

Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 8: сирийские хомячки

М.В. Мирошников*, К.Т. Султанова, М.А. Ковалева, М.Н. Макарова

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

* E-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru

Резюме. Биохимические показатели сыворотки крови — важные параметры для оценки здоровья лабораторных животных. Сирийский хомячок является широко используемой тест-системой в экспериментах на животных. Они обладают уникальными анатомическими и физиологическими особенностями, такими как оптимальный размер тела, большой защечный мешок, высокая скорость размножения и короткий жизненный цикл, что в совокупности делает хомячков удобной тест-системой, используемой в доклинических исследованиях. Данный вид животных применяется не только в ходе изучения токсикологических свойств и оценке фармакологической безопасности, но и задействован в различных фармакодинамических исследованиях как модельный организм для изучения широкого спектра патологических состояний, связанных с иммунным ответом, дыхательной системой, канцерогенезом, метаболическими нарушениями. В ходе исследования были установлены референтные интервалы основных биохимических показателей крови сирийских хомячков. Данная процедура необходима для адекватного понимания состояния животных, находящихся в эксперименте, оценки токсичности и безопасности новых фармакологических веществ, контроля формирования модельных патологий и определения эффективности фармакологических агентов. Значения, используемые для формирования референтных интервалов, были получены от интактных животных за временной период июнь–декабрь 2022 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». В исследование были включены биообразцы 30 самцов и 30 самок сирийских хомячков. Возраст животных соответствовал диапазону 6–8 нед, масса тела самцов и самок была в пределах 100–115 г. Исследование выполнено с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, и в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики. Определение интересующих биохимических показателей проводили в одинаковых условиях с использованием общепринятых преаналитических и аналитических методов. Забор крови у животных производили при помощи кардиальной пункции. В сыворотке крови животных регистрировали следующие показатели: уровень креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, глобулинов, соотношение альбумин/глобулины, содержание глюкозы, общего билирубина. Полученные референтные диапазоны биохимических показателей в целом были схожи с данными, указанными в литературе. Отличия касались таких показателей, как мочевина, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и глюкоза, при этом полученные значения были выше таковых в источниках литературы. Для адекватной интерпретации экспериментальных значений важным аспектом в доклинических исследованиях является установление внутрилабораторных референтных интервалов биохимических показателей крови здоровых животных в каждом научном центре. Это связано с преаналитическими и аналитическими особенностями проведения анализа, породы животных и условий их содержания.

Ключевые слова: лабораторные животные, сирийские хомячки, биомедицинские исследования, кровь, сыворотка

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 8: сирийские хомячки. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023; 2. 88–98. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-02-08>.

Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 8: syrian hamsters

M.V. Miroshnikov*, K.T. Sultanova, M.A. Kovaleva, M.N. Makarova

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Leningrad oblast, Russia

*E-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru

Abstract. Biochemical parameters of blood serum are important parameters for assessing the health of laboratory animals. The Syrian Hamster is a widely used test system in animal experiments. They have unique anatomical and physiological features, such as optimal body size, large cheek sac, high reproduction rate and short life cycle, which together makes hamsters a convenient test system used in preclinical studies. This type of animal is used not only in the study of toxicological properties and assessment of pharmacological safety, but is also involved in various pharmacodynamic studies as a model organism for studying a wide range of pathological conditions associated with the immune response, respiratory system, carcinogenesis, metabolic disorders. During the study, reference intervals of the main biochemical parameters of the blood of Syrian hamsters were established. This procedure is necessary for an adequate understanding of the condition of animals in the experiment, assessment of the toxicity and safety of new pharmacological substances, control of the formation of model pathologies and evaluation of the effectiveness of pharmacological agents. The values used for the formation of reference intervals were obtained from intact animals for the time period June–December 2022 in Research and manufacturing company "Home of Pharmacy". The study included biological samples of 30 males and 30 females of Syrian hamsters. The age of the animals corresponded to the range of 6–8 weeks, the body weight of males and females was in the range of 100–115 grams. The study was carried out in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments and Other Scientific Purposes and in accordance with the rules of good laboratory practice. The determination of the biochemical parameters of interest was carried out under the same conditions using generally accepted preanalytical and analytical methods. Blood sampling from animals was performed using a cardiac puncture. The following parameters were registered in animal serum: creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, globulins, albumin/globulin ratio, glucose, total bilirubin. The obtained reference ranges of biochemical parameters were generally similar to the published data. Differences were found in urea, alkaline phosphatase, alanineaminotransferase, aspartateaminotransferase and glucose – the values were higher than the literature data. For an adequate interpretation of the experimental values obtained, an important aspect in preclinical studies is the establishment of intralaboratory reference intervals for the biochemical blood values of healthy animals in each research laboratory. This is due to the preanalytical and analytical characteristics of the analysis, the breed of animals and the conditions in which they are housed.

Keywords: laboratory animals, syrian hamsters, biomedical research, preclinical research, blood, serum

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A., Makarova M.N. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 8: syrian hamsters. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 2. 88–98. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-02-08>.

Введение

Хомячки используются в доклинических исследованиях уже более полувека [1]. Чаще всего это сирийские или золотистые хомячки (*Mesocricetus auratus*). Рассматриваемые животные обладают высокой скоростью размножения, простотой в обращении и коротким жизненным циклом [2]. Другой важной особенностью является то, что у данного вида редко возникают спонтанные заболевания, но они

чувствительны к широкому спектру экспериментальных патогенов. Размер хомячка в отличие от мышей позволяет лучше изучать и визуализировать системы и органы, например, дыхательную или репродуктивную систему. В целом данный вид обладает исключительной широтой применения в доклинических исследованиях [3, 4].

В ряде исследований показано, что сирийские хомячки представляют собой релевантные тест-системы для изучения вирусных ин-

фекций, поскольку их симптомы заболевания, патогенез и иммунные реакции схожи с таковыми у человека. К числу похожих вирусных заболеваний человека и сирийских хомячков относят вирус Западного Нила, первичные (вирусные) энцефалиты, вирус Нипах, вирус Эбола, вирус Пичинде, вирус Хартленда [1, 5, 6]. Сирийские хомячки также восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, в результате чего у животных развивается интерстициальная пневмония [7, 8].

Сирийских хомячков широко используют для изучения большого количества бактериальных и паразитарных инфекций человека, например, бабезиоза, лептоспироза, лейшманиоза [1, 9–12].

Хомячки также восприимчивы к индукции различных опухолевых процессов, у них развиваются такие типы опухолей, которые у других лабораторных животных формируются реже или их экспериментальное моделирование сложно осуществимо. К числу таковых можно отнести опухоли поджелудочной железы, мелкоклеточную карциному легкого, опухоли верхних дыхательных путей, плоскоклеточный рак полости рта и эстрогензависимые опухоли почек [13].

Сирийские хомячки чувствительны к индукции различных метаболических нарушений. Так, например, они подвержены развитию желчно-каменной болезни, характеризующейся нарушением обмена холестерина, и являются релевантной тест-системой для моделирования атеросклероза [14–16]. В отличие от мышей и крыс, у хомячков липидный профиль более схож с таковым у человека. Низкие значения желчных кислот в норме и синтез холестерина делают хомячков гораздо более чувствительными к холестеринемии. В отличие от мышей и крыс у рассматриваемых животных аполипопротеин (апоВ-100) имеет исключительно печеночное происхождение. У хомячков предсказуемо развивается атеросклероз в ответ на диетические манипуляции и сосудистые изменения, сопровождающие развитие атеросклеротических бляшек, похожих на те, которые формируются у людей.

Диета или некоторые химические агенты, например аллоксан или стрептозотцин, способны индуцировать развитие диабета у сирийских хомячков. Диабет часто сопровождается дислипидемией — высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Диета с высоким содержанием фруктозы опосредует развитие инсулинорезистентности у сирийских хомячков, а также развитие дис-

липидемии, которая характеризуется высоким уровнем ЛПНП и хиломикроннов при низком уровне ЛПВП. При этом высокожировая диета, содержащая небольшое количество холестерина, вызывает у хомячков диабет 2-го типа, ожирение, гиперинсулинемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию [17–19].

Сирийских хомячков применяют в качестве тест-системы для моделирования амилоидоза с использованием казеина или подкожных инъекций липополисахарида [20, 21].

В отличие от других широко используемых лабораторных грызунов, у хомячков есть защечный мешок, который делает этих животных оптимальной биологической моделью в ходе доклинической оценки токсичности и местно-раздражающего действия лекарственных средств, предназначенных для местного применения. Данная тест-система позволяет максимально точно воспроизвести картину клинического применения препаратов в лекарственных формах, диспергируемых в ротовой полости, и оптимальна для их доклинического изучения [22].

Ввиду широкого перечня применения сирийских хомячков в качестве тест-системы в доклинических исследованиях существует необходимость проведения мониторинга их здоровья.

Цель настоящей работы — создание референтных интервалов основных биохимических показателей сыворотки крови здоровых лабораторных сирийских хомячков.

Материал и методы

Данные, используемые для формирования референтных интервалов, были получены от интактных животных за временной период июнь–декабрь 2022 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все манипуляции и эксперименты были одобрены биоэтической комиссией. В исследовании задействовано 30 самцов и 30 самок (небеременные и нерожавшие, без учета фазы эстрального цикла) сирийских хомячков. Возраст животных соответствовал диапазону 6–8 нед, масса тела самцов и самок была в пределах 100–115 г. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария: температура воздуха 22–26 °С, относительная влажность 40–75%, 12-часовой световой день. Кормление животных проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU¹. Животные получали полнорационный комбикорм ЛБК-120 («Тосненский комбикормовый завод», Россия). Исследование выполнено с соблюдением принципов Европейской конвенции о за-

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Yevropeyskogo Parlamenta i Soveta Yevropeyskogo Soyuzа po okhrane zhivotnykh, ispol'zuyemykh v nauchnykh tselyakh / transl. from English. Ed. M.S. Krasilshchikova, I.V. Belozertseva. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russ.)].

Таблица 1.
Доля статистических выбросов и отклонений у сирийских хомячков, %

Показатель	Самцы	Самки
Креатинин	0,0	0,0
Мочевина	0,0	0,0
Аспаратаминотрансфераза	0,0	10,0
Аланинаминотрансфераза	0,0	0,0
Щелочная фосфатаза	10,0	20,0
Холестерин	0,0	0,0
Триглицериды	0,0	0,0
Общий белок	0,0	10,0
Альбумин	10,0	0,0
Глюкоза	10,0	10,0
Общий билирубин	20,0	0,0

щите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), и в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики. Определение интересующих биохимических показателей проводили в одинаковых условиях с использованием общепринятых преаналитических и аналитических методов. Забор крови у животных производили путем кардиальной пункции. Животные были эвтаназированы с применением диоксида углерода (CO₂). Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимальной болью, причиняющей страдания и дистресс. Кровь собирали натошак в вакуумные пластиковые пробирки объемом 3,5 мл с активатором свертывания и гелем (ООО «КОРВЕЙ», Россия). Затем для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 оборотов в минуту при помощи центрифуги ОПн-3.04 «Дастан» (Киргизия). Полученную сыворотку переносили в стерильные пробирки, в которых определяли биохимические показатели. В сыворотке крови животных на автоматическом биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием соответствующих наборов регистрировали уровень следующих показателей: креатинин, мочевина, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глюкоза и общий билирубин. Исходя из количества общего белка у каждого животного, определяли количество глобулинов, а также рассчитывали соотношение альбумин/глобулины у хомячков. Концентрацию общего билирубина регистрировали с помощью набора реактивов («Вектор-Бест», Россия), для определения уровня остальных анализов использовали био-

химические наборы (BioSystems, Испания). Все статистические расчеты проводили с использованием программы GraphPad Prism 9.0 (США), статистические выбросы — с помощью метода Тьюки [23–25], вид распределения определяли, используя критерий Шапиро–Уилка, парные сравнения между животными разного пола проводили с применением *U*-критерия Манна–Уитни и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В начале обработки полученных значений были исключены так называемые жесткие и мягкие выбросы, то есть данные, лежащие за пределами интервала Q3 и Q1 (1-го и 3-го квартилей). Верхний и нижний пределы рассчитывали следующим образом:

$$Q1-1,5IQR \text{ и } Q3+1,5IQR.$$

Данные о доле статистических выбросов по каждому показателю и выходящих за пределы референтных интервалов представлены в табл. 1.

Наибольшие статистические выбросы и отклонения среди биохимических показателей крови самцов зарегистрированы в отношении общего билирубина (20%), щелочной фосфатазы, глюкозы и альбумина (10%) (см. табл. 1). У самок наибольшие статистические отклонения зарегистрированы в отношении щелочной фосфатазы (20%), аспаратаминотрансферазы, глюкозы и общего белка (10%). По всем остальным показателям статистических выбросов и отклонений не выявлено.

Вид распределения полученных значений определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения

референтные интервалы рассчитывали следующим образом:

$$X_{cp} \pm 1,96SD -$$

для нормального распределения;

$$2,5-97,5\% \text{ (процентили)} -$$

для ненормального распределения (табл. 2).

В табл. 2 представлены результаты референтных интервалов биохимических показателей крови хомячков.

Полученные диапазоны значений у самцов и самок сирийских хомячков сопоставимы между собой по всем рассматриваемым показателям, статистической разницы не выявлено (см. табл. 2).

При сравнении полученных интервалов с референтными значениями, указанными в источниках литературы (табл. 3), показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей как самцов, так и самок схожи, но присутствуют и различия. По данным источников литературы, значения показателя мочевины и щелочной фосфатазы оказались выше более чем в 2 раза, также выше оказались и показатели аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и глюкозы, а уровень триглицеридов — ниже в 2 раза, чем в некоторых данных литературы. Такие различия могут быть связаны с преаналитическими и аналитическими особенностями проведения анализа, породы животных и условий их содержания.

Именно поэтому лучшим решением для всех доклинических центров является установление своих собственных референтных интервалов у лабораторных животных. Значения креатинина, холестерина, общего белка, альбумина и общего билирубина соответствовали таковым из данных литературы.

Сопоставляя полученные референтные интервалы биохимических показателей крови сирийских хомячков с таковыми у человека (см. табл. 3), можно сделать вывод, что верхняя граница референтного диапазона креатинина сирийских хомячков соотносится с нижней границей диапазона у человека. Таким образом, нормальные значения креатинина у рассматриваемых животных значительно ниже таковых у человека. Референтный диапазон мочевины сирийских хомячков соответствует таким же данным у человека. Нижняя граница полученных диапазонов значений аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы у сирийских хомячков соответствует верхней границе данных показателей у людей. Таким образом, нормальные значения этих показателей выше, а сами диапазоны шире, чем у человека. Верхняя граница референтного интервала щелочной фосфатазы у рассматриваемых животных превышает таковую у человека в 3 раза. Значения холестерина и триглицеридов здоровых сирийских хомячков схожи с таковыми человека. Нормальные диапазоны общего белка и альбумина рассматриваемых животных практически соответствуют данным

Таблица 2.
Референтные интервалы биохимических показателей крови у сирийских хомячков

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	20–47 (34)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	20–52 (36)
Мочевина, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	3,6–11 (7,7)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	5,6–12 (9,2)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	43–129 (86)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	54–96 (75)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	50–165 (108)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	63–129 (96)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2,5–97,5% ₀₀ (50% ₀₀)	82–329 (272)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	106–303 (204)
Холестерин, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,6–2,8 (2,21)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	2,4–3,7 (3,0)
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5% ₀₀ (50% ₀₀)	0,6–1,6 (1,0)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,6–1,4 (1,0)
Общий белок, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	53–69 (61)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	64–72 (68)
Альбумин, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	18–34 (26)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	20–43 (31)
Глобулины, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	25–44 (35)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	24–49 (36)
Соотношение альбумин/глобулины	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,30–1,3 (0,78)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,3–1,6 (0,92)
Глюкоза, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	4,8–13 (9,4)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	5,8–15 (10)
Общий билирубин, мкмоль/л	2,5–97,5% ₀₀ (50% ₀₀)	0,6–3,4 (1,9)	2,5–97,5% ₀₀ (50% ₀₀)	0,1–3,9 (1,9)

Примечание. РИ — референтный интервал. В скобках: для данных с нормальным распределением — среднее значение; не подчиняющихся нормальному распределению — медиана.

Таблица 3.
Данные литературы, касающиеся референтных значений биохимических показателей крови сирийских хомячков и человека

Биохимический показатель	Сирийские хомячки			Человек [30, 31]	
	Самцы	Самки	Без учета пола	Мужчина	Женщина
Креатинин, мкмоль/л	35±7,9 [28] (n=119)	44±13 [28] (n=119)	32±1,8 [27] (n=10); 35–88 [26, 29]*	53–106	44–97
Мочевина, ммоль/л	1,9±0,45 [28] (n=119)	1,9±0,75 [28] (n=119)	1,9–4,3 [26]* 2,5–5,5 [29]*	3,3–8,3	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	35±20 [28] (n=119)	32±13 [28] (n=119)	20–150 [26]* 38–178 [29]*	До 40	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	36±15 [28] (n=119)	29±10 [28] (n=119)	20–128 [26]* 12–36 [29]*	До 40	
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59±18 [28] (n=119)	75±28 [28] (n=119)	50–186 [26]* 39–104 [29]*	40–130	35–105
Холестерин, ммоль/л	3,7±0,61 [28] (n=119)	4,1±0,91 [28] (n=119)	2,9–5,4 [26]* 2,9–5,4 [29]*	До 5,2	
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,60 [28] (n=119)	2,4±0,60 [28] (n=119)	0,81–4 [26]* 0,81–2,6 [29]*	0,45–1,84	0,40–1,53
Общий белок, г/л	64±4,3 [26]*	65±5 [26]*	75±2,1 [27] (n=10); 52–70 [26]*; 43–77 [29]*	64–83	
Альбумин, г/л	38±0,78 [27] (n=10)	39±0,78 [27] (n=10)	38±0,78 [27] (n=10); 35–49 [26]*; 26–41 [29]*	35–50	
Глобулины, г/л	—	—	21–63 [29]*	26–35	
Глюкоза, ммоль/л	3,9±0,82 [28] (n=119)	4,5±0,64 [28] (n=119)	5,5±0,28 [27] (n=10); 2,1–11 [26]*; 3,6–9,6 [29]*	3,3–5,5	
Общий билирубин, мкмоль/л	5,1±1,5 [28] (n=119)	5,1±2,2 [28] (n=119)	17,6±4,5 [27] (n=10); 1,7–15 [26]*; 3,4–13 [29]*	До 21	

Примечание. n – количество животных; * – количество животных в источнике литературы не представлено.

человека — у людей верхняя граница незначительно выше, а верхняя граница глобулинов незначительно ниже, чем у хомячков. Диапазон содержания глюкозы у хомячков оказался в 3 раза шире, чем у человека.

Ниже дана характеристика представленным в статье биохимическим показателям крови данного вида животных, а также рассмотрены наиболее распространенные патологические и физиологические состояния, при которых возможны изменения данных показателей (табл. 4). Стоит также отметить, что практически все тестируемые фармакологические агенты и лекарственные средства будут в той или иной степени влиять на уровни биохимических показателей сыворотки крови сирийских хомячков.

Так, уровень глюкозы у рассматриваемых животных зависит от широкого перечня фак-

торов — питания, анестезии, суточных колебаний, стресса и патологических состояний (например, сахарный диабет). Стресс и анестезия являются важными факторами, повышающими уровень глюкозы в крови хомячков. У данных животных также наблюдается циркадный ритм концентрации глюкозы с самым низким уровнем непосредственно перед началом темного периода времени и самым высоким уровнем в начале светлого периода [26].

Уровень холестерина в крови хомячков также зависит от таких факторов, как диета, суточные колебания и температура. Высокохолестериновая и высокотриглицеридная диета вызывает повышение уровня холестерина в плазме крови. Аномальные уровни обычно можно снизить путем голодания. Диета с высоким содержанием фруктозы приводит к повышению уровня липопротеинов низкой плот-

Таблица 4.
Сравнение биохимических показателей и связанных с ними некоторых патологических состояний сирийских хомячков и человека

Показатель	Изменение показателя	Некоторые патологические состояния, характерные для хомячков и человека [1–21, 26–36]
Креатинин	Увеличение	Снижение скорости клубочковой фильтрации/почечного кровотока, дегидратация, увеличение катаболизма белка, острая и хроническая почечная недостаточность, действие токсических веществ
	Снижение	Кахексия
Мочевина	Увеличение	Дегидратация, гиповолемия, хроническая почечная недостаточность, нефротоксины, высокобелковая диета, неоплазия
	Снижение	Снижение потребления белка или голодание, гипергидратация, печеночная недостаточность
Аспартатаминотрансфераза	Увеличение	Патологии печени, ожоги, повреждение лекарственными средствами, метастазы в печени, метаболические изменения
	Снижение	Голодание
Аланинаминотрансфераза	Увеличение	Разрушение клеток печени при некрозе, циррозе, опухоли печени, разрушение мышечной ткани при травме, мышечной дистрофии, ожоги, токсическое действие на печень вирусов и лекарств
	Снижение	Хронический гепатит, голодание
Щелочная фосфатаза	Увеличение	Холестаз, повреждение печени, молодой возраст, период заживления перелома, неоплазия костной ткани, метаболические заболевания костей (резорбция костной ткани), беременность
	Снижение	Пожилой возраст, голодание
Холестерин	Увеличение	Ожирение, гипотиреоз, панкреатит, болезни почек, сахарный диабет
	Снижение	Голодание, недостаточное всасывание в кишечнике
Триглицериды	Увеличение	Богатая жирами пища, ожирение, сахарный диабет, гепатит, стресс
	Снижение	Голодание
Общий белок, альбумин	Увеличение	Обезвоживание, хронические воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания
	Снижение	Длительное голодание, патология почек, нарушение всасывающей функции кишечника, гепатит, обширная кровопотеря
Глюкоза	Увеличение	Стресс, сахарный диабет, спячка, анестезия, циркадные ритмы
	Снижение	Голодание в течение долгого времени, тяжелые интоксикации с поражением функции печени
Общий билирубин	Увеличение	Гемолиз
	Снижение	Анемии

ности. Высокоуглеводная диета повышает уровень триглицеридов в плазме крови у хомячков. Уменьшение продолжительности светлого времени дня (менее 10 ч) вызывает снижение концентрации холестерина, при этом не влияет на другие липиды плазмы крови хомячков. Низкая температура окружающей среды также вызывает снижение уровня холестерина в плазме крови, не влияя на уровень триглицеридов. При таких патологических состояниях, как хронический гепатит и желчно-каменная болезнь, у сирийских хомячков наблюдается гиперхолестеринемия [32].

Уровень мочевины в сыворотке крови зависит от качества и количества пищи. Так,

диета, содержащая большое количество белка, вызывает у рассматриваемых животных повышение уровня мочевины. Также к повышению ее уровня ведут заболевания почек, поражение которых часто встречается у возрастных животных. Повышение сывороточного креатинина обнаруживается у хомячков с почечным амилоидозом и нефротическим синдромом [33, 34].

На уровень щелочной фосфатазы, помимо возраста животного и периода голодания, влияют такие патологические состояния, как переломы костей, неоплазии костных тканей, патология печени и холестаза. Также стоит учитывать, что у неполовозрелых хо-

Таблица 5.
Вариабельность биохимических показателей крови сирийских хомячков в сопоставлении со справочными данными для людей²

Показатель	CV (сирийские хомячки, собственные данные), %	CVG (люди), %
Креатинин	20,9	12,9
Мочевина	24,2	18,3
Аспаратаминотрансфераза	22,3	17,9
Аланинаминотрансфераза	23,4	41,6
Щелочная фосфатаза	39,1	35,6
Холестерин	19,6	15,2
Триглицериды	25,0	37,2
Общий белок	7,5	4
Альбумин	19,5	4,2
Глюкоза	23,8	7,7
Общий билирубин	42,0	30,5

Примечание. CV — коэффициент вариации, CVG — коэффициент межиндивидуальной биологической вариации.

мячков, как и у других животных, отмечают более высокий уровень щелочной фосфатазы, чем у половозрелых, из-за его высвобождения из растущих костей [26].

Повышение активности аланинаминотрансферазы отмечается у хомячков с патологией печени, вызванной токсическим действием вирусов или фармакологических веществ и соединений (например, ацетаминофен). У сирийских хомячков с хроническим гепатитом увеличение активности фермента напрямую коррелирует с количеством пораженных гепатоцитов. Метод забора крови также отражается на активности определяемых ферментов. Так, например, при кардиальной пункции наблюдается повышение активности ферментов — аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы. Активность аспаратаминотрансферазы повышается у сирийских хомячков с печеночной неоплазией и метаболическими изменениями. Примечательно, что для сирийских хомячков с печеночной дисфункцией не характерно изменение уровня билирубина в сыворотке крови [35, 36].

На концентрацию общего белка при отсутствии патологии у сирийских хомячков влияет возраст. Так, общее количество альбумина снижается в течение первого года жизни, а уровень глобулинов, наоборот, увеличивается. Отношение альбумина к глобулину у хомячков также уменьшается с возрастом. У рассматриваемых животных, находящихся в спячке, выявлено повышение концентрации

бета-глобулина, альбумина, при этом уровень гамма-глобулина снижается. Инфекции вирусной этиологии и различные поражения печени вызывают изменение концентрации альбумина и общего белка. При сахарном диабете отмечено повышение уровня альфа-2-глобулина. У возрастных хомячков обычно наблюдается амилоидоз, при котором снижается уровень альбумина и увеличивается содержание гамма-глобулина [26].

Были рассчитаны коэффициенты вариации рассмотренных биохимических показателей крови хомячков, что в грубом приближении соответствует межиндивидуальной вариабельности этих показателей в человеческой популяции. В широком смысле под этим определением подразумевается изменчивость качественных и/или количественных особенностей структуры и/или функций, присущих двум и более отдельным животным. Сравнительные данные приведены в табл. 5.

Схожая вариабельность отмечена по таким показателям, как мочевина, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин и общий белок. Различия выявлены среди показателей креатинина, альбумина, глюкозы, общего билирубина, при этом вариабельность у хомячков выше, чем у людей. Вариабельность аланинаминотрансферазы и триглицеридов у хомячков ниже, чем у людей. Данная информация может быть полезной при интерпретации полученных значений в доклинических исследованиях.

² ГОСТ Р 53022.2–2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность) Москва, 2008. [GOST R 53022.2–2008 Tekhnologii labora tornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornyh issledovanij. CHast' 2. Ocenka analiticheskoy nadezhnosti metodov issledovaniya (tochnost', chuvstvitel'nost', specifi chnost') Moskva, 2008. (In Russ.).]

Заключение

Сирийские хомячки являются широко применяемой тест-системой в доклинических исследованиях, направленных на оценку безопасности и эффективности новых фармакологических веществ. В результате проведенного исследования установлены референтные интервалы наиболее часто оцениваемых биохимических показателей сыворотки крови сирийских хомячков. Полученные диапазоны являются полезным инструментом в области доклинических исследований и могут быть применены для мониторинга здоровья животных, изучения токсичности и фармакологической безопасности, контроля формирования модельных патологий и оценки эффективности фармакологических агентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Miao J., Chard L.S., Wang Z. et al. Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases // *Frontiers in immunology*. 2019. N. 10. P. 2329.
2. Miedel E.L., Hankenson F.C. *Biology and diseases of hamsters*. Laboratory animal medicine. Academic Press, 2015. P. 209–245.
3. Hirose M., Ogura A. The golden (Syrian) hamster as a model for the study of reproductive biology: Past, present, and future // *Reproductive medicine and biology*. 2019. Vol. 18. N. 1. P. 34–39.
4. Chan J.F.W., Zhang A.J., Yuan S. et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility // *Clinical infectious diseases*. 2020. Vol. 71. N. 9. P. 2428–2446.
5. Warner B.M., Safronetz D., Kobinger G.P. Syrian hamsters as a small animal model for emerging infectious diseases: advances in immunologic methods. *Emerging and Re-emerging Viral Infections*. Springer, Cham, 2016. P. 87–101.
6. Iwatsuki-Horimoto K., Nakajima N., Ichiko Y. et al. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection // *Journal of virology*. 2018. Vol. 92. N. 4. P. e01693–17.
7. Bednash J.S., Kagan V.E., Englert J.A. et al. Syrian hamsters as a model of lung injury with SARS-CoV-2 infection: Pathologic, physiologic, and detailed molecular profiling // *Translational Research*. 2022. Vol. 240. P. 1–16.
8. Шипаева Е.В., Филон О.В., Зинченко А.В. и др. Доклинические исследования противовирусной активности гибридного белка RPH-137 и молнупиравира в отношении COVID-19 // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022. Т. 22. № 4. С. 414–434. [Shipaeva E.V., Filon O.V., Zinchenko A.V. et al. Doklinicheskie issledovaniya protivovirusnoj aktivnosti gibridnogo belka RPH-137 i molnupiravira v otnoshenii COVID-19 // *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2022. Vol. 22. N. 4. P. 414–434. (In Russ.)].
9. Oliva R., Infante J.F., Gonzalez M. et al. Pathologic-clinical characterization of leptospirosis in a golden Syrian hamster model // *Archives of Medical Research*. 1994. Vol. 25. P. 165–170.
10. Zuerner R.L., Alt D.P., Palmer M.V. Development of chronic and acute golden Syrian hamster infection models with *Leptospira borgpetersenii* serovar Hardjo // *Veterinary pathology*. 2012. Vol. 49. N. 2. P. 403–411.
11. Cullen J.M., Levine J.F. Pathology of experimental *Babesia microti* infection in the Syrian hamster // *Laboratory animal science*. 1987. Vol. 37. N. 5. P. 640–643.
12. Lafuse W.P., Story R., Mahylis J. et al. *Leishmania donovani* infection induces anemia in hamsters by differentially altering erythropoiesis in bone marrow and spleen // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N. 3. P. e59509.
13. Wang Z., Cormier R.T. Golden Syrian Hamster Models for Cancer Research // *Cells*. 2022. Vol. 11. N. 15. P. 2395.
14. Gilloteaux J., Karkare S., Don A.Q. et al. Cholelithiasis induced in the Syrian hamster: Evidence for an intramucinous nucleating process and down regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7) gene by medroxyprogesterone // *Microscopy research and technique*. 1997. Vol. 39. N. 1. P. 56–70.
15. Dillard A., Matthan N.R., Lichtenstein A.H. Use of hamster as a model to study diet-induced atherosclerosis // *Nutrition & metabolism*. 2010. Vol. 7. N. 1. P. 1–12.
16. Souidi M., Combettes-Souverain M., Milliat F. et al. Hamsters predisposed to sucrose-induced cholesterol gallstones (LPN strain) are more resistant to excess dietary cholesterol than hamsters that are not sensitive to cholelithiasis induction // *The Journal of nutrition*. 2001. Vol. 131. N. 6. P. 1803–1811.
17. Silva M., Lima W.G.D., Silva M.E. et al. Effect of streptozotocin on the glycemic and lipid profiles and oxidative stress in hamsters // *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 55. N. 1. P. 46–53.
18. Maurya S.K., Srivastava A.K. High fructose diet-induced glucose intolerance and dyslipidemia in adult Syrian golden hamsters // *Indian Journal of Science and Technology*. 2008. Vol. 1. N. 6.
19. Kasim-Karakas S.E., Vriend H., Almario R. et al. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1996. Vol. 128. N. 2. P. 208–213.
20. Hol P.R., Snel F.W.J.J., Niewold T.A. et al. Amyloid-enhancing factor (AEF) in the pathogenesis of AA-amyloidosis in the hamster // *Virchows Archiv B*. 1986. Vol. 52. N. 1. P. 273–281.
21. Webb C.F., Tucker P.W., Dowton S.B. Expression and sequence analyses of serum amyloid A in the Syrian hamster // *Biochemistry*. 1989. Vol. 28. N. 1. P. 4785–4790.
22. Калатанова А.В., Авдеева О.И., Макарова М.Н. и др. Использование защитных мешков хомяков при проведении доклинических исследований лекарственных средств, диспергируемых в полости рта // *Фармация*. 2016. Т. 65. № 7. С. 50–55. [Kalatanova A.V., Avdeeva O.I., Makarova M.N. et al. Ispol'zovanie zashchechnyh meshkov homyakov pri provedenii doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv, dispergiruemym v polosti rta // *Farmaciya*. 2016. Vol. 65. N. 7. P. 50–55. (In Russ.)].

23. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. № 3. С. 64–70. [Miroshnikov M.V., Makarova M.N. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnykh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 4: myshi // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy. 2021. N. 3. P. 64–70. (In Russ.)].
24. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. и др. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 5: Хорьки // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. № 4. С. 29–39. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A. et al. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnykh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 5: Hor'ki // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy. 2021. N. 4. P. 29–39. (In Russ.)].
25. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. и др. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 6: Яванские макаки // Лабораторные животные для научных исследований. 2022. № 2. С. 14–25. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A. et al. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referentnykh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 6: YAvanskije makaki // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy. 2022. N. 2. P. 14–25. (In Russ.)].
26. Washington I.M., Van Hoosier G. Clinical biochemistry and hematology. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. Academic Press, 2012. P. 57–116.
27. Kuznetsova E.V., Feoktistova N. Y., Naidenko S.V. et al. Seasonal changes in blood cells and biochemical parameters in the Mongolian hamster (*Allocrietus curtatus*) // Biology Bulletin. 2016. Vol. 43. N. 4. P. 344–349.
28. Wolford S.T., Schroer R.A., Gohs F.X. et al. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals // Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues. 1986. Vol. 18. N. 2. P. 161–188.
29. Field K.J., Sibold A.L. The laboratory hamster and gerbil. CRC Press, 1998.
30. Лившиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике: справ. 3-е изд. 2011. [Livshits V.M., Sidel'nikova V.I. Biokhimicheskie analizy v klinike: sprav. 3-e izd. 2011 (In Russ.)].
31. Ингерлейб М.Б. Медицинские анализы. Самый полный современный справочник / М.Б. Ингерлейб. Москва: Изд-во АСТ, 2015. 416 с. [Ingerleib M.B. Meditsinskie analizy. Samyi polnyi sovremennyy spravochnik / M.B. Ingerleib. Moskva: Izd-vo AST, 2015. 416 p. (In Russ.)].
32. Lin X., Ma P., Yang C. et al. Dietary-induced elevations of triglyceride-rich lipoproteins promote atherosclerosis in the low-density lipoprotein receptor knockout Syrian Golden Hamster // Frontiers in cardiovascular medicine. 2021. Vol. 8.
33. Murphy J.C., Fox J.G., Niemi S.M. Nephrotic syndrome associated with renal amyloidosis in a colony of Syrian hamsters // Journal of the American Veterinary Medical Association. 1984. Vol. 185. N. 11. P. 1359–1362.
34. Inenaga T., Nishida E., Kawamura S. et al. Renal function tests on diabetes-induced and non-induced APA hamsters // Experimental animals. 2002. Vol. 51. N. 5. P. 437–445.
35. Podgorska E., Sniegocka M., Mycinska M. et al. Acute hepatologic and nephrologic effects of calcitriol in Syrian golden hamster (*Mesocricetus auratus*) // Acta Biochimica Polonica. 2018. Vol. 65. N. 3. P. 351.
36. Brunnert S.R., Altman N.H. Laboratory assessment of chronic hepatitis in Syrian hamsters // Laboratory animal science. 1991. Vol. 41. N. 6. P. 559–562.

Информация об авторах

М.В. Мирошников, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, miroshnikov.mv@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

К.Т. Султанова, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

М.А. Ковалева, кандидат биологических наук, руководитель научно-методической группы, <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

М.Н. Макарова, доктор медицинских наук, директор, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245.

Information about the authors

M.V. Miroshnikov, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, miroshnikov.mv@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

K.T. Sultanova, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

M.A. Kovaleva, PhD, Head of the scientific and methodological group, <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

M.N. Makarova, MD, Director, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”, 188663, Russia, Leningrad oblast, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s., Zavodskaya st. 3–245.

Вклад авторов в написание статьи

М.В. Мирошников — анализ научной и методической литературы, написание, редактирование и доработка текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

К.Т. Султанова — написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования, работа с табличным материалом.

М.А. Ковалева — анализ научной и методической литературы, научное редактирование текста рукописи.

М.Н. Макарова — идея разработки темы и обоснование актуальности работы, критический пересмотр содержания.

Сведения о конфликте интересов

М.Н. Макарова является членом редакционной коллегии журнала «Лабораторные животные для научных исследований». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 16.01.2023

Дата рецензии статьи: 22.05.2023

Дата принятия статьи к публикации: 01.06.2023

Authors contribution

M.V. Miroshnikov — analysis of scientific literature and guidelines, writing, editing and revision of the text, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data.

K.T. Sultanova — writing and editing of the text, summarising the study results, preparation of the tables.

M.A. Kovaleva — analysis of scientific literature and guidelines, scientific editing of the text of the manuscript.

M.N. Makarova — elaboration of the study idea and justification of its relevance, editing of the text.

Conflict of interest

M.N. Makarova is a member of the editorial board of Laboratory animals for science. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article

Received: 16.01.2023

Reviewed: 22.05.2023

Accepted for publication: 01.06.2023
