

Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 10: монгольские песчанки

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

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

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

Резюме. Песчанки как вид лабораторных животных широко используются в качестве экспериментальных моделей в ряде областей биомедицинских исследований. Данный вид лабораторных животных относительно прост в обслуживании и обращении. Они являются альтернативной тест-системой среди грызунов, таких как мыши и крысы. Наиболее часто применяются в изучении церебральной ишемии или инсульта, нейропсихотропных исследованиях, процессов старения, развития онкологических заболеваний, а также изучении паразитарных, вирусных и бактериальных инфекций, исследовании механизмов и терапии эпилептических припадков и метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет. Цель данной работы — создание базы референтных интервалов биохимических показателей нормальных здоровых половозрелых монгольских песчанок с дальнейшим использованием их в повседневной рутинной лабораторной практике в доклинических центрах. Данные, которые были использованы для формирования референтных интервалов, получены от интактных животных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все манипуляции и эксперименты одобрены биоэтической комиссией. В исследовании задействовано 20 самцов и 20 самок (небеременные и нерожавшие, без учета фазы эстрального цикла) монгольских песчанок. Возраст животных соответствовал диапазону 6–8 нед, масса тела самцов и самок была в пределах 60 г. В сыворотке крови животных определяли уровни следующих показателей: креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глюкоза, общий билирубин, рассчитывали количество глобулинов, а также соотношение альбумин/глобулины. Полученные диапазоны у самцов и самок не имели статистической разницы между собой. Данные интервалы были проанализированы на предмет сравнения с другими референтными интервалами песчанок, указанными в научной литературе, а также с диапазонами аналогичных показателей, характерными для человека. Нормы биохимических показателей сыворотки крови песчанок являются важным инструментом, необходимым для мониторинга здоровья животных в ходе биомедицинских исследований, наблюдения за динамикой моделирования патологических состояний на животных и изучения безопасности новых фармакологических агентов. Важным аспектом в доклинических исследованиях является создание любых интервалов нормы у лабораторных животных в каждом научном центре отдельно. Это связано с большим количеством преаналитических, аналитических и постаналитических особенностей, а также с минимизацией риска неверной интерпретации полученных данных в ходе биомедицинского исследования.

Ключевые слова: лабораторные животные, грызуны, песчанковые, биомедицинские исследования, кровь, сыворотка

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 10: монгольские песчанки. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 3. 74–83. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-06>.

Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 10: mongolian gerbils

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

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

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

Abstract. Gerbils as a type of laboratory animals are widely used as experimental models in a number of areas of biomedical research. This type of laboratory animals is relatively easy to maintain and handle. They are an alternative test system among rodents such as mice and rats. They are most often used in the study of cerebral ischemia or stroke, behavioral research, aging processes, the development of oncological diseases, as well as the study of parasitic, viral and bacterial infections, studies of the mechanisms and therapy of epileptic seizures and metabolic disorders such as obesity and diabetes mellitus. The aim of this work was to create a database of reference intervals of biochemical parameters of normal healthy mature Mongolian gerbils with further use in daily routine laboratory practice in preclinical centers. The data that were used to form the reference intervals were obtained from intact animals in "Home of Pharmacy". All manipulations and experiments were approved by the bioethical commission. The study involved 20 males and 20 females (non-pregnant excluding the estrous cycle phase) of Mongolian gerbils. The age of the animals corresponded to the range of 6–8 weeks, the body weight of males and females was within 60 g. The levels of the following parameters were determined in the blood serum of animals: creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartateaminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, glucose, total bilirubin, the number of globulins was calculated, as well as the ratio of albumin/globulins. The obtained ranges of males and females had no statistical difference between them. These intervals were analyzed for comparison with other reference intervals of gerbils found in the scientific literature, as well as with ranges of similar indicators characteristic of humans. Norms of biochemical parameters of blood serum of gerbils are an important tool necessary for monitoring animal health during biomedical research, monitoring the dynamics of modeling pathological conditions in animals and studying the safety of new pharmacological agents. An important aspect in preclinical research is the creation of any reference intervals of laboratory animals in each scientific center separately. This is due to a large number of pre-analytical, analytical and post-analytical features, as well as minimizing the risk of misinterpretation of the data obtained during biomedical research.

Keywords: laboratory animals, rodents, gerbils, biomedical research, blood, serum

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 10: mongolian gerbils. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 3. 74–83. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-06>.

Введение

Песчанка монгольская — вид грызунов рода малых песчанок. Миролюбивые и устойчивые к недостатку воды грызуны. Зарегистрировано более 100 видов песчаноподобных грызунов, но монгольская песчанка (*Meriones unguiculatus*) является видом, наиболее часто используемым в биомедицинских исследованиях. Рассматриваемые животные используются в научных целях с 1880-х годов, начиная с изучения туберкулеза; они также сыграли значительную роль в исследованиях шистосомоза в 1950–1960-х годах. Песчанки обладают уникальными характеристиками, которые позволяют использовать их в биомедицинских опытах, таких как исследования дерматитов, процессов старения, тревожно-депрессивных расстройств, а также ряда других патологий [1].

Так, у песчанок отсутствует виллизиев круг — артериальный круг головного мозга, расположенный в основании головного мозга и обеспечивающий компенсацию недостаточности кровоснабжения за счет перетока из других сосудистых бассейнов, что позволяет использовать их в изучении церебральной ишемии или инсульта [2, 3].

Песчанки подходят для научных работ, связанных с паразитарными, бактериальными и вирусными агентами. Так, рассматриваемые животные используются для изучения эхинококкоза, гименолепидоза, свиного и бычьего цепня, гемонхоза, токсокароза, стронгилоидоза. Песчанки применяются для изучения всех аспектов жизненного цикла трематод (шистосомоз) и потенциальных методов лечения. Рассматриваемые животные являются хорошими тест-системами для изучения криптоспоридиоза и лямблиоза [4], хеликобактериоза, поскольку

у песчанок развиваются тяжелый гастрит и язва желудка. Монгольская песчанка — оптимальная тест-система *in vivo* для моделирования листериоза, лептоспироза и боррелиоза [5–7].

Среди вирусных заболеваний, исследуемых на песчанках, можно отметить вирусы гепатита E [9] и энцефалита [9, 10]. Новорожденные песчанки также могут быть экспериментально инфицированы реовирусом [4].

Рассматриваемые животные считаются перспективной моделью для изучения механизмов и лечения эпилепсии. У животных наблюдаются спонтанные, повторяющиеся генерализованные припадки, начинающиеся примерно в 6-недельном возрасте, часто регистрируются судороги в ответ на внешние раздражители, к примеру, на струю сжатого воздуха, причем возникшие судороги могут иметь разную интенсивность и частоту. Примечательно, что у песчанок в первые недели моделирования патологии судороги могут и не возникнуть, но к 5–6-й неделе процент животных с припадками значительно возрастает. Эпилептические припадки характеризуются клонико-тоническими компонентами. Характер поведенческих припадков соответствует изменениям в записи электроэнцефалограммы. В целом имеющиеся данные литературы [11, 12] указывают, что модель песчанок интересна и может быть полезна для изучения механизмов, лежащих в основе «спонтанных» припадков.

Песчанка — это первая доклиническая модель, используемая для изучения гемохроматоза. При экспериментальном железоиндуцированном моделировании у песчанок гистопатологические поражения сердца и печени схожи с таковыми у человека [4].

Рассматриваемый вид лабораторных животных применяется для изучения обменных процессов, в частности липидов. У песчанок спонтанно возникают и моделируются такие состояния, как ожирение [13], гиперинсулинемия и сахарный диабет [14]. Песчанка была выбрана для создания моделей неалкогольной жировой болезни печени, ожирения и нарушения обмена веществ в печени посредством диеты с высоким содержанием жиров и холестерина [15]. Потребление диеты, богатой простыми жирами и углеводами, приводит к увеличению общей массы тела животного, массы печени и жировой ткани, уровня глюкозы, триглицеридов и концентрации TNF- α в жировой ткани. У песчанок также наблюдается значительное увеличение общего содержания холестерина и триглицеридов в печени, что способствует более высокой интенсивности стеатоза печени. В моделях неалкогольной жировой болезни печени печени был обнаружен ряд общих черт с заболеванием у человека: избыточное накопление свободных жирных кислот, нарушение липидного обмена в крови, изменения формы и размера клеток печени,

а также морфологии печени. Прогрессирование цирроза печени в связи с неалкогольной жировой болезнью у песчанок четко делится на стадии, что позволяет изучать прогрессирование заболевания. Результаты указывают на сильную положительную корреляцию между метаболизмом липидов и циррозом, который соответствует клиническому течению заболевания у человека. Таким образом, модель цирроза неалкогольной жировой болезни печени у песчанок может быть использована для изучения прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, особенно стадии цирроза [16–18].

Песчанки рассматриваются как потенциальные модели для изучения диабета и его осложнений. Введение стрептозотоцина песчанкам вызывает нарушения обмена веществ — значительно повышается уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов в плазме/сыворотке, а также снижается содержание инсулина и гликогена. Регистрируется низкая концентрация липопротеинов высокой плотности, при этом содержание липопротеинов низкой плотности высокое. У песчанок наблюдаются повышенная активность антиоксидантных ферментов и уровень малонового диальдегида в тканях поджелудочной железы, определяется дегенеративное повреждение со снижением процентной площади β -клеток поджелудочной железы [19].

Монгольские песчанки используются в исследованиях по изучению фармакологической активности и безопасности лекарственных средств. В отечественной литературе представлено ограниченное количество данных в отношении нормальных значений биохимических показателей.

Таким образом, цель данной работы — создание базы референтных интервалов биохимических показателей у нормальных здоровых половозрелых монгольских песчанок для дальнейшего использования в испытательном центре при проведении доклинических исследований и мероприятий по мониторингу здоровья данного вида.

Материал и методы

Все манипуляции проведены на базе АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Данные, используемые в эксперименте, получены от интактных животных в период с мая по июнь 2022 г. Исследование одобрено биоэтической комиссией. Всего в эксперимент было отобрано 40 животных — 20 самцов и 20 небеременных и нерожавших самок, без учета фазы эстрального цикла. Возраст монгольских песчанок находился в диапазоне 6–8 нед, масса — 50–70 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария — температура воздуха 22–26 °C, относительная влажность 40–75%, 12-часовой световой день. Питание монгольских песчанок проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU¹. Ис-

¹ EU Directive 2010/63/EU Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Таблица 1.
Доли статистических выбросов и отклонений (монгольские песчанки)

Показатель	Статистический выброс, %	
	Самцы	Самки
Креатинин	10	5
Мочевина	5	0
АСТ	0	0
АЛТ	0	10
ЩФ	0	5
ХС	5	0
ТГ	0	5
Общий белок	0	0
Альбумин	0	0
Глобулины	0	0
Соотношение альбумин/глобулины	0	0
Глюкоза	0	0
Общий билирубин	0	0

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды.

следование выполнено с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики. Все биохимические показатели определяли в идентичных общепринятых лабораторных условиях во избежание преаналитических и аналитических ошибок. Забор крови у животных производили путем пункции перикарда. Песчанок подвергали эвтаназии, применяя диоксид углерода (CO₂). Кровь собирали натошак в вакуумные пластиковые пробирки объемом 1 мл с активатором свертывания и гелем (ООО «КОРВЕЙ», Россия). Кровь центрифугировали 15 мин при 3000 оборотах в минуту (об/мин) на центрифуге ОПн-3.04 ДАСТАН (ОАО ТНК «Дастан», Киргизия), затем полученную сыворотку переносили в чистые стерильные кюветы, в которых непосредственно происходило измерение интересующих биохимических показателей на автоматическом биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания). Используя соответствующие наборы (BioSystems, Испания), регистрировали такие показатели, как креатинин, мочевина, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин и глюкоза. Рассчитывали количество глобулинов, а также соотношение альбумин/глобулины. Концентрацию общего билирубина определяли с помощью набора реактивов (АО «Вектор-Бест-Балтика», Россия). Постаналитические расчеты были проведены с использованием таких программ, как GraphPad Prism 9.0 (США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Статистические выбросы оценивали с по-

мощью метода Тьюки, вид распределения определяли, применяя критерий Шапиро–Уилка, парные сравнения между животными разного пола – *U*-критерий Манна–Уитни и *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На первом этапе постаналитической работы были исключены так называемые жесткие и мягкие выбросы данных по методу, описанному ранее [20].

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 у самцов зарегистрированы в отношении креатинина – 10%, мочевины и холестерина – 5% (см. табл. 1). У самок наибольшие статистические отклонения зарегистрированы в отношении аланинаминотрансферазы – 10%, а также креатинина и триглицеридов – 5%. По всем остальным регистрируемым биохимическим показателям отклонений не выявлено.

В табл. 2 представлены результаты референтных интервалов биохимических показателей крови монгольских песчанок.

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

Таблица 2.
Референтные интервалы (РИ) биохимических показателей крови у монгольских песчанок

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	27–44 (36)	2,5–97,5‰ (50‰)	24–41 (39)
Мочевина, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	6–16 (11)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	6–16 (11)
АСТ, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	174–343 (259)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	166–326 (246)
АЛТ, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	40–102 (71)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	42–76 (59)
ЩФ, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	126–547 (336)	2,5–97,5‰ (50‰)	124–408 (209)
ХС, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,8–3,1 (2,4)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,4–3,2 (2,3)
ТГ, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	0,33–1,4 (0,69)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,35–1,5 (0,80)
Общий белок, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	46–59 (53)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	47–62 (55)
Альбумин, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	28–37 (33)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	25–39 (32)
Глобулины, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	13–27 (20)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	17–27 (22)
Соотношение альбумин/глобулины	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,91–2,6 (1,7)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,99–2,0 (1,5)
Глюкоза, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	6,4–13 (7,7)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	5,7–11,2 (8,4)
Общий билирубин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,3–3,9 (2,1)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,1–3,9 (2,0)

Примечание. Для данных с нормальным распределением в скобках указано среднее значение, для не подчиняющихся нормальному распределению – медиана. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды.

Таблица 3.
Референтные значения биохимических показателей крови у песчанок и человека, по данным литературы

Показатель	Песчанки (без учета пола)	n	Человек	
			Мужчина	Женщина
Креатинин, мкмоль/л	31–54 [28]	6	53–106	44–97
	44±5,6 [27]	6		
Мочевина, ммоль/л	7,8–22 [26]	НУ	3,3–8,3	
АСТ, Ед/л	457,5±129,5 [23]	24	До 40	
АЛТ, Ед/л	112,8±48,2 [23]	24	До 40	
	57,8±7,9 [24]	16		
ЩФ, Ед/л	320±70 [26]	НУ	40–130	35–105
ХС, ммоль/л	2,3–3,9 [21, 22]	НУ	До 5,2	
	2,5±0,33 [24]	30		
ТГ, ммоль/л	0,52±0,33 [25]	30	0,45–1,84	0,40–1,53
Общий белок, г/л	43–125 [4, 21, 22]	НУ	64–83	
	73,5±7,9 [24]	16		
Альбумин, г/л	18–55 [4, 21, 22]	НУ	35–50	
	50±3,0 [24]	16		
Глюкоза, ммоль/л	4,4–11,9 [4]	НУ	3,3–5,5	
	2,8–7,5 [21,22]	НУ		
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4–10,3 [4, 21]	НУ	До 21	

Примечание. n – количество животных; НУ – количество животных в источнике литературы не указано. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды.

При сравнении полученных интервалов с референтными значениями, указанными в источниках литературы (табл. 3), показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей как у самцов, так и самок схожи, но присутствуют и различия.

Так, диапазоны нормальных значений мочевины, общего белка и альбумина оказались уже, чем представленные в публикациях, а щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, наоборот, шире. Референтные интервалы аспаратаминотрансферазы и общего билирубина имели более низкий диапазон значений, чем рассмотренные значения в источниках литературы. Данные 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. В этом случае риск неверной интерпретации полученных данных в ходе доклинического эксперимента сводится к минимуму. Рассчитанные значения уровня креатинина, аланинаминотрансферазы и глюкозы у монгольских песчанок соответствуют аналогичным данным литературы.

Сопоставляя полученные референтные интервалы биохимических показателей крови у песчанок с таковыми человека (см. табл. 3), можно сделать вывод, что интервал значений креатинина у здоровых монгольских песчанок лежит в более низком диапазоне в сравнении с нормами, характерными для человека, при этом нормальные показатели мочевины и глюкозы рассматриваемого вида животных, наоборот, — в более высоком диапазоне. Референтный интервал аспаратаминотрансферазы монгольских песчанок значительно шире, чем аналогичный диапазон у человека. Нижние границы нормы аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы у песчанок соответствуют верхним границам нормы человека, интервалы данных показателей у рассматриваемых животных лежат в более высоких диапазонах значений относительно значений, характерных для человека. Верхняя граница нормального диапазона общего белка и альбумина соответствует нижней границе аналогичных показателей человека. Диапазоны нормы холестерина и общего билирубина у здоровых песчанок меньше таковых человека. Референтные интервалы уровня триглицеридов у песчанок и человека схожи между собой.

Референтные интервалы биохимических показателей крови являются важной составляющей в доклинических исследованиях и позволяют наблюдать в динамике за изменениями, происходящими с лабораторными животными в ходе биомедицинского эксперимента [29]. Данные нормы могут указать на поражение определенных органов или систем организма,

тем самым исследователь может получить важную информацию о безопасности изучаемого вещества или судить об оценке моделируемого патологического состояния на лабораторном животном.

Оценка функции печени у песчанок, как и людей, определяется посредством таких ферментов, как аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и общий билирубин. Наиболее часто в исследованиях анализируют изменения значений аланинаминотрансферазы. Щелочную фосфатазу целесообразно использовать в характеристике повреждения печени только у взрослых животных, так как у растущих особей она будет всегда выше нормы. Повышение уровня фермента щелочной фосфатазы чаще всего наблюдается при холестазах или вирусном гепатите. Как и у других видов млекопитающих, повышенный уровень общего билирубина указывает на холангит, холангиогепатит или другие состояния, лежащие в основе холестатических состояний. Уровень билирубина в крови повышается также при усиленном распаде гемоглобина. Помимо упомянутых показателей, желчные кислоты также могут служить полезным маркером хронического гепатита у песчанок [30]. Фермент аспаратаминотрансфераза выделяется из поврежденных клеток печени и мышц. В сочетании с повышением уровня других печеночных ферментов, таких как аланинаминотрансфераза, увеличенный уровень аспаратаминотрансферазы указывает на повреждение печени. Значения лактатдегидрогеназы и креатинкиназы повышаются у песчанок при сердечных патологиях. Креатинин, мочевина, общий белок и альбумин используются для оценки функции почек [31]. Также уровень данных показателей может указывать на изменения в возрастном тканевом катаболизме, желудочно-кишечное кровотечение или повышенное содержание белка в пище. Снижение уровня общего белка и альбумина может служить показателем нефропатии с потерей белка у грызунов. Изменения значений мочевины начинаются только после того, как функция почек нарушена на 70%: уменьшение указывает на тяжелое заболевание печени, при котором аммиак не перерабатывается в мочевину. Креатинин является более чувствительным показателем скорости клубочковой фильтрации и функции почек. Песчанки с хронической нефропатией могут демонстрировать клиническую полиурию, полидипсию и потерю массы в результате снижения аппетита. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия могут быть результатом потери белка, вызванной кровотечением, наличием паразитов или голоданием. Как правило, гипоальбуминемия возникает в результате снижения потребления белка, его всасывания или дисфункции поджелудочной железы (нарушение переваривания или мальабсорбция), а также снижения синтеза в печени, повышенной потери белка, вызванной желудочно-кишечным

заболеванием или заболеванием почек. Гиперальбуминемия и сопутствующая гиперглобулинемия обычно указывают на обезвоживание. Низкий уровень общего белка свидетельствует об отеках и асците. Гиперглобулинемия говорит о хронической стимуляции иммунной системы. У песчанок значения альбумина и соотношение альбумин/глобулины снижаются в связи с возрастом или беременностью [31, 32]. Показатели уровня глюкозы в крови песчанок очень чувствительны к обращению с животными и технике отбора биообразцов. Стресс повышает уровень глюкозы в крови. Регулярное контакти-

рование, или хэндлинг, уменьшает этот эффект. Голодание снижает уровень глюкозы в крови. Циркадные эффекты влияют на уровень сахара в крови грызунов. Как было сказано ранее, многие грызуны склонны к диабету. Песчанки подвержены ожирению, у них могут развиваться пониженная толерантность к глюкозе и сахарный диабет [21, 31]. Сыворотка крови песчанок часто липемична, особенно у старых животных, семена подсолнечника в рационе могут также способствовать этому. Кроме того, сыворотка крови песчанок становится липемичной при стандартном рационе с содержанием жира

Таблица 4.
Сравнение биохимических показателей и связанных с ними некоторых патологических состояний у песчанок и человека

Показатель	Изменение показателя	Некоторые патологические состояния, характерные для песчанок и человека [3–5, 7–19, 21–28, 30–32]
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, хроническая почечная недостаточность, действие токсических веществ, высокобелковая диета, неоплазия
	Снижение	Снижение потребления белка или голодание, гипергидратация, печеночная недостаточность
АСТ	Увеличение	Патологии печени, действие токсических веществ, метастазы в печени, метаболические изменения
	Снижение	Голодание
АЛТ	Увеличение	Патологии печени, токсическое действие на печень вирусов и лекарств
	Снижение	Хронический гепатит, голодание
ЩФ	Увеличение	Холестаз, повреждения печени, молодой возраст, период заживления перелома, неоплазия костной ткани, метаболические заболевания костей (резорбция костной ткани), беременность
	Снижение	Пожилый возраст, голодание
ХС	Увеличение	Ожирение, сахарный диабет
	Снижение	Голодание, недостаточное всасывание в кишечнике
ТГ	Увеличение	Богатая жирами пища, ожирение, сахарный диабет, гепатит, стресс
		Голодание
Общий белок, альбумин	Увеличение	Обезвоживание, хронические воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания
	Снижение	Длительное голодание, патологии почек, нарушение всасывающей функции кишечника, гепатит, обширная кровопотеря
Глюкоза	Увеличение	Стресс, сахарный диабет, анестезия
	Снижение	Голодание в течение долгого времени, тяжелые интоксикации с поражением функции печени
Общий билирубин	Увеличение	Холангит, холангиогепатит или другие состояния, лежащие в основе холестатических состояний, анемии
	Снижение	Истощение, анемии, прием препаратов (амикацин, теofilлин)

Примечание. АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 5.
Вариабельность биохимических показателей крови у песчанок в сопоставлении со справочными данными для людей²

Показатель	CV (песчанки, собственные данные), %	CVG (люди), %
Креатинин, мкмоль/л	13,3	12,9
Мочевина, ммоль/л	24,2	18,3
АСТ, Ед/л	16,5	17,9
АЛТ, Ед/л	21,6	41,6
ЩФ, Ед/л	40,4	35,6
ХС, ммоль/л	16,8	15,2
ТГ, ммоль/л	43,6	37,2
Общий белок, г/л	6,9	4
Альбумин, г/л	8,5	4,2
Глюкоза, ммоль/л	21,2	7,7
Общий билирубин, мкмоль/л	45,6	30,5

Примечание. CV – коэффициент вариации, CVG – коэффициент межиндивидуальной биологической вариации. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды.

более 4%. Повышенный уровень холестерина вызывает ожирение печени у грызунов. Метаболизм холестерина у песчанок аналогичен таковому человека, поэтому этот вид используется для изучения влияния пищевого холестерина и жиров на организм. У песчанок, в рационе которых пища с высоким содержанием холестерина, часто образуются камни в желчном пузыре [21, 32].

В табл. 4 представлены рассматриваемые биохимические показатели в контексте их изменения при различных патологических состояниях.

Далее были рассчитаны коэффициенты вариации биохимических показателей крови песчанок. Сравнительные данные приведены в табл. 5.

Схожая вариабельность с человеком отмечена по таким показателям, как креатинин, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды и общий белок. Вариабельность таких биохимических показателей крови песчанок, как мочевина, альбумин, глюкоза и общий билирубин, оказались выше, чем у человека. Вариабельность значений аланинаминотрансферазы песчанок оказалась ниже, чем у человека. Данная информация может быть полезной при интерпретации полученных результатов в доклинических исследованиях и экстраполяции данных между двумя видами.

Заключение

Надлежащее проведение доклинических исследований по оценке фармакологической активности и безопасности лекарственных средств является ключевым этапом при принятии решения о стратегии дальнейшей разработки препарата и планировании его клинических исследований. Показатели, определяющиеся в ходе биометрических исследований, позволяют установить органы-мишени токсического действия препарата, оценить динамику и обратимость эффектов, создать суждение о фармакодинамике, а также чрезвычайно важны при проведении мероприятий по мониторингу здоровья. При интерпретации данных важно учитывать не только контрольные показатели, а также сопоставлять результаты с референтными интервалами. Таким образом, представленные данные вариабельности биохимических показателей крови у песчанок будут способствовать повышению качества интерпретации результатов доклинических исследований и позволят точнее определить соотношение польза/риск.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Использование песчанок для биомедицинских исследований // Международный вестник ветеринарии. 2017. №2. С. 117–124. [Rybakova A.V., Makarova M.N. Ispol'zovanie peschanok dlya biomeditsinskih issledovaniy // Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii. 2017. N. 2. P. 117–124. (In Russ.).]

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 laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. CHast' 2. Ocenka analiticheskoy nadezhnosti metodov issledovaniya (tochnost', chuvstvitel'nost', specifichnost') Moskva, 2008. (In Russ.).]

2. Вавилова В.А., Гушчин Я.А. Моделирование глобальной церебральной ишемии у монгольских песчанок // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. №2. С. 1–17. [Vavilova V.A., Gushchin YA.A. Modelirovanie global'noj cerebral'noj ishemii u mongol'skih peschanok // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij. 2019. N. 2. P. 1–17. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-03.
3. Hickman D.L., Johnson J., Vemulapalli T.H. et al. Commonly used animal models // Principles of animal research for graduate and undergraduate students. 2017. P. 117. DOI: 10.1016/B978-0-12-802151-4.00007-4.
4. Batchelder M., Keller L.S., Sauer M.B. et al. Gerbils // The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. Academic Press, 2012. P. 1131–1155. DOI: 10.1016/B978-0-12-380920-9.00052-3.
5. Bleich E.M., Martin M., Bleich A. et al. The Mongolian gerbil as a model for inflammatory bowel disease // International journal of experimental pathology. 2010. Vol. 91. N. 3. P. 281–287. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00701.x.
6. Гушчин Я.А., Крышень А.А. Апробация модели инфекционного, ассоциированного *Helicobacter pylori*, воспаления желудочно-кишечного тракта у лабораторных песчанок // Лабораторные животные для научных исследований. 2020. №3. С. 57–67. [Gushchin YA.A., Kryshen' A.A. Aprobaciya modeli infekcionnogo, associirovannogo *Helicobacter pylori*, vospaleniya zheludочно-kishechnogo trakta u laboratornyh peschanok // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij. 2020. N. 3. P. 57–67. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/2618723X-2020-03-08.
7. Mestecky J., Kelsall B.L., Strober W. et al. Mucosal immunology. Academic Press, 2015.
8. Zhang W., Ami Y., Suzuki Y. et al. Mongolia gerbils are broadly susceptible to hepatitis E virus // Viruses. 2022. Vol. 14. N. 6. P. 1125. DOI: 10.3390/v14061125.
9. Hayles L.B. Susceptibility of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) to Western equine encephalitis // Canadian Journal of Microbiology. 1972. Vol. 18. N. 6. P. 941–944. DOI: 10.1139/m72-145.
10. Ikegami T., Makino S. The pathogenesis of Rift Valley fever // Viruses. 2011. Vol. 3. N. 5. P. 493–519. DOI: 10.3390/v3050493.
11. Bertorelli R., Adami M., Ongini E. The Mongolian gerbil in experimental epilepsy // The Italian Journal of Neurological Sciences. 1995. Vol. 16. P. 101–106. DOI: 10.1007/BF02229081.
12. Buckmaster P.S. Inherited epilepsy in Mongolian gerbils // Models of seizures and epilepsy. 2006. P. 273–294.
13. Song M., Ahn J.H., Kim H. et al. Chronic high-fat diet-induced obesity in gerbils increases pro-inflammatory cytokines and mTOR activation, and elicits neuronal death in the striatum following brief transient ischemia // Neurochemistry International. 2018. Vol. 121. P. 75–85. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.09.009.
14. Shafrir E., Ziv E., Kalman R. Nutritionally induced diabetes in desert rodents as models of type 2 diabetes: *Acomys cahirinus* (spiny mice) and *Psammomys obesus* (desert gerbil) // ILAR journal. 2006. Vol. 47. N. 3. P. 212–224. DOI: 10.1093/ilar.47.3.212.
15. Hong W., Zhang T., Yan J. et al. Bioinformatics analysis of an animal model of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease with rapid progression // Experimental Biology and Medicine. 2022. Vol. 247. N. 3. P. 263–275. DOI: 10.1177/1535370221105509.
16. Li W., Guan Z., Brisset J.C. et al. A nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis model in gerbil: the dynamic relationship between hepatic lipid metabolism and cirrhosis // International journal of clinical and experimental pathology. 2018. Vol. 11. N. 1. P. 146.
17. Mallek A., Movassat J., Ameddah S. et al. Experimental diabetes induced by streptozotocin in the desert gerbil, *Gerbillus gerbillus*, and the effects of short-term 20-hydroxyecdysone administration // Biomedicine & pharmacotherapy. 2018. Vol. 102. P. 354–361. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.070.
18. Ventura L.L.A., Fortes N.C., Santiago H.C. et al. Gerbils (*Meriones unguiculatus*) as a new experimental model of obesity induced by diet // PeerJ Preprints. 2016. P. e2535v1. DOI: 10.7287/peerj.preprints.2535v1.
19. Mallek A., Movassat J., Ameddah S. et al. Experimental diabetes induced by streptozotocin in the desert gerbil, *Gerbillus gerbillus*, and the effects of short-term 20-hydroxyecdysone administration // Biomedicine & pharmacotherapy. 2018. Vol. 102. P. 354–361. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.070.
20. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. и др. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных 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 referentnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 6: yavanskije makaki // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij. 2022. N. 2. P. 14–25. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/2618723X-2022-02-02.
21. 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.
22. Heatley J.J., Harris M.C. Hamsters and gerbils // Manual of exotic pet practice. WB Saunders, 2009. P. 406–432.
23. Otto-Duessel M., Aguilar M., Moats R. et al. Antioxidant-mediated effects in a gerbil model of iron overload // Acta haematologica. 2007. Vol. 118. N. 4. P. 193–199. DOI: 10.1159/000109879.
24. Atmaca N., Cinar M., Güner B. et al. Evaluation of oxidative stress, hematological and biochemical parameters during *Toxoplasma gondii* infection in gerbils // Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2015. Vol. 62. N. 3. P. 165–170. DOI: 10.1501/Vetfak_0000002675.
25. Li X., Lu J., Wang Y. et al. Establishment and characterization of a newly established diabetic gerbil line // PLoS one. 2016. Vol. 11. N. 7. P. e0159420. DOI: 10.1371/journal.pone.0159420.
26. Shimizu M., Iida K., Yoshida H. et al. Electrophoretic study of lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase isoenzymes of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) // Journal of veterinary medical science. 1996. Vol. 58. N. 5. P. 401–406. DOI: 10.1292/jvms.58.401.

27. Soomro M.H., Shi R., She R. et al. Molecular and structural changes related to hepatitis E virus antigen and its expression in testis inducing apoptosis in Mongolian gerbil model // *Journal of viral hepatitis*. 2017. Vol. 24. N. 8. P. 696–707. DOI: 10.1111/jvh.12690.
28. Wasan K.M., Najafi S., Wong J. et al. Assessing plasma lipid levels, body weight, and hepatic and renal toxicity following chronic oral administration of a water soluble phytosterol compound, FM-VP4, to gerbils // *J. Pharm. Sci.* 2001. Vol. 4. N. 3. P. 228–234.
29. Васютина М.Л., Галагудза М.М., Гушин Я.А. и др. Референтные интервалы. Показатели нормы у лабораторных животных // *Консультант GLP-Planet 2022*. Мнение фармацевтической отрасли. Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ». 2022. С. 72–95. [Vasyutina M.L., Galagudza M.M., Gushchin Ya.A. et al. Referentnye intervaly. Pokazateli normy u laboratornykh zhivotnykh // *Konsul'tant GLP-Planet 2022*. Mnenie farmacevticheskoy otrasli. Sankt-Peterburg: Akcionernoe obshchestvo "Nauchno-proizvodstvennoe ob'edinenie "DOM FARMACII". 2022. P. 72–95. (In Russ.). DOI: 10.57034/978-5-6048955-0-4-s4.
30. McKeon G.P., Nagamine C.M., Felt S.A. Hamsters and Gerbils // *Exotic Animal Laboratory Diagnosis*. 2020. P. 113–128.
31. Fisher P.G. Exotic mammal renal disease: causes and clinical presentation // *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*. 2006. Vol. 9. N. 1. P. 33–67. DOI: 10.1016/j.cvex.2005.10.004.
32. McClure D.E. Clinical pathology and sample collection in the laboratory rodent // *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 1999. Vol. 2. N. 3. P. 565–590. DOI: 10.1016/S1094-9194(17)30111-1.

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>

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>

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

Вклад авторов в написание статьи

М.В. Мирошников — идея разработки темы и обоснование актуальности работы, 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.

Authors contribution

M.V. Miroshnikov — elaboration of the study idea and justification of its relevance, 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.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 20.04.2023

Дата рецензии статьи: 01.06.2023

Дата принятия статьи к публикации: 15.08.2023

Received: 20.04.2023

Reviewed: 01.06.2023

Accepted for publication: 15.08.2023