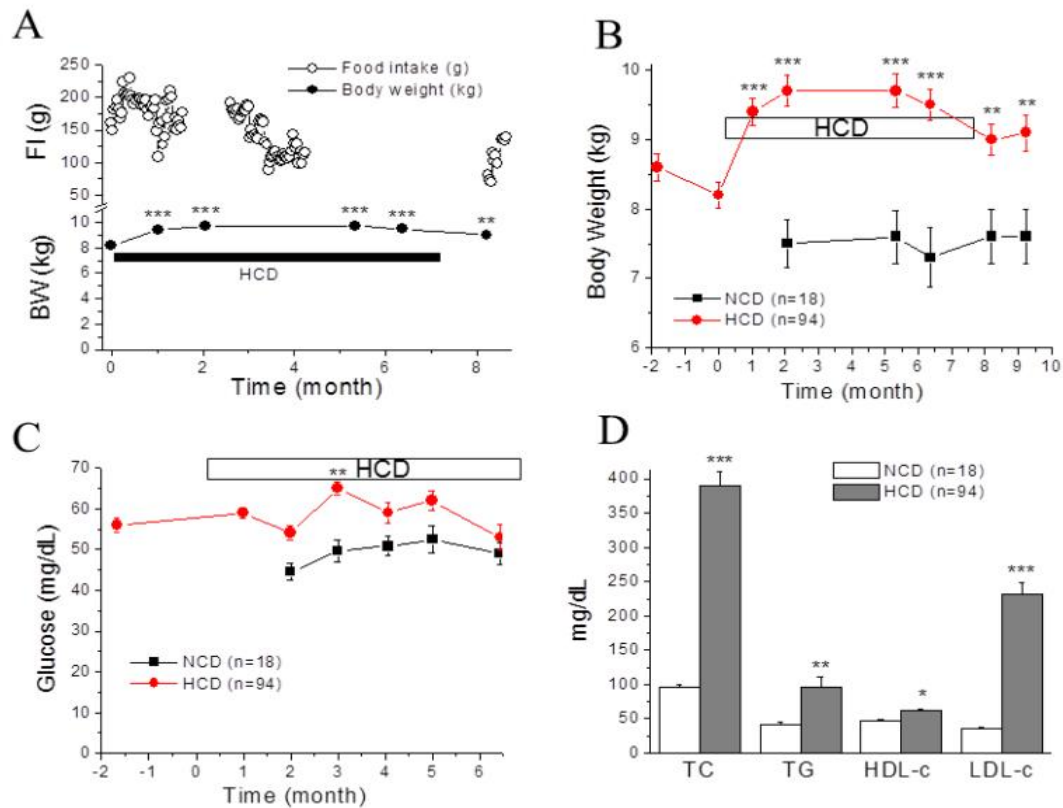


Figure 3: The effects of the HCD on food intake, body weight, serum glucose and lipids. **A**, The changes of food intake (upper panel) and body weight (low panel) in normal cynomolgus monkeys (n=94) fed with the HCD. **B**, The body weight changes in the normal NHPs fed with NCD only (■, n=18) or with NCD and then HCD (●, n=94). **C**, The changes of serum glucose in the normal NHPs fed with NCD only (■, n=18) or with HCD (●, n=94). **D**, Comparisons of serum TC, TG, HDLc and LDLc in NCD-only NHPs (blank bars, n=18) with those fed with HCD NHPs for over 7 months (●, n=94). BW, body weight; FI, food intake. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; vs. pre-HCD baseline or vs. control group in panel **D**.

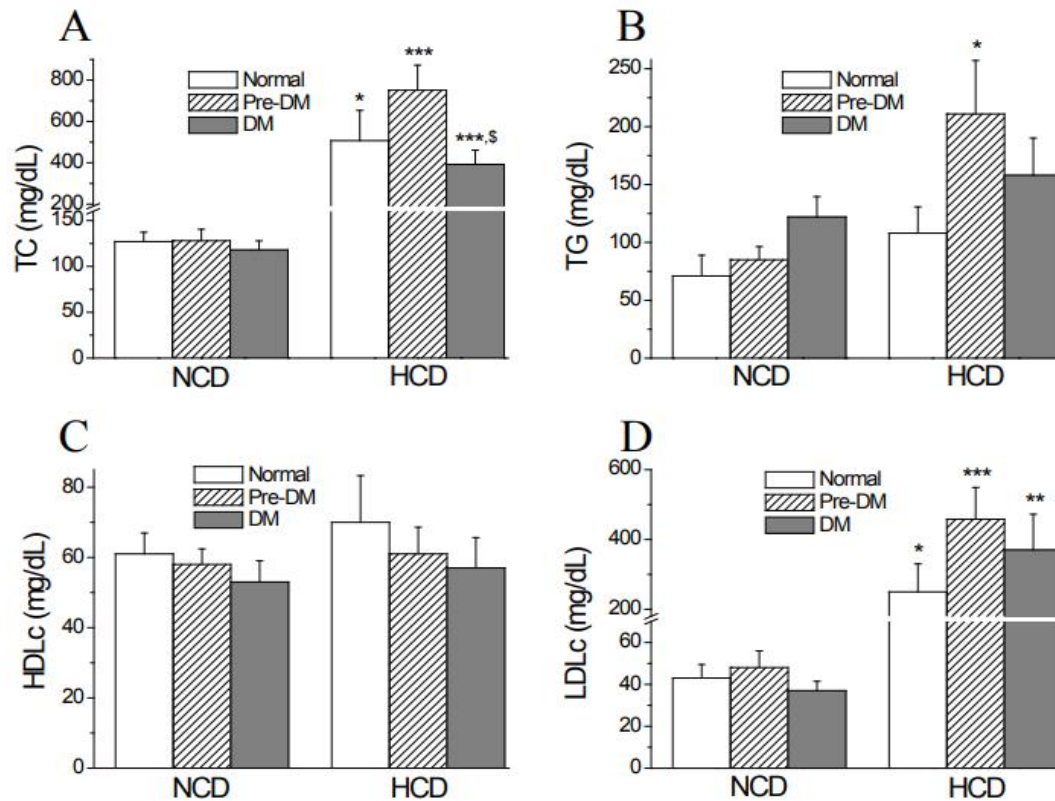
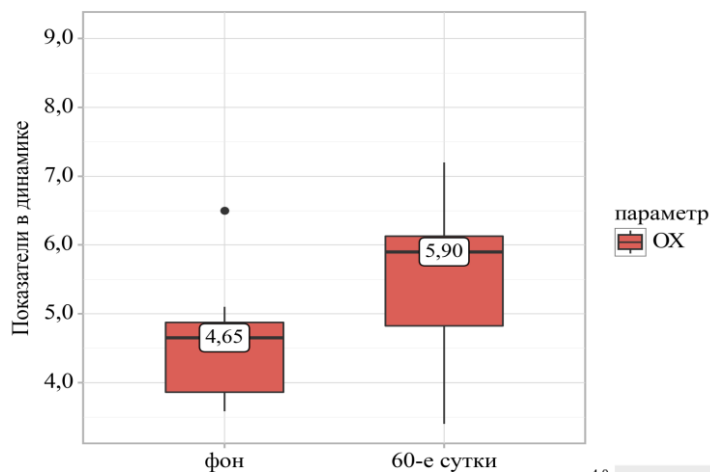
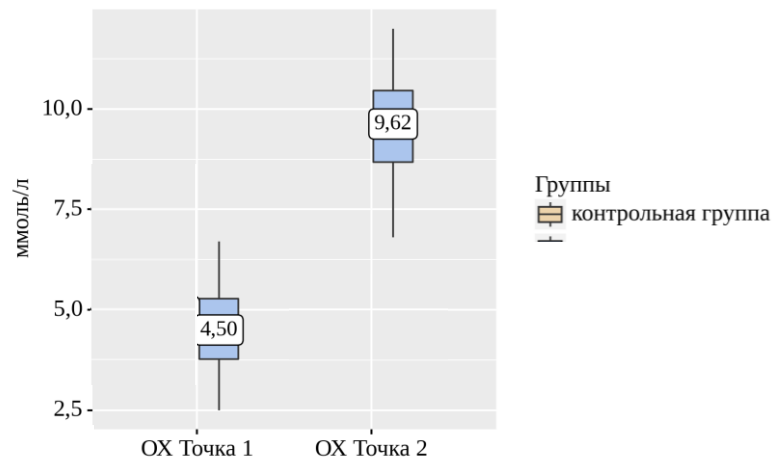


Figure 7: The effects of the HCD on TC, TG, HDLc and LDLc in NHPs. Compared with the NCD, all three groups, normal (n=8), pre-DM (n=11) and DM (n=11), increased their TC (A) and LDLc (D) levels after feeding with the HCD for 50 days, but did not change TG and HDLc statistically ($p > 0.05$), except TG in pre-DM group (B) after feeding with the HCD for 50 days. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, vs. NCD baseline; \$, $p < 0.05$, vs. pre-DM.

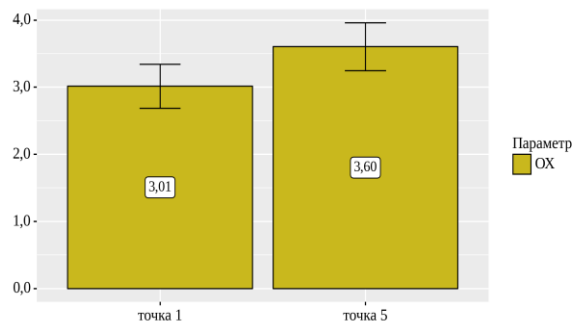
Общий холестерол сыворотки крови: некоторые наши данные



Макаки резусы
(n=8)



Макаки яванские.
(n=5)
точка 1 – фон, точка 2 – 3 мес



Павианы гамадрилы (n=10) точка 1 – фон;
Интервал между точками – 2 недели

Кроссвидовая модель: что интересного?

- **Макаки яванские:**
 - Биохимическое сходство с человеком в формировании дислипидемии
 - Типовое развитие патологического процесса сходное с таковым у человека
 - Легкость в получении модели
- **Макаки резусы:**
 - В меньшей мере, но также наблюдается сходство с человеком
 - Умеренные изменения липидного профиля
 - Более медленное развитие атеросклеротических процессов
- **Павианы гамадрилы:**
 - Генетическая детерминация
 - Особенности развития атеросклеротических изменений с специфической морфологией
 - Высокая сложность получения алиментарной модели

Кроссвидовая модель: что это дает?

Сходное экспериментальное вмешательство на трех различных видах приматов с различным ответом



Оценка самого метода и выявление ключевых параметров

Широкий суммарный диапазон вариабельности как в степени, так и в «качестве» ответа



Бóльшая экстраполируемость данных. Возможность изучать отдельные аспекты на соответствующих видах

Атипичный ответ на вмешательство, а также атипичного пути атерогенеза



Поиск новых патофизиологических и молекулярно-биологических механизмов и факторов (далее-таргетов)

Опыт моделирования одного явления на нескольких видах в одном учреждении



Оценка влияния сторонних факторов и преаналитики. Сравнительное описание изменения ключевых маркеров: в одно время, в одном месте, общими методами

Эмерджентный выход: разносторонне описанная кроссвидовая модель с достаточно высоким потенциалом применимости как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах. Отработанная методика.

Спасибо за внимание

