



АО "НПО "ДОМ ФАРМАЦИИ"

# Установление референтных интервалов биохимических и гематологических показателей некоторых лабораторных животных в доклинических исследованиях

---

Мирошников М.В.

Руководитель отдела лабораторной диагностики

Ленинградская обл., 2022

# Референтные интервалы

---

- Также называемые **нормальными диапазонами** или **референтными диапазонами**
- В доклинических исследованиях это интервалы, рассчитанные для группы или популяции животных определенного вида для определенного теста
- Данные интервалы **используются для выявления аномалий/отклонений от нормы** определенного типа животных



**Гематологические и биохимические референтные интервалы играют фундаментальную роль для оценки состояния здоровья, физиологических изменений, диагностики заболеваний и принятия решений о лечении животных.**

# В широком смысле

**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

Таблица. Литературные данные референтных значений биохимических показателей крови, игрунки

Биохимический показатель	Самцы	Самки	Оба пола
Креатинин, мкмоль/л	35-80[1] <sup>n=13</sup> < 98 [2] <sup>n=116</sup> 26-71[5] <sup>n=7</sup> < 97[6] <sup>n=x</sup>	44-88[1] <sup>n=16</sup> 35-53[5] <sup>n=8</sup> < 80[6] <sup>n=x</sup>	35-88[1] <sup>n=21</sup> < 98 [2] <sup>n=116</sup> 14-48[4] <sup>n=52</sup>
Мочевина, ммоль/л	2,1- 15,0[1] <sup>n=12</sup> 3,7-20[2] <sup>n=60</sup> 2,2-15[5] <sup>n=8</sup> 3,9-15[6] <sup>n=x</sup>	3,2- 21[1] <sup>n=15</sup> 4,6-15[2] <sup>n=60</sup> 5-12[6] <sup>n=x</sup>	3,2-19[1] <sup>n=21</sup> 3,7-20[2] <sup>n=120</sup> 3,4-19[4] <sup>n=52</sup>
АСТ, Ед/л	118-386[1] <sup>n=13</sup> 76-292[6] <sup>n=x</sup>	93-188[1] <sup>n=16</sup> 70-279[6] <sup>n=x</sup>	93-246[1] <sup>n=21</sup> 36-121[3] <sup>n=4</sup> 51-316[4] <sup>n=46</sup>
АЛТ, Ед/л	3-24[1] <sup>n=11</sup> 14-99[6] <sup>n=x</sup>	3-24[1] <sup>n=15</sup> 17-104[6] <sup>n=x</sup>	3-24[1] <sup>n=18</sup> < 20[3] <sup>n=4</sup> 0,79-45[4] <sup>n=40</sup>
ЩФ, Ед/л	6,6- 90[2] <sup>n=96</sup> 22-158[6] <sup>n=x</sup>	13-104[2] <sup>n=78</sup> 23-88[6] <sup>n=x</sup>	6,6-104[2] <sup>n=174</sup> 44-426[4] <sup>n=52</sup>
ХС, ммоль/л	2,0-4,0[1] <sup>n=13</sup> 2,5-4,9[5] <sup>n=8</sup>	1,8-3,8[1] <sup>n=16</sup> 2,4-5,2[5] <sup>n=7</sup>	1,8-3,8[1] <sup>n=21</sup> 1,6-6,4[2] <sup>n=120</sup>
ТГ, ммоль/л	0,9-4,0[1] <sup>n=13</sup> 0,5-2,7[2] <sup>n=59</sup>	0,5-2,2[1] <sup>n=15</sup> 0,8-3,0[2] <sup>n=60</sup>	0,5-3,8[1] <sup>n=21</sup> 0,5-3,0[2] <sup>n=119</sup>
Общий белок, г/л	49-158[2] <sup>n=93</sup> 49-107[6] <sup>n=x</sup>	66-185[2] <sup>n=75</sup> 43-76[6] <sup>n=x</sup>	49-185[2] <sup>n=120</sup> 41-75[4] <sup>n=52</sup> 64-84[5] <sup>n=24</sup>

Пример  
нормальных  
диапазонов  
биохимических  
показателей  
игрунок  
обыкновенных в  
разных научных  
центрах

**Отклонение от референтной величины – это не обязательно патология**

# Референтные интервалы необходимы для:

---

Сопоставления значений исследуемых животных со значениями, полученными ранее (здоровье – это относительное состояние, не имеющее универсального определения):

✓ существует ли патология?

---

✓ аналитический дрейф (значения изменяются/становятся нестабильными с течением времени)

---

✓ мониторинг здоровья животных



# Другие варианты применения референтных интервалов

---

- Контроль результативности моделей на животных, используемых в доклинических исследованиях (моделирование различных патологических состояний)



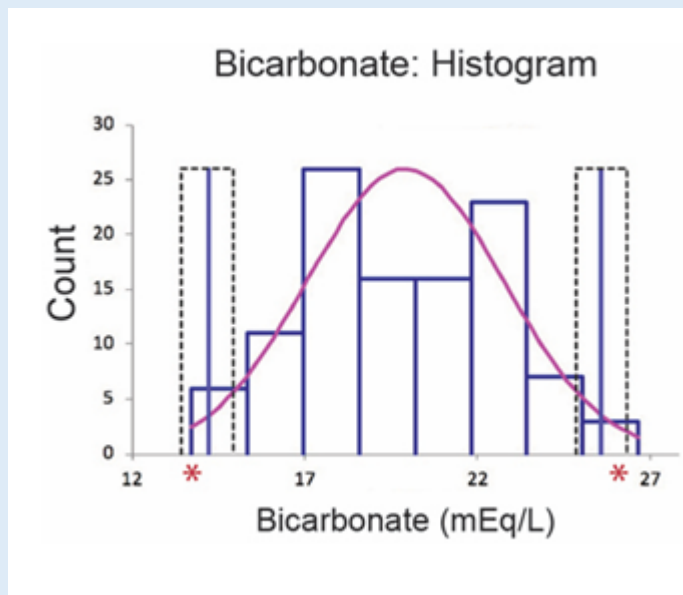
- Проверка определенных состояний, совокупности манипуляций с животными
  - ✓ использование носителя (крахмал, физиологический раствор, дистиллированная вода и т.д.)
  - ✓ способ введения носителя (в/м, в/ж и т.д.)
  - ✓ после определенной манипуляции (тест «Открытое поле», ЭКГ и т.д.)

# Метод определения

**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  $\pm 2$  стандартного отклонения (SD), которое охватывает 95% наблюдений здоровых животных

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



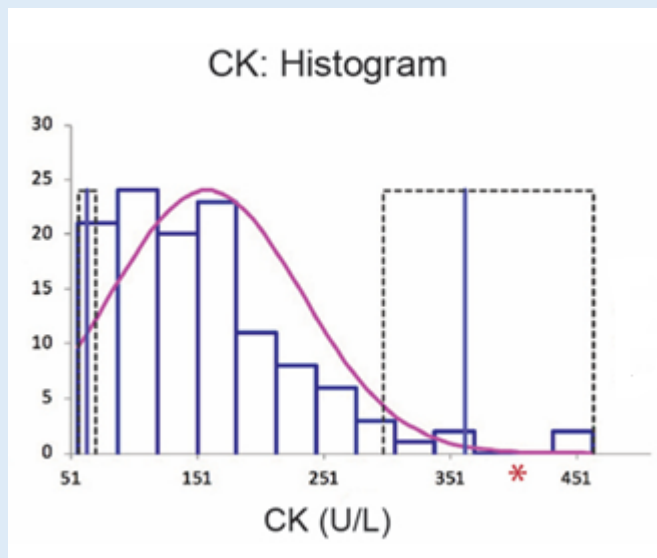
Кривая частотного распределения результатов бикарбоната, полученного от 124 собак в рамках исследования определения референтного интервала в Корнельском университете

# Метод определения

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%*



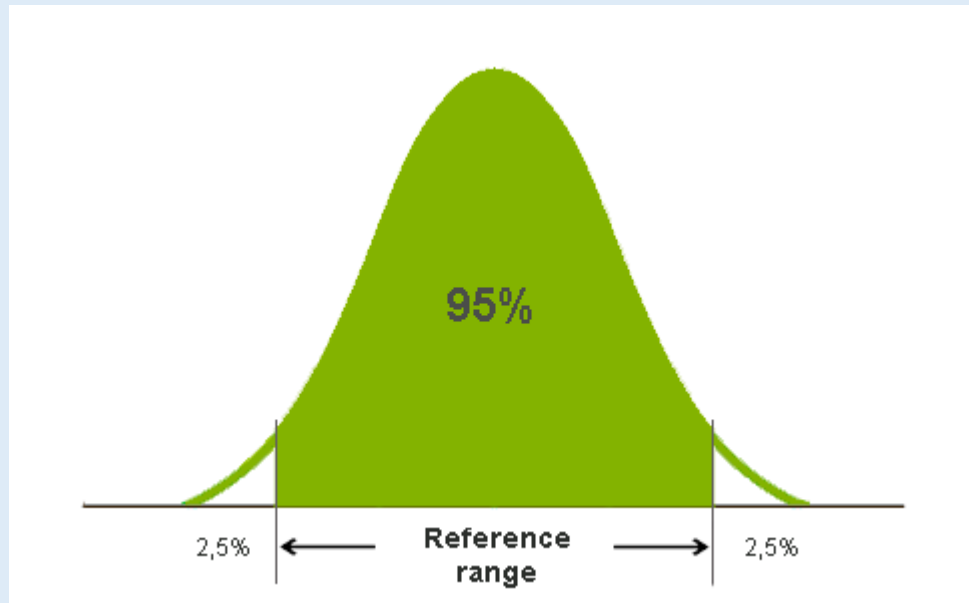
Кривая распределения значений креатинкиназы, полученных от 124 собак в рамках исследования по определению референтного интервала в Корнельском университете.

# СИМУЛЯНТ



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**



# Как узнать, когда можно с уверенностью предположить, что значение за пределами референтного интервала не являются клинически значимым?

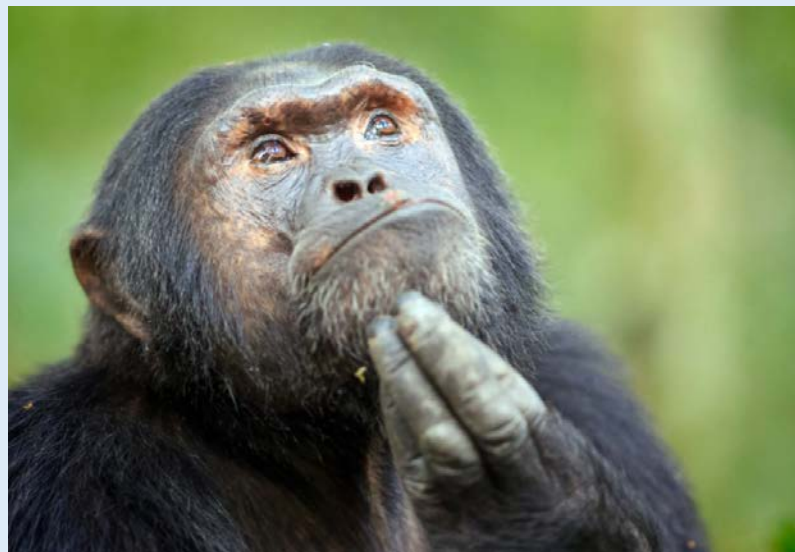
---

- Небольшое отклонение от установленного референтного интервала
- 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
- Изменение может быть легко объяснено преаналитической переменной (животное испытывало стресс при заборе, сезонность, пол, введение веществ и т.д.)

Примеры:

---

- ✓ умеренное повышение активности печеночных ферментов может не иметь диагностического значения (в зависимости от клинических признаков)



# Референтные интервалы должны:

Устанавливаться 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*

# Влияние гемолиза на результаты исследований биохимических компонентов сыворотки крови на примере карликовых свиней

Показатель	Действие
Щелочная фосфатаза	+
Билирубин	+
Холестерин	±
Холинэстераза	-
Креатинин	+
Железо	+
Общий белок	+
Глюкоза	-
Мочевина	+
Неорганический фосфор	+
Общие липиды	-
Аминотрансферазы	+

# Влияние гемолиза, хилеза и иктеричности сыворотки на результаты анализов

Факторы	Понижение ложное	Повышение ложное
Липемия или хилез	Мочевина, креатинин, калий	Общий билирубин, фосфор, глюкоза, общий белок, липаза, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций, гемоглобин
Иктеричность	Триглицериды, магний, креатинин	Общий белок, фосфор, хлориды
Гемолиз	Креатинин, глюкоза, хлориды, щелочная фосфатаза	АЛТ, АСТ, общий билирубин, кальций, фосфор, общий белок, магний, железо, калий



*1*

*2*

*3*

*1 — норма и иктеричность 2 — норма и хилез 3 — норма и гемолиз*

**Три врага врача клинической лабораторной диагностики**

# Влияние антикоагулянтов на биохимические показатели крови на примере карликовых свиней



Показатель	Гепарин	Цитрат	Оксалат
Щелочная фосфатаза	-	+	+
Билирубин	-	-	-
Холестерин	-	-	-
Холинэстераза	-	-	-
Креатинин	-	+	+
Железо	-	+	+
Общий белок	-	-	-
Общие липиды	-	-	-
Глюкоза	-	±	±
Аминотрансферазы	-	-	+
Мочевина	-	-	-
Лактатдегидрогеназа	-	-	+
Неорганический фосфат	-	-	-
Триглицериды	-	+	+

# Сдвиг референтных интервалов также МОЖЕТ зависеть от:

- способа/места забора биообразца (хвостовая вена, артерия, сердце)
- количество заборов крови у одного животного (повышение уровня лейкоцитов)
- наличие/отсутствие анестезии (напр. пропофол, золетил – снижение АЛТ, АСТ, общего белка у собак и кроликов)
- способ эвтаназии (ингаляционные средства, неингаляционные средства, физические методы)
- условия содержания животных, эмоциональный фон (свет, температура, шум, влажность)



# Критерии выбора животных

---

**В идеале образцы должны быть взяты у животных, отражающих популяцию лаборатории**

Хотя можно сформулировать референтные интервалы для конкретных возрастов или пород

Общие критерии включения животных в определение референтного интервала:

---

- Здоровые особи
- Отсутствие какой-либо лекарственной терапии
  - Половозрелые особи
    - Отсутствие беременности
      - Среда обитания
        - Диета и уход





# Дополнительные критерии включения животных в определение референтного интервала:

---

- Тип образца для биохимических анализов (гепаринизированная плазма или сыворотка — интервалы для некоторых анализов, таких как калий, белок, глобулины, глюкоза будут отличаться в плазме и сыворотке)
  - Сезонность
    - Оптимальные условия забора биоматериала: хорошая венепункция, **анализ в течение определенного времени после забора**



# Хранение крови. Что? Когда? Зачем?

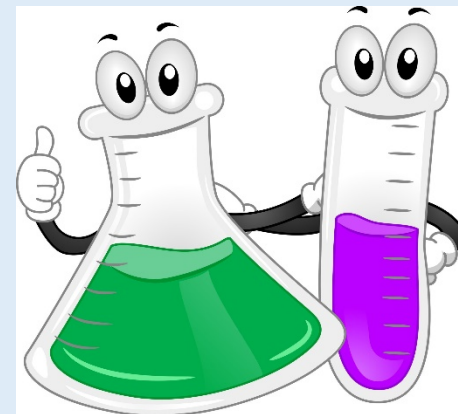
**Для общеклинического исследования:**

- Исследование необходимо провести не позднее 2-4 часов после отбора
- Заморозка не возможна
- Хранение при комнатной температуре не дольше 4 часов
- Допускается хранение в холодильном оборудовании при температуре +8 - +2 градуса



## Для биохимического исследования:

- Допускается заморозка плазмы крови и хранение её при температуре -18, -20 градусов
- Срок хранения до 6 месяцев
- При анализе ионов, заморозка не допускается. Исследование необходимо провести в течении 24 часов



## Коагулограмма:

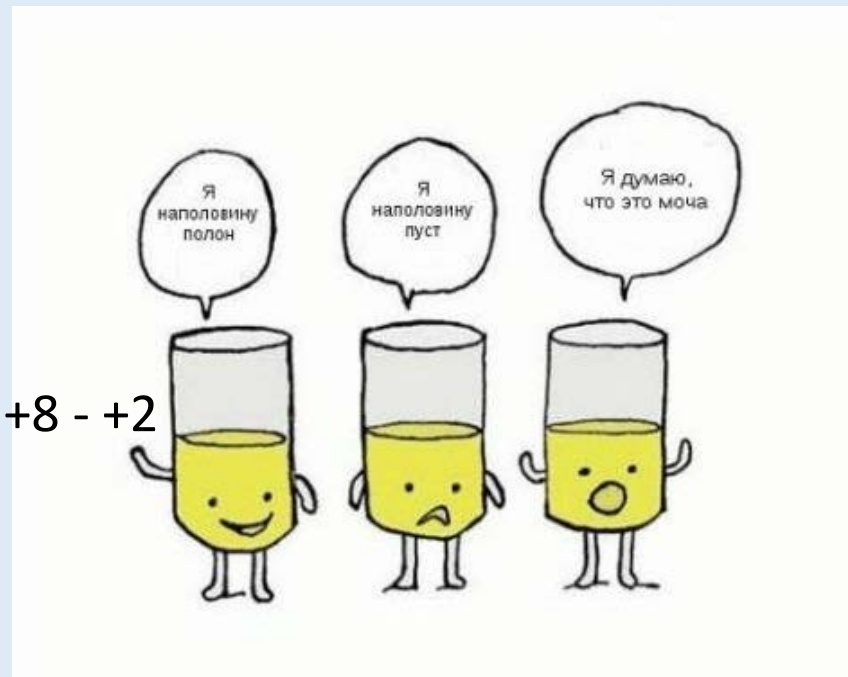
- Плазма анализируется сразу в течении 2 часов
- Хранение при комнатной температуре
- Заморозка категорический недопустима



# Хранение мочи

## Клинический анализ:

- Проводится в течении 2-4 часов
- Заморозка не допустима
- Допускается хранение при температуре  $+8 - +2$



- При хранении при температуре  $+8 - +2$  выпадает солевой осадок, необходимо перед исследованием 30 минут хранить при комнатной температуре (до 20 градусов)

## Биохимический анализ:

- Допускается заморозка при  $-20$  градусах
- Срок хранения до 1 месяца

Для исследования на креатинин и мочевину

- Хранение при температуре от  $+8$  до  $+2$
- Срок хранения до 7 суток

# Количество эталонных образцов

Размер образца	Распределение данных	Статистический метод
$\geq 120$	Ненормальное распределение	Непараметрический (ненадежный)
$40 \leq x < 120$	Нормальное распределение	Параметрический (надежный)
	Ненормальное распределение	Непараметрический (надежный)
$20 \leq x < 40$	Нормальное распределение	Параметрический (надежный)
	Ненормальное распределение	Непараметрический (надежный)
$10 \leq x < 20$	Ненормальное распределение	Непараметрический (ненадежный)
$< 10$	Ненормальное распределение	Непараметрический (ненадежный)

*Friedrichs K., Barnhart K., Blanco J., et al. ASVCP Quality Assurance and Laboratory Standards Committee (QALS) Guidelines for the determination of reference intervals in veterinary species and other related topics // American Society for Veterinary Clinical Pathology, Madison, Wisconsin. – 2011.*

# Схема применения референтных интервалов лабораторных животных при изучении тестируемых объектов

---

Установление Референтных интервалов лабораторных животных



Моделирование интересующей патологии на определенном виде лабораторного животного



Проведение экспериментальной части исследования



Правильная интерпретация полученных данных



Анализ полученной информации и дальнейшее планирование изучения тестируемого объекта

Референтные интервалы **биохимических** показателей крови человека и некоторых лабораторных животных ♂

От менее к более схожих с человеком животных по представленным биохимическим показателям

Показатель, ед.измерения	Человек	Яванские макаки	Собаки	Кролики	Хорьки	Крысы	Мыши	Хомяки
Креатинин, мкмоль/л	74 - 110	49 – 146 (98)	64-100 (82)	70,4-130,4 (100,4)	45-91 (68)	45,0-75,1 (60,1)	33-59 (45)	20-47 (34)
Мочевина, ммоль/л	2,5–6,4	2,1 – 13 (5,7)	3,1-7,7 (5,4)	2,9-8,3 (5,6)	4,6-14 (9,2)	3,1-7,3 (4,8)	6,8-9,5 (8,1)	3,6-11 (7,7)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	<45	21-63 (42)	32-58 (45)	14-40 (25)	40-94 (67)	81-224 (122)	59-104 (81)	43-129 (86)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	<45	5,4 – 68 (37)	40-72 (56)	20-80 (44)	30-129 (80)	34-81 (53)	27-71 (49)	50-165 (108)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	30 - 120	139 – 1107 (387)	86-219 (152)	36-224 (116)	9,1-34 (21)	79-287 (161)	78-219 (152)	82-329 (272)
Холестерин, ммоль/л	< 5,2	1,3 – 3,8 (2,5)	4,1-7,5 (5,8)	0,28-1,9 (0,85)	2,3-5,2 (3,8)	1,0-2,7 (1,9)	1,4-6,7 (4,1)	1,6-2,8 (2,21)
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	0,33 – 1,5 (0,79)	0,33-0,65 (0,49)	0,29-1,5 (0,67)	0,56-1,9 (0,79)	0,28-1,24 (0,66)	0,53-2,4 (1,2)	0,6-1,6 (1,0)
Общий белок, г/л	64-84	59 – 85 (73)	53-63 (58)	44-67 (55)	46-76 (61)	59-78 (70)	40-66 (53)	53-69 (61)
Альбумин, г/л	35-53	34 – 55 (47)	30-38 (34)	37-55 (46)	21-35 (32)	25-37 (31)	15-24 (20)	18-34 (26)
Глюкоза, ммоль/л	3,3-5,5	2,0 – 7,0 (4,5)	5,2-6,8 (6,0)	5,6-8,8 (7,2)	4,5-7,1 (5,8)	3,7-13 (8,3)	3,8-8,8 (6,8)	4,8-13 (9,4)
Общий билирубин, мкмоль/л	< 21	0,60 – 5,4 (2,9)	0,93-1,9 (1,4)	0,61-3,37 (1,77)	0-2,5 (1,1)	1,14-3,7 (2,3)	2,7-6,7 (4,7)	0,6-3,4 (1,9)



Референтные интервалы биохимических показателей крови человека и некоторых лабораторных животных ♀

От менее к более схожих с человеком животных по представленным биохимическим показателям

Показатель, ед.измерения	Человек	Яванские макаки	Собаки	Мыши	Крысы	Кролики	Хорьки	Хомяки
Креатинин, мкмоль/л	58 - 96	60 – 120 (91)	68-94 (80)	30-59 (44)	44-85 (64)	70-156 (113)	40-97 (69)	20-52 (36)
Мочевина, ммоль/л	2,5–6,4	1,6 – 10 (5,8)	2,9-6,0 (4,5)	3,6-9,3 (6,5)	3,1-7,8 (5,0)	3,4-8,9 (6,1)	6,8-17 (12)	5,6-12 (9,2)
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	< 45	21 – 66 (44)	35-51 (38)	52-153 (103)	60-223 (136)	13-37 (24)	41-123 (82)	54-96 (75)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	< 35	12-62 (37)	36-58 (47)	26-76 (51)	34-76 (46)	22-77 (45)	37-96 (67)	63-129 (96)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	30-120	132 – 581 (299)	48-262 (155)	73-218 (148)	61-235 (112)	34-262 (118)	8,7-50 (29)	106-303 (204)
Холестерин, ммоль/л	< 5,2	1,0 – 4,4 (2,7)	4,6-7,9 (6,2)	1,9-3,4 (2,6)	1,1-2,9 (2,0)	0,53-2,3 (1,3)	3,7-8,8 (6,3)	2,4-3,7 (3,0)
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	0,33 – 1,8 (0,69)	0,31-0,85 (0,58)	0,55-1,4 (1,0)	0,24-1,08 (0,66)	0,25-1,20 (0,64)	0,6-1,9 (1,23)	0,6-1,4 (1,0)
Общий белок, г/л	66 - 83	62 – 85 (73)	55-64 (60)	49 -65 (56)	61-82 (72)	45-68 (57)	53-86 (69)	64-72 (68)
Альбумин, г/л	35 - 52	38 – 55 (46)	33-38 (36)	17-24 (21)	27-38 (33)	36-56 (47)	27-42 (35)	20-43 (31)
Глюкоза, ммоль/л	4,1 - 5,9	2,1 – 7,6 (4,8)	4,6-6,6 (5,6)	4,0-20 (12)	3,3-12 (7,2)	5,9-9,4 (7,2)	3,4-11 (7,4)	5,8-15 (10)
Общий билирубин, мкмоль/л	0 - 21	1,7 – 4,3 (2,2)	0,26-2,8 (1,9)	1,7-3,9 (2,8)	0,83- 4,1 (2,4)	0,75-2,8 (1,7)	0-0,91 (0,52)	0,1-3,9 (1,9)

Референтные интервалы **общего анализа крови** человека и некоторых лабораторных животных ♂

От менее к более схожих с человеком животных по представленным гематологическим показателям

Показатель, ед. измерения	Человек	Яванские макаки	Хорьки	Хомяки	Мыши	Кролики	Собаки	Крысы
RBC (x10 <sup>6</sup> /dL) Эритроциты	4,3-5,7	4,7-7,6 (6,1)	9,1-12 (11)	7,3-10,5 (8,9)	7,4-9,1 (8,5)	5,1-7,5 (6,3)	6,1-8,8 (7,4)	7,7-10 (9,0)
HCT (%) Гематокрит	39-49	31-49 (40)	46-59 (53)	40-54 (47)	38-48 (43)	37-67 (45)	43-61 (52)	42-54 (48)
Hgb (g/dL) Гемоглобин	13-17	10-15 (13)	15-19 (17)	15-19 (17)	13-15 (14)	11-15 (13)	12-17 (15)	15-19 (17)
MCV (fL) Средний объем эритроцита	80 - 99	49-81 (65)	48-54 (51)	49-56 (54)	45-59 (52)	63-71 (68)	65-76 (70)	49-56 (53)
MCH (pg) Среднее содержание гемоглобина в эритроците	27 - 34	15-26 (21)	15-17 (16)	17-21 (19)	15-19 (17)	19-23 (21)	19-21 (20)	17-20 (19)
MCHC (%) Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	30 - 38	28-35 (31)	31-33 (32)	35-37 (36)	31-35 (33)	29-32 (31)	27-29 (28)	34-36 (35)
Platelets (x10 <sup>3</sup> /dL) Тромбоциты	150 - 400	215-641 (428)	368-978 (672)	373-646 (510)	663-849 (756)	157-566 (362)	235-483 (359)	663-804 (694)
WBC (x10 <sup>3</sup> /dL) Лейкоциты	4 - 10	6,5-21 (14)	1-10 (6,2)	3,9-8,3 (6,2)	3,9-13,4 (8,7)	3,7-11 (7,1)	7,3-14 (11)	3,8-16 (9,7)
Гранулоциты (%)	50 - 80	26-75 (51)	19-49 (34)	17-47 (32)	5,4-21 (13)	17-43 (30)	80-90 (85)	8,4-30 (19)
Лимфоциты (%)	19 - 37	14-64 (39)	41-75 (58)	47-79 (63)	73-92 (83)	54-81 (68)	5,9-14 (9,7)	62-89 (76)
Моноциты (%)	3 - 12	4,6-16 (10)	4,6-12 (8)	3,7-5,8 (4,8)	1,2-5,9 (3,6)	1,6-3,5 (2,5)	3,9-6,5 (5,2)	1,9-7,4 (4,7)

Референтные интервалы **общего анализа крови** человека и некоторых лабораторных животных ♀

От менее к более схожих с человеком животных по представленным гематологическим показателям

Показатель, ед. измерения	Человек	Яванские макаки	Хорьки	Хомяки	Мыши	Кролики	Крысы	Собаки
RBC (x10 <sup>6</sup> /dL) Эритроциты	3,8-5,1	4,6-6,9 (5,7)	8,7-12 (10)	8,1-9,5 (8,8)	7,8-9,1 (8,5)	5,3-7,2 (6,3)	7,6-9,0 (8,3)	6,6-9,4 (8,0)
HCT (%) Гематокрит	35-45	36-44 (40)	46-59 (52)	40-54 (47)	40-46 (43)	28-73 (51)	44-50 (46)	53-65 (59)
Hgb (g/dL) Гемоглобин	12-15	10-15 (12)	14-19 (16)	16-18 (17)	13-15 (14)	11-15 (13)	15-17 (16)	14-19 (16)
MCV (fL) Средний объем эритроцита	81 - 100	53-83 (68)	48-54 (51)	51-54 (52)	47-55 (51)	61-71 (66)	51-60 (56)	69-75 (72)
MCH (pg) Среднее содержание гемоглобина в эритроците	27 - 34	16-27 (21)	15-17 (16)	18-20 (19)	15-18 (17)	19-22 (20)	18-20 (19)	20-21 (20)
MCHC (%) Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	30 - 38	28-34 (31)	31-33 (32)	35-36 (36)	32-33 (33)	29-33 (31)	33-36 (34)	28-29 (28)
Platelets (x10 <sup>3</sup> /dL) Тромбоциты	150 - 400	190-856 (523)	266-904 (585)	479-615 (547)	528-903 (716)	150-642 (369)	449-1015 (731)	255-531 (393)
WBC (x10 <sup>3</sup> /dL) Лейкоциты	4 - 10	6,4-17 (12)	3,8-9,7 (6,8)	3,5-7,1 (5,4)	5,6-14,1 (9,8)	4,6-8,8 (6,7)	3,9-15 (9,8)	7,5-12 (9,8)
Гранулоциты (%)	50 - 70	29-80 (54)	17-28 (22)	24-41 (32)	7,7-23,4 (15)	19-52 (35)	0,87-40 (20)	80-90 (85)
Лимфоциты (%)	19 - 37	12-59 (35)	47-86 (70)	48-66 (61)	70-89 (80)	46-76 (61)	51-97 (74)	7,5-15 (9,3)
Моноциты (%)	3 - 12	4,6-16 (10)	3,5-9,3 (4,6)	3,2-4,9 (4,1)	2,6-6,7 (4,6)	1,4-3,9 (2,6)	1,1-8,7 (4,1)	3,7-6,6 (5,1)

# Референтные интервалы коагулограммы человека и некоторых лабораторных животных, без учета пола

От менее к более схожих с человеком животных по представленным показателям свертываемости

Показатель, ед. измерения	Референтные интервалы							
	Человек	Яванские макаки	Крликовые свиньи	Хорьки	Собаки	Кролики	Крысы	Кошки
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), секунды	24-35	11-24	23-37	16,0-25,0	14-19	12-19	11-19	10-13
ПВ (протромбиновое время), секунды	11-15	9,5-13	8-15	8,0-16,5	7-10	8,7-11	17-24	10-13
Фибриноген, г/л	2,7-4,013 г	1,3-2,8	5-9	1,0-3,5	1,09-5,18	1,8-3,4	1,8-2,7	1,1-2,5



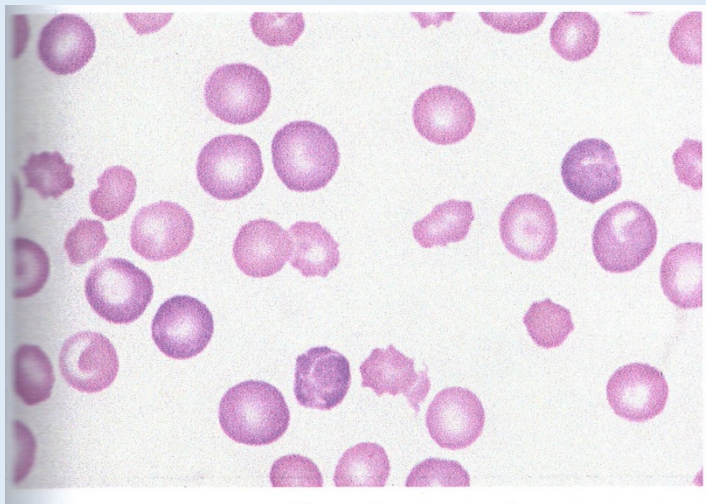
## Кролики

- **Холестерин и триглицериды** колеблются в широком диапазоне и зависят от циркадных ритмов (максимальный уровень холестерина поздним вечером)
- Гендерные различия (у самцов уровень холестерина ниже, чем у самок)
- У беременных крольчих уровень холестерина на 30% ниже нормы
- Специфическая причина снижения **альбумина** в крови кроликов – нарушение пищеварения из-за болезней зубов или снижение поедания цекотрофов (источник аминокислот)
- занижение значений **общего белка** при использовании биуретового реактива (реакция  $\text{Cu}^{2+}$  с пептидными связями в щелочной среде)
- Низкая тканеспецифичность **АЛТ** и короткий период полужизни фермента (у кроликов 5 часов, у собак – 45-60 ч) относительно низкая активность в крови
- **Гамма-глутамилтрансфераза** – активность значительно ниже, чем у человека (у кроликов до 10 Ед/л, у мужчин до 50 Ед/л, у женщин до 32 Ед/л)
- Высокий уровень **мочевины** при дегидратации, возвращается к норме после восстановления водного баланса
- Высокая концентрация **кальция** – быстрое свертывание крови

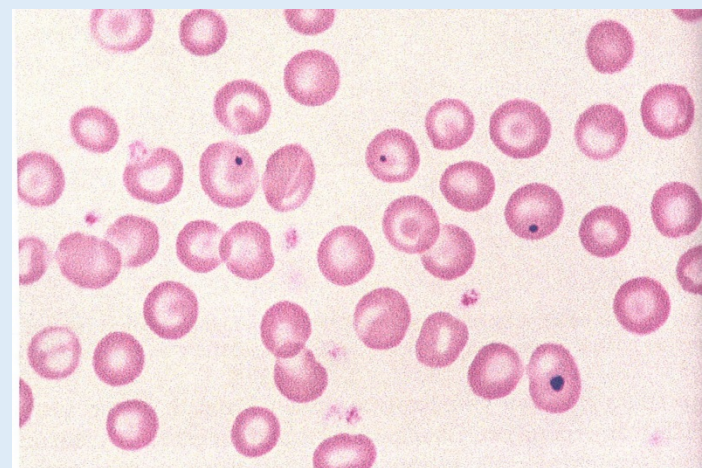
# Эритроциты кроликов



- Анизоцитоз
- Полихромазия 2-4% (короткое время циркуляции эритроцитов 57-67 дней)



Анизоцитоз

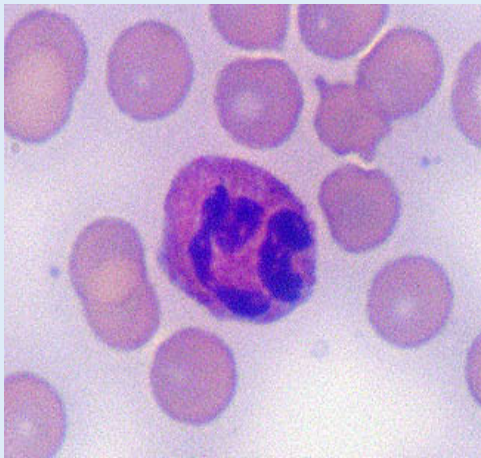


Полихромазия

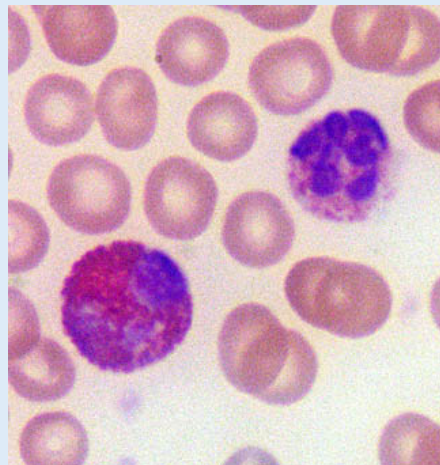
# Гранулоциты



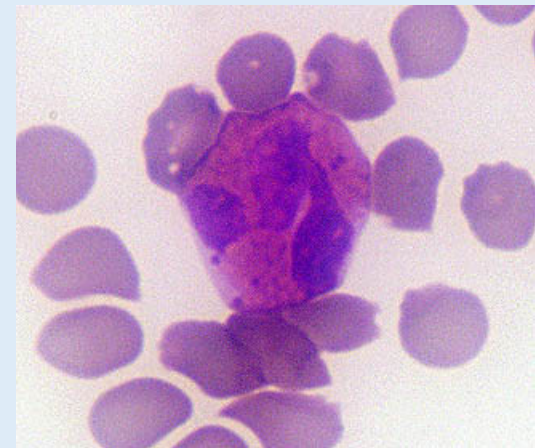
- Гетерофилы (псевдоэозинофилы, ацидофилы, амфофилы)
- Эозинофилы – отличаются большими размерами, гранулы крупнее, имеют округлую форму, заполняют почти всю цитоплазму



Гетерофил кролика



Гетерофил (сверху)  
эозинофил (снизу)



Эозинофил кролика

# Хорьки



- Большинство биохимических параметров хорьков имеет сходство с биохимическими параметрами собак и кошек
- При заболеваниях печени уровень **АЛТ** у хорьков  $> 275$  Ед/л
- Патологическое увеличение уровня **ЩФ** встречается у хорьков при застое в желчных путях, обструкции желчных протоков, липидозе, остеопорозе и онкологических процессах в костной ткани
- У хорьков **гипербилирубинемия** возникает редко, что, вероятно, связано с высокой экскрецией билирубина почками
- Референтный интервал **креатинина** в сыворотке крови в норме у хорьков чаще имеет более узкий диапазон, чем у других лабораторных животных
- Способны поддерживать уровень **глюкозы** в пределах нормальных значений длительное время после начала патологического процесса
- За время затяжной течки самок хорьков происходит нарушение гормонального фона самки, включаются механизмы в организме, которые постепенно приводят к угнетению кроветворной системы, депрессии костного мозга, развивается апластическая анемия, происходит «подмокание» шерсти вокруг половых органов, присоединяется вторичная инфекция, вследствие чего животное часто погибает.



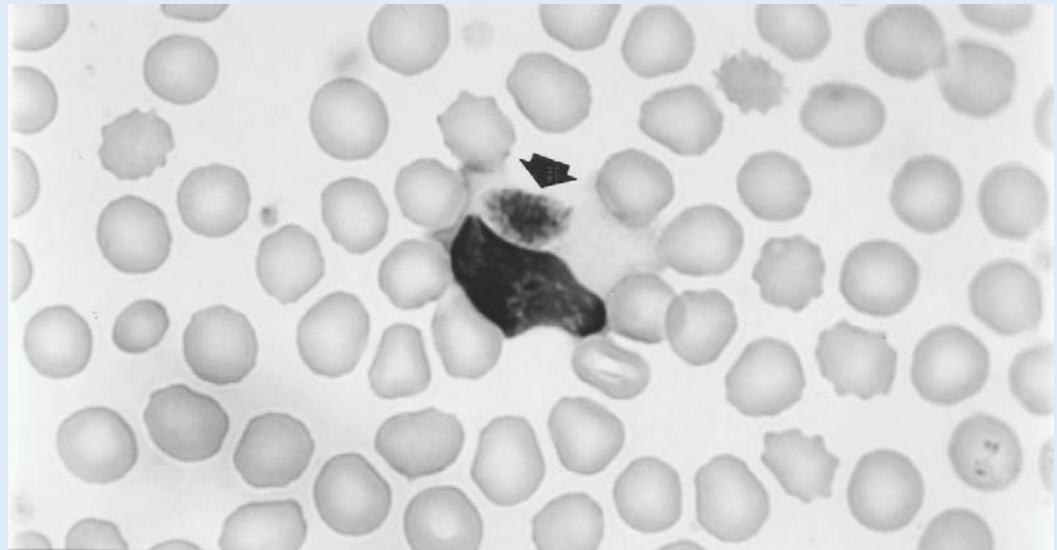
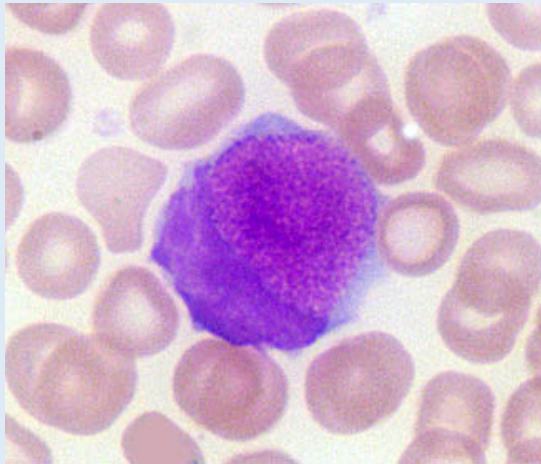
# Морские свинки, капибары



- Клетки Foa-Kurloff (преимущественно у самок).

Мононуклеарные клетки, по размеру сопоставимы с большим лимфоцитом, ядро расположено эксцентрично, имеют крупное пурпурное цитоплазматическое включение с легкой зернистостью

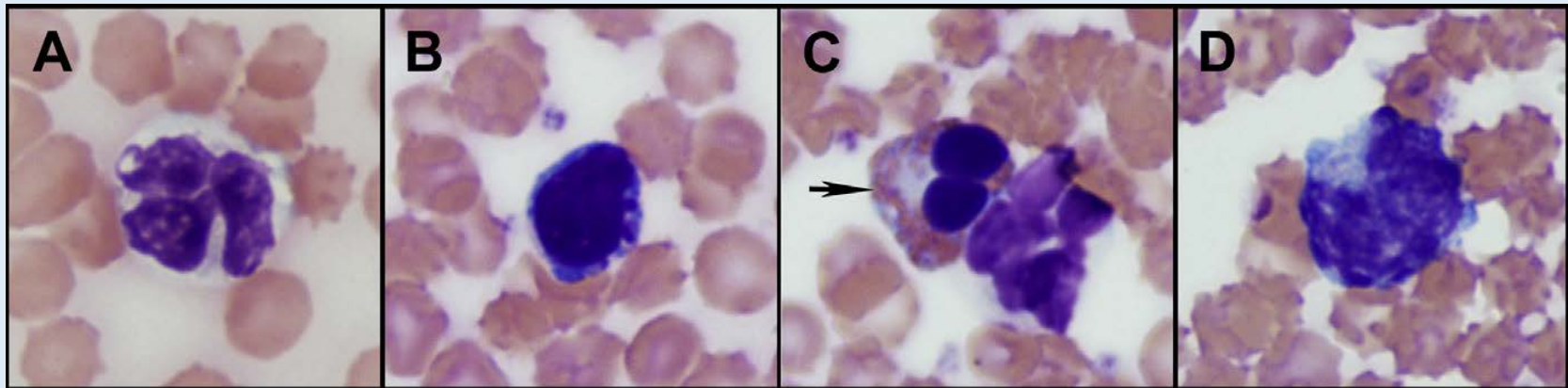
- Предположительно выполняют функцию натуральных киллеров



# Мыши



- Полихромазия у мышей – до 20%
- Моноциты у мышей с причудливыми извитыми многолопастными ядрами
- Нейтрофильные гранулоциты могут иметь кольцевидные ядра
- Лимфоцитарный профиль крови



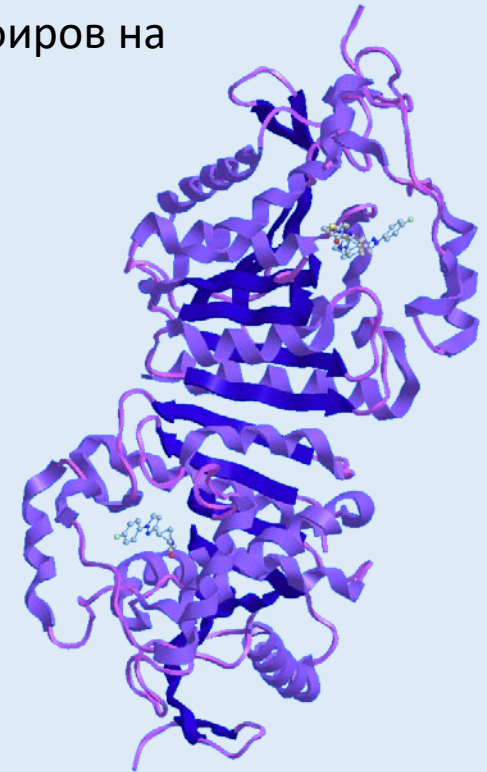
A – нейтрофил B-лимфоцит C-эозинофил D- моноцит

# Особенности биотрансформации лекарственных средств у лабораторных животных

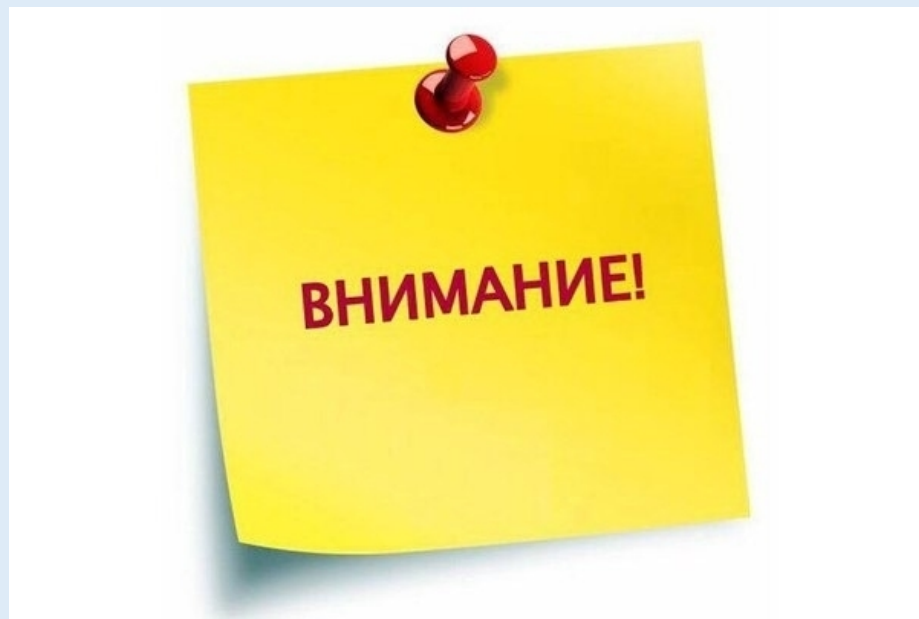
## Эстеразы

ферменты класса гидролаз, катализирующие расщепление эфиров на спирты и кислоты при участии молекул воды

- Ацетилхолинэстераза (АХЭ)
- Бутирилхолинэстераза (БХЭ)
- Параоксоназа 1 (PON1)
- Карбоксилэстераза (КЭ)



«Эстеразный профиль» лабораторных животных может **существенно повлиять** на результаты токсикологических исследований, а также на результаты изучения токсико- и фармакокинетики целого ряда ксенобиотиков, особенно при внутривенном введении



Правильно рассчитанные **референтные интервалы** и понимание **видовых различий** лабораторных животных – основа для изучения новых химических соединений на доклиническом этапе. Пренебрежение этим правилом может стать причиной ошибочных выводов и отсутствием удовлетворительных результатов дальнейших клинических испытаний.