

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ ICR, УЧАСТВОВАВШИХ В КАЧЕСТВЕ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Савченко О.А.¹, Новикова И.И.¹, Плотникова О.В.², Савченко О.А.², Чуенко Н.Ф.¹

¹ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-7871>; e-mail: Savchenko0a1969@mail.ru

Новикова Ирина Игоревна - д.м.н., профессор, директор ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X> e-mail: novikova_ii@niig.su

Плотникова Ольга Владимировна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-3516>; e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>; e-mail: Olgasav1978@mail.ru

Чуенко Наталья Фёдоровна – научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1961-3486>, e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; Savchenko0a1969@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-21-35

Цель исследования – проследить возрастную динамику показателей (30-60-90 суток) у лабораторных мышей линии ICR (массой 45-50 гр., половозрелого возраста – 6 мес.), содержащихся в стандартных комфортных условиях и не подвергавшихся стрессовым воздействиям факторов производственной среды, для установления референсных (референтных) значений биохимических показателей крови.

Материал и методы: При установлении референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) использовались методы теоретического и практического исследования: клинический, биохимический методы исследования, а также формализация, обобщение, сравнение и системный анализ. Объектом исследования являлись лабораторные мыши ICR (CD-1), в количестве 130 особей разного пола, половозрелого возраста 5-5,5 мес., массой 45-50 гр., у которых определялись гематологические и плазменные биохимические эталонные значения в 90-дневной динамики, для установления референсных значений показателей крови в исследованиях по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных условиях.

Результаты и их обсуждение. Данные полученных референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у 6 месячных аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) в возрастной динамики на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента свидетельствуют, о вариативности биохимического состава крови, и

начинающихся с 8 месячного возраста процессах старения (основанных на изменениях биохимических показателей крови и результатах собственного гистологического исследования тканей мыши на 90-е сутки наблюдения. Проведенное исследование позволит глубже понять процессы, приводящие к изменению биологического возраста и развитию преждевременного старения по анализу полученных референсных (референтных) значений биохимического состава крови и других показателей, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни.

Заключение. Полученные данные в ходе 90-дневную наблюдения за возрастной динамикой (6, 7, 8, 9 месяцы жизни мыши) биохимических показателей крови у лабораторных мышей линии "ICR", при сравнении со значительной вариабельностью литературных данных, позволяют рекомендовать их использовать в качестве референсных значений. Дальнейшее изучение возрастной динамики биохимических показателей крови и физиологических процессов, происходящих в организме у лабораторных животных, будет способствовать изучению механизмов, направленных на предупреждение преждевременного старения у рабочего контингента.

Ключевые слова: лабораторные мыши ICR (CD-1); кровь; биохимические показатели; референсные значения; эксперимент, факторы производственной среды

AGE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF LABORATORY MICE OF THE ICR LINE, WHO PARTICIPATED AS A CONTROL GROUP IN STUDIES ON THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS

O.A. Savchenko¹, I.I. Novikova¹, Plotnikova O.V.², O.A. Savchenko², Chuenko N.F.¹

¹Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor

²Omsk State Medical University

Annotation. The aim of the study was to trace the age dynamics of indicators (30-60-90 days) in laboratory mice of the ICR line (weighing 45-50 g, sexually mature age – 6 months), contained in standard comfortable conditions and not subjected to stressful effects of environmental factors, to establish reference (reference) values of biochemical blood parameters.

Material and methods: In determining the reference (reference) values of biochemical blood parameters in outbred (nonlinear) laboratory mice ICR (CD-1), methods of theoretical and practical research were used: clinical, biochemical research methods, as well as formalization, generalization, comparison and system analysis. The object of the study was laboratory mice ICR (CD-1), in the number of 130 individuals of different sexes, mature age 5-5.5 months, weighing 45-50 g., in which hematological and plasma biochemical reference values were determined in 90-day dynamics, to establish reference values of blood parameters in studies of physiological and pathological reactions potentiated by the influence of physical and chemical factors of the production environment under model conditions.

The results and their discussion. The data of the obtained reference values of biochemical blood parameters in 6-month-old outbred (nonlinear) laboratory mice ICR (CD-1) in age dynamics on the 30th, 60th and 90th days of the experiment indicate the variability of the biochemical composition of the blood, and the aging processes starting from the age of 8 months (based on changes in biochemical parameters blood and the results of our own histological examination of mouse tissues on the 90th day of observation).

Conclusion. The data obtained during a 90-day observation of the age dynamics (6, 7, 8, 9 months of mouse life) of biochemical blood parameters in laboratory mice of the "ICR" line, when compared with significant variability in the literature data, allow us to recommend

their use as reference values. The conducted research will allow a deeper understanding of the processes leading to a change in biological age and the development of premature aging by analyzing the obtained reference values of the biochemical composition of blood and other indicators affecting health and life expectancy.

Keywords: laboratory mice ICR (CD1); blood; biochemical parameters; reference values; experiment, factors of the production environment

Введение. Этические и технические проблемы, возникающие при проведении долгосрочных исследований на человеке, делают актуальным использование в качестве экспериментальной модели аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1), которые становятся одним из ведущих объектов (моделей) исследований, находящих широкое применение в современной медицине, токсикологии, фармакологии, ветеринарии, биологии, геронтологии. Качество (здоровье) лабораторных животных во многом определяет результат научного эксперимента [1].

Аутбредные (нелинейные) лабораторные мыши ICR (CD-1) относятся к аутбредным мышам-альбиносам и обладают гетерозиготностью или генетической изменчивостью, что считается их преимуществом. Мыши ICR (CD-1) служат материалом для исследований в области токсикологии онкологии, тератологии, и способствуют в изучении причин старения организма, а также воздействия на организм вакцин и медицинских препаратов, оценки безопасности и эффективности, хирургических операций, исследования ложной беременности. Некоторые их мутации закрепились и стали доминирующими, что применили при выведении инбредных линий. Нелинейных мышей ICR (CD-1), в отличие от линейных, разводят путём скрещивания неродственных особей или методом аутбридинга – скрещивание неродственных особей различных линий, пород или видов, чтобы получить гибридное потомство с более выраженными, чем у родителей, доминантными признаками, при этом рецессивные – не главенствующие, исчезают [2]. Белые мыши широко

используются в лабораторных целях, так как имеют следующие характеристики:

- 1) схожие анатомические и физиологические особенности с человеком, а также успешное секвенирование их генома, позволяющее выполнять моделирование патологий;
- 2) относительно короткий репродуктивный цикл, который обеспечивает доступ к воспроизводству большого количества особей за короткий промежуток времени;
- 3) относительно короткий срок жизни мыши, по сравнению с человеческой жизнью (1 день жизни человека составляет 40 дней жизни мыши), что позволяет моделировать и изучать процессы преждевременного старения. Одним из главных недостатков у мышей является их небольшой размер, что затрудняет выполнение ряда процедур, таких как введение объектов исследования, отбор образцов крови и мочи, некоторые аспекты necropsy [3].

Нормальные величины лабораторных показателей определяют в ходе опытных клинических исследований на основании результатов измерения исследуемого аналита в большой популяции здоровых объектов исследования, специально отобранных и сгруппированных по возрасту, полу или другим биологическим и иным факторам. Полученные данные приводят к среднему значению, учитывая при этом статистически возможные стандартные отклонения его величины. В связи с этим правильнее говорить не о «норме» лабораторного показателя, а о диапазоне, в котором располагаются нормальные (референтные) величины. Поэтому, в настоящее время ставший уже привычным в оценке результатов лабораторного исследования термин «норма» используется реже. Вместо него

говорят о референсных (референтных) значениях и результаты, полученные для конкретного объекта исследования, сравнивают с так называемым референтным интервалом (диапазоном).

В литературе имеется значительное количество данных по определению биохимических показателей крови у мышей, однако их использование в качестве референсных затрудняется, во-первых, тем, что в разных работах использованы линейные животные и разного возраста, во-вторых, тем, что часто приводятся данные по животным, подвергавшимся экспериментальным воздействиям, в-третьих отсутствует возрастная динамика показателей (30-60-90 суток) у отдельно взятой группы аутбредных мышей.

Референтные интервалы – это пределы значений исследуемых показателей, рассчитанные на определенном количестве животных, группируемых по определенным признакам (возраст, пол и т.д.), со стандартизацией некоторых факторов – депривация по воде/еде, определенный вариант способа забора исследуемого биообразца, метод исследования и др. Они представляют диапазон, в котором располагаются нормальные величины. Важным аспектом референтных интервалов является то, что на них влияет множество факторов, таких как генетика, порода, методы содержания и условия окружающей среды.

Референтные интервалы необходимы для сопоставления значений исследуемых животных со значениями, полученными ранее (фоновые показатели здоровья), для определения развивающейся патологии, для аналитического дрейфа (значения изменяются / становятся нестабильными с течением времени), для мониторинга состояния здоровья животных.

Эталонные интервалы включают средние 95 % данных и исключают 5 % результатов клинически здоровых животных – 2,5 % в верхней части и 2,5 % в нижней части.

Гауссово (нормальное) распределение: когда данные нормально распределены, т.е. распределены симметрично относительно среднего значения, контрольный интервал рассчитывается с использованием методов параметрической статистики как среднее значение ± 2 стандартного отклонения (SD), которое охватывает 95% наблюдений здоровых животных:

$X_{\text{ср}} \pm 1,96 \times \text{SD}$ – для нормального распределения.

В большинстве случаев для создания эталонных интервалов из негауссовых данных используют непараметрические статистические методы, в частности процентиля. Верхний процентиль 97,5 и нижний процентиль 2,5 используют в качестве верхнего и нижнего пределов опорного интервала (включает также средние 95% данных, как и данные Гаусса).

Негауссово (ненормальное) распределение: для данных, которые не являются гауссовским (например, перекошены или искривлены), данные могут быть математически преобразованы, например, к логарифмам. Контрольный интервал рассчитывается с использованием процентилей: 2,5-97,5 процентиля (%) – для ненормального распределения [4].

В результате применения методики установления референтных интервалов до 5 % нормальных животных могут иметь значения, выходящие за пределы (на 2,5 % выше и на 2,5% ниже) референтного интервала для данного теста. Когда на одном и том же животном проводят многочисленные тесты, шансы получить один или несколько слегка «ненормальных» результатов на животном, которое на самом деле является нормальным, возрастают ($p = 1 - 0,95^n$). Для 12 тестов $p = 0,46$; для 21 теста $p = 0,66$. Таким образом, если у вас есть панель из 20 тестов, вполне вероятно, что по крайней мере один из них будет аномальным из-за случайности или «нормальности» по сравнению с патологией.

Небольшие отклонения за пределы референтного интервала могут не иметь

клинического значения. Другими словами, клинически здоровые животные могут иметь слегка сниженные или повышенные концентрации исследуемого параметра по сравнению с контрольным интервалом, но на самом деле значения для этого животного являются нормальными.

Значения за пределами референтного интервала могут не являются клинически значимыми, при небольшом отклонении от установленного референтного интервала, или если изменение не сопровождается другими лабораторными результатами или клиническими признаками, которые могли бы быть связаны с конкретным патологическим процессом, т.е. отсутствие доказательств причин изменения, связанных с заболеванием, или если наблюдалась преаналитическая переменная (например, животное было стрессировано при заборе крови, влияла сезонность и половое влечение).

Референтные интервалы устанавливаются каждой лабораторией самостоятельно, т.к. зависят от преаналитического этапа, пробоподготовки, приборов, на которых проводился анализ, реагентов и т.д. По этой причине референтные интервалы могут значительно различаться в разных лабораториях. Когда исследуемый параметр не имеет контрольного интервала, предоставленного лабораторией, необходимо полагаться на литературные данные, если они доступны, в качестве руководства для интерпретации результатов испытаний. Тем не менее, опубликованные «нормальные» значения могут не соответствовать результатам, полученным в лаборатории.

Сдвиг референтных интервалов также может зависеть от: способа/места забора биообразца (хвостовая вена, артерия, сердце), количества заборов крови у одного животного (повышение уровня лейкоцитов), наличия/отсутствия анестезии (напр. пропофол, золетил – снижение АЛТ, АСТ, общего белка у собак и кроликов), способа эвтаназии (ингаляционные

неингаляционные средства, физические методы), условий содержания животных, эмоциональный фон (свет, температура, шум, влажность). Кроме того, нормальные величины для лабораторных животных должны соответствовать следующим современным требованиям:

1. Стандартизированные аналитические методы, на современном оборудовании.
2. Одинаковые методики и единицы измерения.
3. Стандартные условия содержания животных, условия окружающей среды, рацион питания, питьевой рацион.
4. Для сопоставления результатов, полученных в ходе наработки внутри лабораторных стандартов, необходимо использование литературных данных, особенно зарубежных, по отдельным линиям животных обоих полов, и только если контролируются все параметры эксперимента, можно сравнивать данные двух разных лабораторий.

Цель. Проследить возрастную динамику показателей (30-60-90 суток) у лабораторных мышей линии ICR (массой 45-50 гр., половозрелого возраста – 6 мес.), содержащихся в стандартных комфортных условиях и не подвергавшихся стрессовым воздействиям факторов производственной среды, для установления референсных (референтных) значений биохимических показателей крови.

Материал и методы. При установлении референсных (референтных) значений биохимических показателей крови у аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) использовались методы теоретического и практического исследования: клинический, биохимический методы исследования, а также формализация, обобщение, сравнение и системный анализ. Объектом исследования являлись аутбредные (нелинейные) лабораторные мыши ICR (CD-1), в количестве 130 особей разного пола, половозрелого возраста 5-5,5 мес., массой 45-50 гр., у

которых определялись гематологические и плазменные биохимические эталонные значения в 90-дневной динамики, для установления референсных значений показателей крови в исследованиях по изучению физиологических и патологических реакций потенцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды в модельных условиях.

Лабораторные мыши содержались в виварии отдела токсикологии с санитарно-химической лабораторией ФБУН "Новосибирского Научно-исследовательского института гигиены" Роспотребнадзора в стандартных условиях в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 [5]. В период адаптации и последующего 90-дневного наблюдения, животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария (температура воздуха +22...+26°C, относительная влажность 40-75%, 12-часовой световой день). Вода и пища в свободном доступе [5; 6].

Подготовка животных к эксперименту проходила в несколько этапов:

1. Индивидуальное мечение: заполнение карточки (этикетки) на клетке и клеймения лабораторных животных способом прокола ушной раковины ярлыки (бирки), взвешивание и визуальный осмотр.
2. Оценка репродуктивного статуса лабораторных мышей: самцов – по ано-генитальному расстоянию, самок – по содержанию вагинальных мазков. Участвующие в эксперименте животные находились в репродуктивно-активном состоянии.
3. Отбор проб крови (300 мкл из ретро-орбитального синуса) для определения фоновых значений биохимических и гематологических показателей. Пробы крови отбирались пастеровскими пипетками в гепаринизированные пробирки. Отбор проб производился в утренние часы до раздачи корма и уборки помещения. Во избежание влияния стрессующего эффекта процедуры на значения гематологических показателей, её длительность не превышала 2 мин. После

забора кровь от аутбредных мышей немедленно передавалась в специализированные биохимические лаборатории на исследование.

Основной задачей исследователей до начала эксперимента являлось определение методов исследования биологического материала в соответствии с избранным модельным организмом, объемом крови необходимым для определения показателей биохимического состава крови (холестерина общего сыворотки, триглицеридов, глюкозы, общего билирубина, общего белка, ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), азотистых соединений (мочевина, мочевая кислота, креатинин)) и предполагаемая частота забора проб (через 30 суток). Кроме того, не менее важными критериями выбора являлись навыки персонала и имеющееся в наличии лабораторное оборудование. Кроме того, показатели клеточного и биохимического состава крови в организме исследуемых лабораторных мышей подвержены колебаниям, в зависимости от количественных и качественных изменений физиологических процессов в разные дни и периоды суток, биологических ритмов (оказывают непосредственные влияния на колебания индивидуальных показателей крови, которые соответствуют форме и степени реактивности организма каждой мыши). Например, таких как смена периодов сна и бодрствования, физической активности, режима и времени кормления, что затрудняло интерпретацию полученных показателей. Время кормления, так же существенно влияло на содержание в крови липидов, сахара, холестерина и других показателей, поэтому забор крови осуществлялся у всех животных, утром после пробуждения, до основного кормления.

Определение биохимических показателей крови у лабораторных мышей выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора «LABIO 200», производства

Китай (компания Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., LTD), оборудованного блоками: анализа, управления и вывода. Для работы на анализаторе использовали стандартные наборы реактивов производства АО «Вектор-Бест».

Для исследования использовали 300 мкл крови, взятую из ретро-орбитального синуса мыши, которую отбирали пастеровскими пипетками в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали 15 мин. при 3000 об./мин. для получения сыворотки, затем для приготовления плазмы, в пробирку предварительно добавлялся антикоагулянт (гепарин натрия или 2% раствор EDTA). Полученная сыворотка (или плазма) переносилась во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор.

В сыворотке крови у 6 месячных модельных мышей (n=130; 65 самцов и 65 самок) ICR (CD-1) на базе лаборатории клиники ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора определяли активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, концентрацию креатинина, мочевины, глюкозы, триглицеридов, общего билирубина, общего холестерина, общего белка.

Исследования проводились в соответствии с действующими нормативно-методическими, руководящими документами и «Правилами проведения работ с

использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977), международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use animals» [7-9]. Статистический анализ был проведен в программе Statistica 8.0 (StatSoft). Сравнение референсных значений показателей крови и массы тела осуществлялось по критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Полученные показатели гематологического и плазменного биохимического анализа крови у 6 месячных мышей (0 суток – 6 месяцев (фон)), как и в 90-дневной динамике (30-60-90 суток – 7-8-9 месяцев) были распределены симметрично относительно среднего значения (табл. 1), контрольный интервал рассчитывался с использованием методов параметрической статистики, как среднее значение ± 2 стандартного отклонения (SD), которое охватывает 95% наблюдений здоровых животных ($X_{cp} \pm 1,96 \times SD$ – для нормального распределения). Сравнительные характеристики биохимических показателей крови мышей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Биохимические показатели крови 6-месячных мышей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента (7-8-9 месяцев), Ме (QL; QU)

Исследуемые биохимические показатели	Пол	Исследуемые показатели на стадиях и сроках воздействия (N – количество животных на каждой стадии)			
		Фон (6 мес.)	30-е сутки (7 мес.)	60-е сутки (8 мес.)	90-е сутки (9 мес.)
Холестерин общий (CHOL), ммоль/литр	самка	1,56-1,74 (1,65)	1,07-2,54 (1,70)	1,70-1,79 (1,74)	1,57-2,06 (1,85)
	самец	1,14-2,32 (1,76)	1,14-2,54 (1,98)	1,41-2,06 (1,87)	1,17-2,09 (1,76)
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	6,10-8,20 (6,10)	5,35-6,80 (6,18)	5,50-6,28 (5,95)	4,30-7,40 (5,70)
	самец	5,80-8,40 (6,20)	5,40-7,35 (6,10)	5,10-6,78 (5,90)	4,10-6,50 (4,50)
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-1,63 (1,42)	1,98-2,21 (2,08)	1,73-1,62 (1,78)	1,82-2,02 (1,82)
	самец	1,02-1,67 (1,58)	1,90-2,08 (1,98)	1,79-2,01 (1,83)	1,18-1,92 (1,26)
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	218,5-231,0 (226,0)	228,0-319,5 (236,0)	125,0-292,2 (208,6)	290,0-314,0 (293,0)
	самец	218,5-230,5 (226,0)	190,0-292,5 (287,0)	190,2-298,0 (292,5)	243,0-298,0 (267,0)
Общий белок (BELOK), ГР, г/л	самка	53,00-56,00 (53,58)	63,00-64,00 (63,00)	59,00-62,00 (61,00)	50,00-68,00 (50,00)
	самец	52,00-57,00 (53,00)	47,00-52,00 (52,00)	56,00-60,00 (60,00)	48,00-52,00 (49,50)
Креатинин (CREA), мкмоль/л	самка	23,00-31,00 (30,00)	33,00-35,50 (33,00)	33,00-38,00 (35,00)	25,00-36,00 (36,00)
	самец	19,00-29,50 (24,00)	21,00-24,00 (23,00)	23,00-26,00 (23,00)	24,00-27,00 (27,00)
Аланинамино-трансфераза (ALT), АлАт	самка	66,0-89,50 (83,00)	65,00-93,00 (85,00)	70,00-88,75 (75,00)	77,00-108,00 (86,00)
	самец	82,0-87,00 (83,00)	71,00-93,00 (85,00)	61,00-88,70 (71,00)	72,00-90,00 (85,00)
Аспартатамино-трансфераза (AST), АсА	самка	147,5-181,5 (167,0)	131,0-188,0 (152,0)	121,0-188,0 (151,5)	141,0-162,0 (141,0)
	самец	160,5-189,0 (178,0)	165,0-175,5 (169,0)	122,2-208,5 (175,0)	127,0-162,0 (148,00)
Общий билирубин (BIL-T), мкмоль/л	самка	3,50-4,50 (4,00)	4,00-4,50 (4,00)	4,00-5,50 (4,00)	4,00-5,00 (4,00)
	самец	5,00-5,00 (5,00)	3,00-5,00 (4,00)	4,00-5,00 (5,00)	5,00-6,00 (5,00)
Мочевина (UA), ммоль/л	самка	4,05-7,10 (4,80)	3,40-6,70 (5,20)	4,90-6,20 (5,20)	5,20-8,80 (6,20)
	самец	4,85-7,10 (5,70)	4,00-7,20 (5,70)	4,45-7,15 (5,15)	4,40-8,10 (5,70)

Примечание. Количество животных: фон (65 самок и 65 самцов); 30-е сутки (15 самок и 15 самцов); 60-е сутки (10 самок и 10 самцов); 90-е сутки (5 самок и 5 самцов)

Таблица 2. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови мышцей из группы фонового контроля и в динамике на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента, Ме (QL; QU)

Параметры	Исследуемые показатели на стадиях воздействия (N – количество животных на каждой стадии)									
	Пол	30-е сутки			60-е сутки			90-е сутки		
		К 6 мес.	Ф, K ₃₀ , 7 мес.	p*	К 6 мес.	Ф, K ₆₀ , 8 мес.	p*	К 6 мес.	Ф, K ₉₀ , 9 мес.	p*
Холестерин общий CHOL, ммоль/литр	самка	1,56-1,74 (1,65)	1,07-2,5 (1,70)	0,85	1,56- 1,74 (1,6)	1,70- 1,79 (1,74)	0,41	1,56-1,74 (1,65)	1,57- 2,06 (1,85)	0,35
	самец	1,14-2,32 (1,76)	1,14- 2,54 (1,98)	0,95	1,14- 2,32 (1,76)	1,41- 2,06 (1,87)	0,85	1,14-2,32 (1,76)	1,17-2,09 (1,76)	0,75
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	6,10-8,20 (6,10)	5,35- 6,80 (6,18)	0,06	6,10- 8,20 (6,10)	5,50- 6,28 (5,95)	0,06	6,10-8,20 (6,10)	4,30- 7,40 (5,70)	0,09
	самец	5,80- 8,40 (6,20)	5,40- 7,35 (6,10)	0,11	5,80- 8,40 (6,20)	5,10- 6,78 (5,90)	0,45	5,80- 8,40 (6,20)	4,10-6,50 (4,50)	0,18
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-1,63 (1,42)	1,98- 2,21 (2,08)	0,00*	1,18- 1,63 (1,42)	1,62- 1,78 (1,73)	0,04*	1,18-1,63 (1,42)	1,82-2,02 (1,82)	0,12
	самец	1,02-1,67 (1,58)	1,90- 2,08 (1,98)	0,00*	1,02- 1,67 (1,58)	1,79- 2,01 (1,83)	0,00*	1,02-1,67 (1,58)	1,18-1,92 (1,26)	0,91
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	218,5- 231,0 (226,0)	228,0- 319,5 (236,0)	0,007*	218,5- 231,0 (226,0)	125,0- 292,2 (220,0)	1,00	218,5- 231,0 (226,0)	290,0- 314,0 (293,0)	0,009*
	самец	218,5- 230,5 (226,0)	190,0- 292,5 (287,0)	0,35	218,5- 230,5 (226,0)	190,2- 298,0 (292,5)	0,45	218,5- 230,5 (226,0)	243,0- 298,0 (267,0)	0,12
Общий белок (BELOK), г/л	самка	53,00- 56,00 (53,58)	63,00- 64,00 (63,00)	0,00*	53,00- 56,00 (53,58)	59,00- 62,00 (61,00)	0,003*	53,00- 56,00 (53,58)	50,00- 68,00 (50,00)	0,92
	самец	52,00- 57,00 (53,00)	47,00- 52,00 (52,00)	0,01*	52,00- 57,00 (53,00)	56,00- 60,00 (60,00)	0,05*	52,00- 57,00 (53,00)	48,00- 52,00 (49,50)	0,21

(CREA), мкмоль/л	самка	23,00– 31,00 (30,00)	33,00– 35,50 (33,00)	0,00*	23,00– 31,00 (30,00)	33,00– 38,00 (35,00)	0,00*	23,00– 31,00 (30,00)	25,00– 36,00 (36,00)	0,08
	самец	19,00– 29,50 (24,00)	21,00– 24,00 (23,00)	0,48	19,00– 29,50 (24,00)	23,00– 26,00 (23,00)	0,23	19,00– 29,50 (24,00)	24,00– 27,00 (27,00)	0,18
Аланинамино- трансфераза (ALT), АЛат	самка	66,0– 89,50 (83,00)	65,00– 93,00 (85,00)	0,66	66,0– 89,50 (83,00)	70,00– 88,75 (75,00)	0,57	66,0– 89,50 (83,00)	77,00– 108,00 (86,00)	0,047*
	самец	82,0– 87,00 (83,00)	71,00– 93,00 (85,00)	0,65	82,0– 87,00 (83,00)	61,00– 88,70 (71,00)	0,45	82,0– 87,00 (83,00)	72,00– 90,00 (85,00)	0,35
Аспартатамино- трансфераза (AST), АСТ, АсАт	самка	147,5– 181,5 (167,0)	131,0– 188,0 (152,0)	0,42	147,5– 181,5 (167,0)	121,0– 188,0 (151,5)	0,36	147,5– 181,5 (167,0)	141,0– 162,0 (141,0)	0,35
	самец	160,5– 189,0 (178,0)	165,0– 175,5 (169,0)	0,32	160,5– 189,0 (178,0)	122,2– 208,5 (175,0)	0,88	160,5– 189,0 (178,0)	127,0– 162,0 (148,0)	0,047*
Общий билирубин (BIL- T), мкмоль/л	самка	3,50–4,50 (4,00)	4,00– 4,50 (4,00)	0,36	3,50– 4,50 (4,00)	4,00– 5,50 (4,00)	0,26	3,50–4,50 (4,00)	4,00– 5,00 (4,00)	0,60
	самец	5,00– 5,00 (5,00)	3,00– 5,00 (4,00)	0,006*	5,00– 5,00 (5,00)	4,00– 5,00 (5,00)	0,36	5,00– 5,00 (5,00)	5,00– 6,00 (5,00)	0,18
Мочевина (UA), ммоль/л	самка	4,05–7,10 (4,80)	3,40– 6,70 (5,20)	0,49	4,05– 7,10 (4,80)	4,90– 6,20 (5,20)	0,57	4,05–7,10 (4,80)	5,20– 8,80 (6,20)	0,40
	самец	4,85–7,10 (5,70)	4,00– 7,20 (5,70)	0,76	4,85– 7,10 (5,70)	4,45– 7,15 (5,15)	0,49	4,85–7,10 (5,70)	4,40– 8,10 (5,70)	0,35

Примечание. Количество животных: фон (65 самок и 65 самцов); 30-е сутки (15 самок и 15 самцов); 60-е сутки (10 самок и 10 самцов); 90-е сутки (5 самок и 5 самцов); * – сравнение двух групп переменных по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

В контрольной группе статистически значимых изменений уровней холестерина в динамике на 30-е сутки (у самок 1,70 (1,07; 2,54) и самцов 1,98 (1,14; 2,54)), 60-е сутки (у самок 1,74 (1,70; 1,79)

и самцов 1,87 (1,41; 2,06)), и 90-е сутки (у самок 1,85 (1,57; 2,06) и самцов 1,76 (1,17; 2,09)) эксперимента, по сравнению с фоновыми значениями (у самок 1,65 (1,56; 1,74) и самцов 1,76 (1,14; 2,32)) не зарегистрировано ($p \geq 0,05$). Показатели

глюкозы имели однонаправленную тенденцию к снижению, но без статистически значимых изменений в контрольной группе ($p \geq 0,05$), на 30-е сутки (у самок 6,18 (5,35; 6,80) и самцов 6,10 (5,40; 7,35)), 60-е сутки (у самок 15,95 (5,50; 6,28) и самцов 5,90 (5,10; 6,78)), и 90-е сутки (у самок 5,70 (4,30; 7,40) и самцов 14,50 (4,10; 6,50)) эксперимента, по сравнению с фоновыми значениями (у самок 6,10 (6,10; 8,20) и самцов 6,20 (5,80; 8,40)). Уровень триглицеридов крови у самок имел статистически достоверную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$), на 30-е сутки 2,08 (1,98; 2,21) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,00$), и на 60-е сутки 1,73 (1,62; 1,78) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,04$), на 90-е сутки различия были статистически недостоверны 1,82 (1,82; 2,02) по сравнению с фоновыми значениями 1,42 (1,18; 1,63) ($p=0,12$), у самцов данный показатель так же находился выше референсных значений с незначительной волнообразной активностью на 30-е сутки 1,98 (1,90; 2,08) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,00$), и на 60-е сутки 1,83 (1,79; 2,01) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,00$), на 90-е сутки различия были статистически недостоверны 1,26 (1,18; 1,92) по сравнению с фоновыми значениями 1,58 (1,02; 1,67) ($p=0,91$). Уровень мочевой кислоты у самок имел достоверную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$) на 30-е сутки 236,0 (228,0; 319,5) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=0,007$), на 60-е сутки 220,0 (125,0; 292,2) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=1,00$) разница в показателях была недостоверна, и на 90-е сутки различия в показателях между группами были статистически достоверны 293,0 (290,0; 314,0) по сравнению с фоновыми значениями 226,0 (218,5; 231,0) ($p=0,009$), у самцов данный показатель имел статистически недостоверную тенденцию к увеличению,

сопровождаящуюся незначительной колебательной активностью ($p \geq 0,05$). Общий белок имел волнообразную колебательную активность к увеличению ($p \leq 0,05$) у самок на 30-е сутки 63,00 (63,00; 64,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,00$), и 60-е сутки 61,00 (59,00; 62,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,003$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 50,00 (50,00; 68,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,92$), у самцов наблюдалась аналогичная тенденция к увеличению на 30-е сутки 52,00 (47,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,01$), и 60-е сутки 60,00 (56,00; 60,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,05$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 49,50 (48,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,21$). Уровень креатинина крови имел достоверную однонаправленную тенденцию к увеличению ($p \leq 0,05$) у самок на 30-е сутки 33,00 (33,00; 35,50) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,00$), и 60-е сутки 35,00 (33,00 38,00) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,003$), и статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки 36,00 (25,00; 36,00) по сравнению с фоновыми значениями 30,00 (23,00; 31,00) ($p=0,08$), у самцов наблюдалась аналогичная тенденция к увеличению на 30-е сутки 52,00 (47,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,58 (53,00; 56,00) ($p=0,01$), и 60-е сутки 60,00 (56,00; 60,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,05$), и статистически недостоверную тенденцию к снижению на 90-е сутки 49,50 (48,00; 52,00) по сравнению с фоновыми значениями 53,00 (52,00; 57,00) ($p=0,21$).

АЛАТ имел тенденцию к повышению на 90-е сутки у самок 86,00 (77,00; 108,00) по сравнению с фоновыми значениями 83,00 (66,0; 89,50) ($p=0,047$), у самцов мышей к 90-м суткам опыта наблюдалась однонаправленная, но статистически недостоверная тенденция к повышению АЛАТ крови 85,00 (72,00; 90,00) по сравнению с фоновыми значениями 83,00 (82,0; 87,00) ($p=0,35$).

АСАТ на 90-е сутки у самцов наблюдалась тенденция к снижению ($p \leq 0,05$), 148,00 (127,0; 162,0) по сравнению с фоновыми значениями 178,0 (160,5; 189,0) ($p=0,047$), у самок на 90-е сутки наблюдалась однонаправленная, но статистически недостоверная тенденция к снижению 141,0 (141,0; 162,0) по сравнению с фоновыми значениями 167,0 (147,5; 181,5) ($p=0,35$).

Общий билирубин имел однонаправленную, но статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки у самок 4,00 (4,00; 5,00) по сравнению с фоновыми значениями 4,00 (3,50; 4,50) ($p=0,60$), у самцов мышей наблюдалась к 90-м суткам схожая статистически недостоверная тенденция к увеличению общего билирубина крови

5,00 (5,00; 6,00) по сравнению с фоновыми значениями 5,00 (5,00; 5,00) ($p=0,18$).

Уровень мочевины имел однонаправленную, но статистически недостоверную тенденцию к увеличению на 90-е сутки у самок 4,00 (4,00; 5,00) по сравнению с фоновыми значениями 4,00 (3,50; 4,50) ($p=0,60$), у самцов мышей наблюдалась к 90-м суткам схожая статистически недостоверная тенденция к увеличению общего билирубина крови 5,00 (5,00; 6,00) по сравнению с фоновыми значениями 5,00 (5,00; 5,00) ($p=0,18$).

При анализе данных литературы, направленных на изучение биохимических показателей мышей (табл. 3), и сопоставление их с полученными значениями настоящего исследования показало, что рассчитанные диапазоны референсных интервалов сопоставимы с аналогичными, указанными в литературе, но присутствуют и расхождения.

Таблица 3. Референсные значения биохимических показателей крови (мышь), полученных в ходе 90-дневного исследования и данным указанным в литературе, Me (QL; QU)

Исследуемые биохимические показатели	Пол	Референсные значения биохимических показателей крови (мышь 6-9 мес.), полученные в ходе 90-дневного исследования, и данным, указанным в литературе			
		Результаты 90-дневного исследования		Результаты, полученные другими авторами	
		с учетом пола	без учета пола	с учетом пола	без учета пола
Холестерин сыворотки (CHOL), ммоль/литр	самка	1,07-2,54 (1,74) ^b	1,07-2,54 (1,79) ^a	1,5-3,7 (2,6) [4] ^f	нет данных
	самец	1,14-2,54 (1,84) ^b		1,6-2,8 (2,2) [4] ^f	
Глюкоза (GLUC), ммоль/литр	самка	4,30-8,20 (5,98) ^b	4,10-8,40 (5,83) ^a	5,5-12,0 (8,6) [4] ^f	нет данных
	самец	4,10-8,40 (5,68) ^b		6,1-11,0 (8,6) [4] ^f	
Триглицериды (Trig), ммоль/л	самка	1,18-2,21 (1,78) ^b	1,02-2,21 (1,72) ^a	0,64-1,92 (1,28) [4] ^f	0,9 ± 0,1 [10] ^d
	самец	1,02-2,08 (1,66) ^b		0,35-1,7 (1,1) [4] ^f	
Мочевая кислота (UREA), мкмоль/л	самка	125,0-319,5 (243,75) ^b	125,0-319,5 (255,94) ^a	нет данных	238,28 ± 20,97 [11] ^d
	самец	190,0-298,0 (268,13) ^b		нет данных	
Общий белок (BELOK), TP, г/л	самка	50,00-68,00 (56,90) ^b	47,00-68,00 (55,27) ^a	49,0-72,0 (60) [4] ^f ; 53,0-60,0 [12] ^e	63,3 ± 6,1 [10] ^d

	самец	47,00-60,00 (53,63) ^b		50-74 (62) [4] ^f ; 50,0-63,0 [12] ^c	
Креатинин (CREA), мкмоль/л	самка	23,00-38,00 (33,50) ^b	19,00-38,00 (28,88) ^a	26-67 (41) [4] ^f ; 30-40 [11] ^c	54,00 ± 5,60 [10] ^d ; 58 [14] ^c
	самец	19,00-29,50 (24,25) ^b		27-75 (48) [4] ^f ; 95 ± 40 [13] ^c	
Аланинамино- трансфераза (ALT), АЛТ, АлАт	самка	65,0-108,00 (82,25) ^b	61,0-108,00 (81,63) ^a	22-84 (44) [4] ^f	52,8 ± 5,1 [10] ^d
	самец	61,0-93,00 (81,00) ^b		26-89 (48) [4] ^f	
Аспартатамино- трансфераза (AST), АСТ, АсА	самка	121,0-188,0 (152,88) ^b	121,0-208,5 (160,19) ^a	73-146 (109) [4] ^f	112,9 ± 11,6 [10] ^d
	самец	122,2-208,5 (167,5) ^b		59-140 (99) [4] ^f	
Общий билирубин (BIL-T), мкмоль/л	самка	3,50-5,50 (4,00) ^b	3,00-6,00 (4,38) ^a	0,86-3,3 (1,7) [4] ^f ; 8,6 ± 6,0 [13] ^c ; 2,7-4,6 [12] ^c	3,7 ± 0,3 [10] ^d
	самец	3,00-6,00 (4,75) ^b		0,86-3,14 (2,09) [4] ^f ; 6,8 ± 3,4 [13] ^c ; 2,7-5,3 [12] ^c	
Мочевина (UA), ммоль/л	самка	3,40-8,80 (5,35) ^b	3,40-8,80 (5,45) ^a	3,7-9,2 (6,4) [4] ^f ; 6,2 ± 2,7 [13] ^c	5,4 ± 0,6 [10] ^d
	самец	4,00-8,10 (5,56) ^b		3,9-8,3 (6,1) [4] ^f ; 6,3 ± 3,4 [13] ^c	

Примечание. Количество животных, использовавшихся в данном (90-дневном) исследовании: ^a – *n* (фон) = 65; ^b – *n* (30 суток) = 15. Количество животных, использовавшихся в исследованиях другими авторами: ^c – *n* = 30; ^d – *n* = 60; ^e – *n* = 90; ^f – *n* = 100.

Обсуждение. Данные биохимических анализов крови у 6 месячных аутбредных (нелинейных) лабораторных мышей ICR (CD-1) в возрастной динамики на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента [15] свидетельствуют, о вариативности биохимического состава крови, и начинающихся с 8 месячного возраста процессах старения (основанных на изменениях биохимических показателей крови и результатах собственного гистологического исследования тканей мышцы на 90-е сутки наблюдения в группе контроля (миокард – о развивающихся сосудистых нарушениях: неравномерное кровенаполнение, эритроцитарные тромбы в сосудах; легкие и почки – о развивающихся воспалительных изменениях: в легких – неравномерное кровенаполнение, участки ателектазов, гиалиноз стенок сосудов, бронхиолы

спазмированы, слизистая гофрирована, в просвете некоторых из них единичные лимфоциты и лейкоциты. Межальвеолярные перегородки утолщены на отдельных участках с лимфолейкоцитарной инфильтрацией, в почках – неравномерное кровенаполнение, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы с очаговой периваскулярной инфильтрацией; печень – о развивающейся дистрофии гепатоцитов: неравномерное кровенаполнение, полнокровие центральных вен и синусоидов, расширение центральных вен; селезенка – о развивающихся гиперпластических процессах: неравномерное кровенаполнение, умеренная гиперплазия лимфоидной ткани) по сравнению с фоновыми биохимическими и гистологическими данными.

О нарушениях функции печени и почек может свидетельствовать повышение в крови триглицеридов крови у самок в связи с малоподвижным образом жизни, стрессом (длительное отсутствие полового партнера), появлении в сосудах холестериновых бляшек, нахождении в пременопаузе, менопаузе, у самцов с малоподвижным образом жизни, стрессом (длительное отсутствие полового партнера), атеросклерозом сосудов; снижение общего белка у самцов на 30-е сутки, с прослеживающейся недоверенной тенденцией к снижению на 90-е сутки эксперимента, повышение уровня креатинина у самок вследствие потери массы, ускоренного выделения его почками на 60 и 90-е сутки эксперимента, у самцов данная тенденция также прослеживается, но она статистически недоверенна вследствие его нормального выведения почками, повышение АЛАТ у самок (совместно с повышением триглицеридов крови о признаках жирового гепатоза и цирроза печени), снижение уровня АСТ у самцов на 90-е сутки, и статистически недоверенной однонаправленной тенденцией к снижению у самок (о нарушениях функции почек, развитии цирротических изменениях в печени), повышение в крови уровня мочевины в крови у самок (о нарушениях функции почек, развитии почечной и сердечной недостаточности), у самцов наблюдалась однонаправленная тенденция, повышение в крови общего белка у самок на 30 и 60-е сутки, что может быть также связано с потерей жидкости вследствие менструации, у самцов уровень общего белка повышался на 60-е сутки и имел статистически недоверенную тенденцию к снижению на 90-е сутки, тенденция к увеличению

холестерина у самок к 90-м суткам (о нарушении липидного обмена и склонности к развитию атеросклероза), повышение креатинина у самок (и однонаправленное повышение у самцов о нарушении функции почек, острых или хронических повреждениях почек), тенденция к повышению мочевины у самок (с однонаправленным действием у самцов) на фоне 90-дневного наблюдения за животными группы контроля, может свидетельствовать об развитии признаков старения (упадке сил, быстрой утомляемости, гиподинамии, анемии, выпадении шерсти).

Заключение. Полученные данные в ходе 90-дневного наблюдения за возрастной динамикой (6, 7, 8, 9 месяцы жизни мыши) биохимических показателей крови у лабораторных мышей линии "ICR", при сравнении со значительной вариабельностью литературных данных, позволяют рекомендовать их использовать в качестве референсных значений. Проведенное исследование позволит глубже понять процессы, приводящие к изменению биологического возраста и развитию преждевременного старения по анализу полученных референсных (референтных) значений биохимического состава крови и других показателей, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни. Статья может представлять интерес для практических специалистов в области гигиены, геронтологии, физиологии, ветеринарии, а также научных работников и обучающихся вузов, контактирующих с лабораторными животными, как объектами научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с.
2. Лопатина М.В., Петрицкая Е.Н., Ивлиева А.Л. Динамика массы тела лабораторных мышей в

- зависимости от типа корма и режима кормления // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 2. С. 8. DOI: 10.29296/2618723x-2019-02-08.
3. Gad S.C. Chapter 2. Rodents model for toxicity testing and biomarkers // Biomarkers in toxicology. Academic Press, 2017. P. 7–69. DOI: 10.1016/b978-0-12-404630-6.00002-6.

4. 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. DOI: 10.29296/2618723x-2021-03-08.
5. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ, 2016. 10 с.
6. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ Министерства здравоохранения СССР от 10.03.1966 №163 [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/471810579> (дата обращения 11.10.2023)
7. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных форм: приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 №755 [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/456016716>. (дата обращения 11.10.2023)
8. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа // Лабораторная служба. 2013. №2. С. 19–63.
9. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th edition. Washington: National Academies Press, 2011. 246 p.
10. Аледо М.М., Калганов С.А. Биохимические показатели крови мышей при введении в рацион ГМ-кукурузы // В мире научных открытий: мат-лы III междунар. студ. науч. конф. (22-23 мая 2019). Т. V. В 2-х ч., ч. 1. Ульяновск: УлГАУ, 2019. С. 74–76.
11. Pan J., Zhang C., Shi M., Guo F., Liu J., Li L., Ren Q., Tao S., Tang M., Ye H., Ma L., Fu P. Ethanol extract of *Liriodendron chinense* (Hemsl.) Sarg barks attenuates hyperuricemic nephropathy by inhibiting renal fibrosis and inflammation in mice // Journal of Ethnopharmacology. 2021. Vol. 264. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113278.
12. Serfilippi L.M., Pallman D.R., Russell B. Serum clinical chemistry and hematology reference values in outbred stocks of albino mice from three commonly used vendors and two inbred strains of albino mice // Contemporary Topics in Laboratory Animal Science 2003. Vol. 42, № 3. P. 46–52.
13. Quimby F.W., Luong R.H. Clinical chemistry of the laboratory mouse // The mouse in biomedical research. Vol. 1. History, wild mice, and genetics / ed. by J.G. Fox, S. Barthold, M. Davisson, C.E. Newcomer, F.W. Quimby, A. Smith. Elsevier, 2007. P. 171–216. DOI: 10.1016/b978-012369454-6/50060-1.
14. Titlow W.B., Lee C.-H., Ryou C. Characterization of toxicological properties of L-lysine polymers in CD-1 mice // Journal of Microbiology and Biotechnology. 2013. Vol. 23. № 7. P. 1015–1022. DOI: 10.4014/jmb.1302.02055.
15. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620156 Российская Федерация. Характеристика физиологических и патологических реакций, потенцируемых воздействием физических (шум, вибрация) и химических факторов (ксилол, толуол, бензин, ацетон) производственной среды, в модельных условиях на лабораторных животных: №2023625110: заявл. 18.12.2023: опубл. 12.01.2024 / И.И. Новикова, О.А. Савченко, Н.Ф. Чуенко [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – EDN GTPFUM.