

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-68-76>

Особенности беспородных крыс и крыс линии Wistar как биомоделей для доклинических исследований

М.И. Трещалин, В.А. Полозкова, С.Г. Язерян, Э.Р. Переверзева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»; Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская, 11

Контакты: Михаил Иванович Трещалин funky@beatween.ru

Введение. При экспериментальном изучении потенциальных лекарственных средств наибольшую прогностическую значимость имеют исследования на животных. Большинство экспериментальных токсикологических работ отечественных авторов выполнено на крысах аутбредных колоний (беспородных – БП и линии Wistar). Вариабельность многочисленных данных литературы, полученных в течение большого временного диапазона, о физиологических показателях крыс БП и Wistar свидетельствует о необходимости их сравнительной характеристики в одном исследовании.

Цель исследования – оценка у крыс БП и линии Wistar основных показателей, используемых при изучении острой и хронической токсичности лекарственных соединений, определение физиологических особенностей животных этих колоний.

Материалы и методы. В эксперименте использованы самки крыс БП и линии Wistar одного возраста. Животных содержали в одинаковых условиях согласно международным этическим нормам. Оценивали состояние, поведение, массу тела, показатели периферической крови, потребление корма, суточный диурез, неврологические реакции, массовые коэффициенты внутренних органов.

Результаты. Установлено, что у крыс Wistar масса тела увеличивается значительно медленнее, ее еженедельный прирост составляет $\approx 4\text{--}5\%$, у БП $\approx 10\%$. У БП крыс достоверно ниже количество эритроцитов и уровень гемоглобина, объем эритроцита больше, а содержание гемоглобина в нем выше. Для крыс линии Wistar продемонстрирован повышенный уровень тревожности в тесте открытого поля и более низкая вариабельность ошибки средней арифметической (m) для показателей количественных лабораторных исследований.

Заключение. Особенности физиологических показателей изученных колоний аутбредных крыс находятся в рамках референсных интервалов. Выбор в пользу крыс БП или Wistar при моделировании доклинических экспериментов зависит от вида и задач исследования. При изучении нейротоксичности лекарственных веществ следует учитывать повышенный уровень тревожности крыс линии Wistar.

Ключевые слова: доклинические исследования, животные модели, аутбредные крысы, крысы линии Wistar, поведенческие реакции

Для цитирования: Трещалин М.И., Полозкова В.А., Язерян С.Г., Переверзева Э.Р. Особенности беспородных крыс и крыс линии Wistar как биомоделей для доклинических исследований. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(4):68–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-68-76>

Features of albino rats and Wistar rats as biomodels for preclinical research

Michael I. Treshchalin, Vasilisa A. Polozkova, Sofiya G. Yazeryan, Eleonora R. Pereverzeva

Gause Institute of New Antibiotics; 11 B. Pirogovskaya St., 119021 Moscow, Russia

Contacts: Michael Ivanovich Treshchalin funky@beatween.ru

Background. In the experimental study of potential medicines, animal studies are of the greatest prognostic importance. Domestic authors performed most of the experimental toxicological work on rats of outbred colonies (mongrel (albino) and Wistar). The variability of numerous literature data obtained over a long time range on the physiological parameters of mongrel rats and Wistar rats indicates the need for their comparative characteristics in one study.

Aim. To evaluate the main indicators for Wistar and albino rats used in assessing the acute and chronic toxicity of pharmaceutical compounds and to determine the physiological characteristics of the animals in these colonies.

Materials and methods. Female albino and Wistar rats of the same age were used in the experiment. The animals were kept in the same conditions according to international ethical standards. The condition, behavior, body weight, peripheral blood parameters, feed intake, daily diuresis, neurological reactions, mass coefficients of internal organs were evaluated.

Results. It was found that in Wistar rats, body weight increases significantly more slowly, its weekly increase is $\approx 4-5\%$, in Albino $\approx 10\%$. The number of red blood cells and hemoglobin levels are significantly lower, the volume of red blood cells is larger, and the hemoglobin content is higher for Albino rats. For Wistar, an increased level of anxiety in the open field test and a lower variability of the arithmetic mean error were demonstrated.

Conclusion. The features of the physiological parameters of the studied colonies of mongrel rats are within the reference intervals. The choice in favor of Albino rats or Wistar rats in modeling preclinical experiments depends on the type and objectives of the study. When studying the neurotoxicity of drugs, the increased anxiety level of Wistar rats should be taken into account.

Keywords: preclinical studies, animal models, albino rats, outbred rats, Wistar rats, behavioral reactions

For citation: Treshchalin M.I., Polozkova V.A., Yazeryan S.G., Pereverzeva E.R. Features of albino rats and Wistar rats as biomodels for preclinical research. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2024; 23(4):68–76. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-68-76>

Введение

Несмотря на активную разработку технологий, направленных на сведение к минимуму исследований на животных, в настоящее время лучшего способа оценки новых фармакологических веществ не существует [1]. Именно исследования на животных имеют наибольшую прогностическую значимость и дают наименьшее количество ошибок при экспериментальном изучении потенциальных лекарственных средств (ЛС).

Одним из самых распространенных видов лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях, являются крысы [2]. Это классическая биологическая модель, реакция которой на действие веществ или факторов во многом подобна эффектам у человека. В немалой мере это связано с тем, что геном крысы имеет до 90 % сходства с геномом человека [3]. К тому же сходство биологических параметров систем, реагирующих на вещество, общность характеристик метаболических процессов, близость чувствительности позволяют экстраполировать на человека данные, полученные в экспериментальных исследованиях на крысах [4]. При этом необходимо учитывать, что у крыс гораздо сильнее, чем у человека, развита система защиты организма от ядов и утилизации токсинов, поэтому лекарства, признанные безопасными в опытах на крысах, нуждаются в дальнейшем тестировании на других видах лабораторных животных.

Экстраполяционные возможности того или иного вида лабораторных животных (биомодели) до сих пор четко не определены, поскольку межвидовые вари-

ции в физиологии, фармакологии, токсикологии, и в частности в фармако- и токсикокинетике, до последнего времени являются описательными. Наиболее полно принципы экстраполяции разработаны в области оценки острой и хронической токсичности.

Основные руководящие документы, которым следуют фармакологи и токсикологи при оценке потенциальных ЛС, указывают на то, что такого рода исследования должны проводиться на здоровых половозрелых животных. Они могут быть как нелинейными, так и линейными. В исследованиях по определению острой и хронической токсичности предпочтительнее использование аутбредных животных, поскольку у линейных животных чувствительность к токсическому действию может быть генотипически зависима. Кроме того, линейные животные очень чувствительны к неблагоприятным факторам окружающей среды, поэтому условия их содержания в период эксперимента несколько сложнее, чем нелинейных животных. Средняя продолжительность жизни линейных животных в большинстве случаев меньше, чем нелинейных, что необходимо учитывать при организации экспериментов с длительным сроком наблюдения [5, 6] (ГОСТ Р 56701–2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств»¹).

В ряде случаев при исследовании хронической токсичности используют тот вид животных, на котором

¹Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств: ГОСТ Р 56701–2015. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200126923?ysclid=m3mzmk0iqv820439800>.

была показана специфическая фармакологическая активность вещества. Это, в частности, относится к биотехнологическим препаратам. Принципы их изучения изложены в стандарте (ГОСТ Р 56699–2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов [ЛП]. Общие рекомендации»²) и применимы к белковым вакцинам, полученным по технологии рекомбинантной ДНК; пептидам, полученным путем химического синтеза; ЛП, полученным из плазмы; эндогенным белкам, выделенным из тканей человека, олигонуклеотидным ЛП. Примеры таких ЛП – цитокины, активаторы плазминогена, рекомбинантные факторы свертывания крови, факторы роста, гибридные белки (химерные белки), ферменты, рецепторы, гормоны и моноклональные антитела. Подходящими видами животных считаются виды, у которых исследуемый препарат (материал) проявляет фармакологическую активность вследствие экспрессии рецептора или эпитопа (для моноклональных антител). Линейные животные используются при исследовании специфической токсичности (иммунотоксичности, алергизирующего действия, репродуктивной токсичности, канцерогенности). При определении токсикологических характеристик фармакологических веществ один из важнейших аспектов – оценка потенциальных нейротоксических эффектов. Для изучения нейротоксичности обычно используют крыс [7].

Наиболее часто доклинические исследования новых лекарств проводят на нелинейных животных закрытых колоний, специально адаптированных под условия хронических и острых экспериментов в сфере токсико-, онко-, гемато- и тератологии, инфекционных заболеваний и др. [5]. Это беспородные крысы (БП) – генетически гетерогенная колония, сохраняющая стабильность генетической структуры, и крысы Wistar – генетически контролируемая закрытая колония аутбредных крыс.

Большинство экспериментальных токсикологических работ отечественных авторов выполнено на крысах БП и линии Wistar. Животные этих колоний отличаются хорошим здоровьем. Они умны, неприхотливы, выносливы, отлично обучаются [8]. Есть исследования, указывающие на различия ряда показателей у крыс БП и Wistar. По сравнению с крысами БП животные колонии Wistar имеют меньшую массу тела, соответственно, меньше масса их внутренних органов. Животные этих колоний различаются по скорости прироста массы тела. Существуют некоторые различия по морфологическому составу периферической крови и количеству гемоглобина [8–10].

Доклиническое исследование нейротоксичности ЛС, которое является обязательным этапом на пути продвижения новых препаратов в клинику, по мнению одних авторов, следует проводить на беспородных животных [7], по мнению других – предпочтительнее использование крыс генетически контролируемой колонии Wistar [11], так как эксперименты на этих животных дают более однородные результаты.

Вариабельность многочисленных данных литературы, полученных в течение большого временного диапазона, о физиологических показателях крыс аутбредных колоний, используемых в токсикологических экспериментах, свидетельствует о необходимости их сравнительной характеристики в одном исследовании.

Целью данного исследования стала оценка у крыс БП и линии Wistar основных показателей, используемых при изучении острой и хронической токсичности лекарственных соединений, определение физиологических особенностей животных этих колоний.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными:

- международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», ЕЭС, Страсбург, 1986 г. [12];
- требований Хельсинкской декларации и Всемирной медицинской ассоциации [13];
- правил Надлежащей лабораторной практики [Национальная программа реализации принципов GLP Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований].

В эксперименте использованы половозрелые самки крыс БП массой тела 140–160 г и самки крыс линии Wistar массой тела 120–140 г одного возраста. Каждая группа насчитывала по 20 особей. Все животные были получены в один день из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и имели ветеринарный сертификат.

Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» при температуре воздуха 18–22°C и относительной влажности 50–65 % в стандартных клетках по 5 крыс в каждой. Мониторинг температуры и влажности осуществлялся с помощью

²Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации: ГОСТ Р 56699–2015. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200126921>.

климатической установки. В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратная смена объема воздуха в час.

Для кормления крыс использовали стандартный промышленный сертифицированный экструдированный корм для грызунов с установленным сроком годности. Рацион питания был рассчитан в соответствии с ветеринарно-санитарными требованиями (ГОСТ 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия»³) по 15 г на одно животное в сутки. Животные получали водопроводную воду (ГОСТ Р 51232–98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля»⁴) *ad libitum* в стандартных автоклавированных питьевых бутылочках со стальными крышками-носиками. До начала исследования в течение 14 дней была проведена оценка состояния здоровья животных при строгом контроле количества съеденного корма и выпитой воды, оценены поведенческие реакции в домашних клетках и масса тела животных.

Исследуемые параметры. В течение эксперимента были оценены следующие показатели: состояние и поведение животных, потребление корма и воды, масса тела, массовые коэффициенты внутренних органов, морфологический состав периферической крови и ряд других гематологических показателей, суточный диурез, неврологические реакции в тесте открытого поля.

Массу тела определяли 1 раз в неделю в течение 6 нед. Для расчета прироста массы тела массу животных, установленную при введении в эксперимент (0-е сутки), принимали за 100 %.

Один раз в неделю в течение 4 нед брали кровь из хвостовой вены и с помощью автоматического гематологического анализатора Abacus Junior Vet (DIATRON, Австрия) определяли количество лейкоцитов (гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов), эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина и величину гематокрита.

Однократно на 32-е сутки эксперимента с помощью метаболитических клеток устанавливали объем выпитой воды и выделенной мочи и массу съеденного за сутки корма. При анализе мочи на приборе LAURA® Smart Analyser (PLIVA-Lachema Diagnostika s. r. o., Чехия) определяли pH, удельный вес, наличие лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, билирубина, уробилиногена, кетонов, белка, нитритов, глюкозы.

Поведенческие реакции оценивали в тесте открытого поля двукратно с промежутком в 30 сут. Крыс

тестировали в установке «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия) при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology, Нидерланды). Поле имело круглую форму, диаметр составлял 96 см, с 15 отверстиями-«норками» диаметром 2 см. Длительность тестирования составляла 5 мин. За 1 ч до начала опыта крыс приносили в экспериментальную комнату для привыкания к обстановке. В автоматическом режиме регистрировали двигательную активность по следующим параметрам: пройденное расстояние (см), средняя скорость (см/с) и время нахождения в центральной и периферической зонах. В полуавтоматическом режиме фиксировали показатели исследовательской активности: количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с отверстиями-«норками».

Для всех изученных показателей была подсчитана средняя арифметическая и стандартная ошибка средней арифметической. Отличия считали достоверными при $p \leq 0,05$ по *t*-критерию Стьюдента. Вариабельность стандартной ошибки средней арифметической рассчитывали путем получения средней арифметической из стандартных ошибок, указывая диапазон между минимальным и максимальным значениями.

Результаты и обсуждение

Масса тела. В течение эксперимента животные подопытных групп прибавляли в массу тела соответственно возрасту (табл. 1, 2). При этом масса тела крыс БП увеличивалась значительно быстрее по сравнению с Wistar. Достоверные различия по массе тела сравниваемых групп сохранялись в течение всего срока наблюдения.

Суточное потребление воды и корма. Анализ мочи: крысы БП потребляли достоверно больше воды за сутки и выделяли больше мочи по сравнению с Wistar (табл. 3). У беспородных животных масса потребленного корма также была выше.

По показателям клинического анализа мочи различий между животными этих 2 колоний не обнаружено. Выявленные особенности потребления воды и корма могут быть связаны с более высокой массой тела крыс БП.

Гематологические показатели. При сравнении показателей общего анализа крови крыс БП и Wistar были выявлены следующие различия (табл. 4).

На всем протяжении наблюдений среднее количество эритроцитов (RBC) и средний уровень гемоглобина (HGB) был достоверно выше у Wistar.

³Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия: ГОСТ 34566–2019. URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/71578/?ysclid=m3mzriwbhn940694353>.

⁴Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля: ГОСТ Р 51232–98. URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/8951?ysclid=m3mzrtwf96d889161455>.

Таблица 1. Масса тела крыс (г) с 1-х по 33-и сутки эксперимента

Table 1. Body weight of rats (g) from days 1 to 33 of the experiment

Группа Group	Сутки опыта Day of experiment						Вариабельность ошибки средней арифметической The variability of the arithmetic mean error)
	1	5	11	18	27	33	
Wistar	126,6 ± 1,2	127,4 ± 1,2	132 ± 1,1	134,8 ± 1,2	138,9 ± 1,3	142 ± 1,5	1,25 (1,1–1,5)
Беспородные крысы Albino rats	158 ± 2,1*	170,5 ± 2,7*	194,6 ± 3,8*	208,7 ± 4,3*	224,3 ± 4,6*	237,2 ± 4,6*	3,68 (2,1–4,6)

Здесь и далее в табл. 3, 4: * $p \leq 0,05$ по сравнению с Wistar.

Hereinafter in Tables 3, 4: * $p \leq 0.05$ compared to Wistar.

Таблица 2. Прирост массы тела крыс (%) с 5-х по 33-и сутки эксперимента

Table 2. Body weight gain of rats (%) from days 5 to 33 of the experiment

Группа Group	Сутки опыта Day of experiment				
	5	11	18	27	33
Wistar	0,6	4,3	6,4	9,7	12,1
Беспородные крысы Albino rats	7,9	23,2	32,1	42,0	50,2

Таблица 3. Суточный диурез (выпито воды/выделено мочи) и потребление корма в течение 1 сут беспородными крысами и крысами Wistar

Table 3. Daily diuresis (water intake/urine excretion) and feed intake for day 1 by Albino rats and Wistar rats

Группа Group	Объем выпитой воды, мл Volume of water consumed, mL	Объем выделенной мочи, мл Volume of excreted urine, mL	Масса потребленного корма, г The weight of the consumed feed, g
Wistar	18,7 ± 1,7	4,8 ± 0,7	15,3 ± 1,2
Беспородные крысы Albino rats	31,8 ± 2,3*	9,55 ± 0,6*	17,9 ± 0,7*

В то же время средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина (MCH) в эритроците были достоверно выше у крыс БП. При оценке среднего количества лейкоцитов (WBC) и клеточных форм лейкоцитарной формулы (LYM, GRA, MID), среднего количества тромбоцитов (PLT) и их объема (MPV), а также гематокрита (HCT) достоверных различий не выявлено.

Стоит отметить, что вариабельность стандартной ошибки средней арифметической у крыс Wistar была значительно меньше для таких показателей, как масса тела и среднее количество лейкоцитов в периферической крови (табл. 5), что увеличивает удельный вес статистической значимости получаемых данных при использовании аутбредных крыс генетически контролируемой закрытой колонии Wistar.

Поведенческие реакции. При анализе двигательной активности крыс в «открытом поле» выявлено, что при 1-м тестировании пройденное расстояние и средняя скорость достоверно ниже у крыс БП по сравнению с Wistar. Однако при повторном тестировании эти параметры оказались достоверно выше у беспородных животных (табл. 6).

При повторном тестировании в обеих группах показатели пройденного расстояния и средней скорости у крыс достоверно ниже по сравнению с 1-м тестированием, что указывает на запоминание животными обстановки «открытого поля».

Показатели числа и длительности контактов с «норками» при 1-м тестировании были достоверно выше у крыс Wistar (табл. 7). По числу стоек, числу и длительности эпизодов груминга исследовательская

Таблица 4. Некоторые гематологические показатели беспородных крыс и крыс Wistar

Table 4. Some hematological parameters of albino rats and Wistar rats

Показатель Parameter	Группа Group	Сутки опыта Day of experiment			
		11	18	26	32
RBC, тыс/мм ³ / thousand/mm ³	Беспородные крысы Albino rats	7,53 ± 0,38	7,91 ± 0,38	8,06 ± 0,08	8,29 ± 0,13
	Wistar	8,89 ± 0,11*	9,56 ± 0,2*	9,42 ± 0,16*	9,58 ± 0,09*
HGB, г/л/g/L	Беспородные крысы Albino rats	148,6 ± 3,08	153,4 ± 5,22	159,2 ± 1,36	158,75 ± 2,64
	Wistar	159,8 ± 1,83*	168,8 ± 2,52*	167,75 ± 0,76*	170,2 ± 1,85*
MCV, фл/fL	Беспородные крысы Albino rats	55,4 ± 1,21*	54,4 ± 0,51*	56,2 ± 0,58*	54 ± 0,82*
	Wistar	49,2 ± 0,2	49,2 ± 0,37	49,5 ± 0,45	49,6 ± 0,24
MCH, пг/pg	Беспородные крысы Albino rats	19,84 ± 0,58*	19,64 ± 0,05*	19,76 ± 0,16*	19,13 ± 0,19*
	Wistar	17,98 ± 0,12	17,66 ± 0,22	17,83 ± 0,22	17,78 ± 0,34

Примечание. RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина.

Note. RBC – erythrocytes, HGB – hemoglobin, MCV – average erythrocyte volume, MCH – average hemoglobin content.

Таблица 5. Вариабельность стандартной ошибки средней арифметической для некоторых гематологических показателей беспородных крыс и крыс Wistar

Table 5. Variability of the standard error of the arithmetic mean for some hematological parameters of Albino rats and Wistar rats

Группа Group	WBC	LYM	HGB	HCT	MCV
Беспородные крысы Albino rats	1,25 (1,11–1,37)	1,08 (0,90–1,15)	3,08 (1,36–5,22)	1,01 (0,25–1,97)	0,78 (0,51–1,21)
Wistar	0,60 (0,27–1,01)	0,56 (0,20–0,98)	2,07 (0,76–3,39)	0,80 (0,53–1,12)	0,33 (0,2–0,45)

Примечание. WBC – лейкоциты, LYM – лимфоциты, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита.

Note. WBC – leukocytes, LYM – lymphocytes, HGB – hemoglobin, HCT – hematocrit, MCV – average erythrocyte volume.

активность была достоверно выше у крыс БП. При повторном тестировании по контакту с «норками» различий между группами не наблюдалось. Однако показатели исследовательской активности животных в обеих группах через 30 сут существенно снизились по сравнению с 1-м тестированием.

Таким образом, активность крыс БП и Wistar на установке «Открытое поле» проявилась по-разному. При 1-м тестировании у Wistar больше пройденное расстояние, средняя скорость и более выражен контакт с «норками», тогда как у крыс БП преобладает исследовательская активность (вертикальные стойки и эпизоды груминга). Эти различия, а также снижение активности Wistar на установке «Открытое поле» при повторном тестировании могут указывать на

большой уровень тревожности крыс этой колонии по сравнению с БП крысами. При комплексном анализе двигательной и исследовательской активности крыс при тесте открытого поля увеличенное по сравнению с беспородными животными пройденное расстояние крыс Wistar можно связать, скорее, с повышенным уровнем беспокойства этих животных в новой обстановке.

Проведенное исследование выявило некоторые особенности физиологических показателей между 2 колониями аутбредных крыс: меньшее количество эритроцитов в периферической крови беспородных животных и их больший объем, сниженный уровень гемоглобина, более высокое содержание гемоглобина в эритроците. Тем не менее в целом все полученные

Таблица 6. Двигательная активность беспородных крыс и крыс Wistar в тесте открытого поля

Table 6. Motor activity of Albino rats and Wistar rats in the open field test

Группа Group	Пройденное расстояние, см Distance traveled, cm	Средняя ско- рость, см/с Average speed, cm/s	Нахождение на периферии Periphery		Нахождение в центре Centre	
			время, с time, s	частота frequency	время, с time, s	частота frequency
Первое тестирование The first test						
Беспородные крысы Albino rats	2333,8 ± 72,7*	7,8 ± 0,2*	292,5 ± 1,5*	3,6 ± 0,5	8,8 ± 1,5	2,4 ± 0,5
Wistar	2562 ± 81,6	8,6 ± 0,3	285,3 ± 3,1	3,8 ± 0,5	15,2 ± 3	3 ± 0,5
30-е сутки после 1-го тестирования 30 days after the 1 st test						
Беспородные крысы Albino rats	1911,9 ± 148,7*,**	6,4 ± 0,5*,**	290 ± 2,1	4,9 ± 0,9*	11,7 ± 1,9*	3,7 ± 0,9*
Wistar	1407,1 ± 147,1**	4,9 ± 0,5**	292,2 ± 2,4**	2,5 ± 0,4**	9,6 ± 2,2	1,6 ± 0,4**

Здесь и далее в табл. 7: * $p \leq 0,05$ по сравнению с Wistar; ** $p \leq 0,05$ по сравнению с 1-м тестированием той же группы.
Hereinafter in Table 7: * $p \leq 0.05$ compared to Wistar; ** $p \leq 0.05$ compared to the 1st test of the same group.

Таблица 7. Исследовательская активность крыс в тесте открытого поля: длительность, число эпизодов груминга, стойек, контактов с «норками»

Table 7. Research activity of rats in the open field test: duration, number of episodes of grooming, hind legs, contacts with “minks”

Группа Group	«Норки» “Minks”		Груминг Grooming		Стойки Hind legs stands	
	длительность, с duration, s	число number	длительность, с duration, s	число number	длительность, с duration, s	число number
Первое тестирование The 1 st test						
Беспородные крысы Albino rats	7,7 ± 1*	11 ± 1*	12,2 ± 2,6*	5,4 ± 0,8*	11,8 ± 0,8	18,7 ± 1,4*
Wistar	24,7 ± 2,3	16,5 ± 1,4	6,3 ± 1,5	2,1 ± 0,3	12 ± 1,2	13,5 ± 1,2
30-е сутки после 1-го тестирования Days 30 after the 1 st test						
Беспородные крысы Albino rats	3,9 ± 0,8**	6 ± 0,7**	11 ± 2,7*	4,1 ± 0,5*	9,2 ± 1,8*	11,4 ± 1,8**
Wistar	3,2 ± 1,1**	5,1 ± 1,3**	4,8 ± 1,4	1,7 ± 0,2	0,9 ± 0,3**	2,4 ± 0,3**

значения для животных обеих колоний не выходят за рамки референсных интервалов, указанных для здоровых животных в справочной литературе [10, 14].

Результаты эксперимента на установке «Открытое поле» подтвердили, что обе биомодели приемлемы для изучения неврологических реакций. Крысы Wistar проявили более высокий уровень тревожности, что согласуется с данными литературы [15]. По-видимому, это следует учитывать при исследовании ЛП, влияющих на ЦНС.

При проведении доклинических токсикологических экспериментов выбор в пользу одной или другой из рассмотренных моделей будет зависеть от поставленных задач. Например, при необходимости быстрого получения большого количества биологического материала, в частности крови при фармакокинетических исследованиях, а также там, где необходимы манипуляции с животными большой массы, такие как получение спинномозговой жидкости, рационально было бы использовать крыс БП. С одной стороны,

использование животных этой колонии более выгодно, поскольку они гораздо дешевле крыс линии Wistar. С другой стороны, в исследованиях на животных колонии Wistar меньшая вариабельность ошибки средней арифметической позволяет уменьшить количество особей в группах в разумных пределах, и при этом не пострадает степень достоверности полученных результатов.

Заключение

Выявленные особенности физиологических показателей между 2 колониями аутбредных крыс (меньшее количество эритроцитов в периферической

крови беспородных животных и их больший объем, сниженный уровень гемоглобина, более высокое содержание гемоглобина в эритроците) находятся в рамках референсных интервалов, установленных в различных исследованиях.

Выбор в пользу одной или другой колонии аутбредных крыс (БП или Wistar) при моделировании доклинических экспериментов зависит от вида исследований и поставленных задач.

Выбор модели для изучения нейротоксичности лекарственных веществ следует производить с учетом повышенной тревожности крыс линии Wistar.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Асташкин Е.И., Ачкасов Е.Е., Афонин К.В. и др. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. Astashkin E.I., Achkasov E.E., Afonin K.V. et al. The guide to laboratory animals and alternative models in biomedical researches. Moscow: Profile-2C, 2010. P. 358. (In Russ.).
2. Kuramoto T., Nakanishi S., Ochiai M. et al. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. PLoS ONE 2012;7(8):e43059. DOI: 10.1371/journal.pone.0043059
3. Коробейникова Е.П., Комарова Е.Ф. Лабораторные животные — биомодели и тест-системы в фундаментальных и доклинических экспериментах в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (НЛП/GLP). Журнал фундаментальной медицины и биологии 2016;1:30–6. Korobeynikova E.P., Komarova E.F. Laboratory animals — biomodels and test systems in fundamental and preclinical experiments according to the Good Laboratory Practice (GLP) standards. Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii = The Journal of Fundamental Medicine and Biology 2016;1:30–6. (In Russ.).
4. Sasseville V.G., Lane J.H., Kadambi V.J. et al. Testing paradigm for prediction of development-limiting barriers and human drug toxicity. Chem Biol Interact 2004;150(1):9–25. DOI: 10.1016/j.cbi.2004.06.009
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией А.Н. Миронова. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Edited by A.N. Mironov. Part one. M.: Grif and K, 2012. 944 p. (In Russ.).
6. Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов (в ред. Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.10.2022 № 143). URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/19kr0202/?ysclid=m3mt2wmcgk882835551> Guidelines for preclinical safety studies for the purpose of conducting clinical trials and registration of medicines (ed. Decisions of the Board of the Eurasian Economic Commission dated 11.10.2022 No. 143. (In Russ.). URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/19kr0202/?ysclid=m3mt2wmcgk882835551>
7. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шекунова Е.В. Методические подходы к оценке нейротоксичности фармакологических веществ. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017;7(2):111–6. Makarova M.N., Makarov V.G., Shekunova E.V. Methodological approaches to the assessment of pharmaceutical substances neurotoxicity. Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017;7(2):111–6. (In Russ.).
8. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса». Медицинская радиология и радиационная безопасность 2018;63(2):15–7. DOI: 10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674 Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Dependence of body weight on age for random-bred albino rat and for eight lines of laboratory rat: synthetic studies of data from experimental works and nurseries in aspect of the relationship with radiosensitivity. Some characteristics of rat species. Meditsinskaya radiologiya y radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2018;63(2):15–7. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac6190e95da25.4215767
9. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Зуева А.А. Вариативность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы. Лабораторные животные для научных исследований 2020;1. DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06 Voitenko N.G., Makarova M.N., Zueva A.A. Variability of blood biochemical parameters and establishing of reference ranges in nonclinical studies. Part 1: rats. Laboratornie zhivotnie dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science. 2020;1. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06
10. Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А. и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Под редакцией В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с. Abrashova T.V., Gushchin Ya.A., Kovaleva M.A. i dr. Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh. Pod redaktsiei V.G. Makarova, M.N. Makarovoi. Sankt-Peterburg: LEMA, 2013. 116 p. (In Russ.).

11. Moser V.C. Functional assays for neurotoxicity testing. *Toxicol Pathol* 2011;39(1):36–45. DOI: 10.1177/0192623310385255
12. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ЕЭС, Страсбург 1986 г. Ланималогия 1993;1:29. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, EEC, Strasbourg 1986. *Lanimalogy* 1993;1:29. (In Russ.).
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–4. DOI:10.1001/jama.2013.281053
14. Волоشان О.А., Горшков Д.А., Петрова О.В. и др. Определение показателей крови лабораторных крыс с формированием регионального протокола для экспериментальных исследований. Астраханский медицинский журнал 2023;18(2):47–54. DOI: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54
- Voloshan O.A., Gorshkov D.A., Petrova O.V. et al. Determination of blood parameters of laboratory rats with the formation of a regional protocol for experimental studies. *Astrakhskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2023;18(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54
15. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Чернышев М.В. и др. Нарушение когнитивных функций у крыс вистар в модели доклинической стадии болезни Паркинсона. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2019;69(3):364–81. DOI: 10.1134/S0044467719030031
- Abdurasulova I.N., Ekimova I.V., Chernyshev M.V. et al. Impairments of cognitive functions in the model of the preclinical stage of Parkinson's disease in Wistar rats. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti I.P. Pavlova = Pavlov Journal of the Higher Nervous System* 2019;69(3):364–81. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0044467719030031

Вклад авторов

М.И. Трещалин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.А. Полозкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

С.Г. Язерян: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Э.Р. Переверзева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Author's contributions

M.I. Treshchalin: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

V.A. Polozkova: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;

S.G. Yazeryan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.R. Pereverzeva: research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of author

М.И. Трещалин / M.I. Treshchalin: <https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

В.А. Полозкова / V.A. Polozkova: <https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

С.Г. Язерян / S.G. Yazeryan: <https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Э.Р. Переверзева / E.R. Pereverzeva: <https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данное исследование было проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Funding. This study was conducted with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе».

Conformity of the principles of bioethics. The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Research and Other Scientific Purposes. The Committee on Biomedical Ethics of the Gause Institute of New Antibiotics approved the protocol of the study.

Статья поступила: 30.05.2024. Принята в печать: 31.10.2024. Опубликовано онлайн: **.**.2024.

Article received: 30.05.2024. Accepted for publication: 31.10.2024. Published online: **.**.2024.