



УДК 615.9:616.15

СТВОРЕННЯ ІСТОРИЧНОГО КОНТРОЛЮ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ WISTAR HAN

Г.М. Проданчук, кандидат мед. наук, Т.В. Усенко

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м.Київ

РЕЗЮМЕ. *Мета роботи* – створення історичного контролю гематологічних показників периферичної крові інтактних та контрольних груп щурів лінії Wistar Han.

Матеріали і методи. Дані були отримані під час проведення субхронічних токсикологічних досліджень пестицидів у відповідності до вимог GLP впродовж 2012–2015 років. Гематологічні показники (концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та еритроцитарні індекси, величина гематокриту, загальна кількість лейкоцитів та тромбоцитів) вимірювались за допомогою спеціалізованого ветеринарного автоматичного гематологічного аналізатора Micros ABX Vet (Horiba Diagnostics).

Результати досліджень. Отримані дані проаналізовано за віком та статтю біологічних моделей. У процесі створення історичного контролю визначено середні значення та середньоквадратичні відхилення основних параметрів периферичної крові щурів Wistar Han ($M \pm m$), встановлено діапазони норми щодо кожного показника (Min-Max). Проведено порівняльний аналіз власних досліджень з аналогічними результатами, які наведені в паспорті клінічних параметрів лабораторії-постачальника піддослідних тварин. Розглянуто зміни історичного контролю по роках (2012, 2013, 2014, 2015 рр.).

Висновок. Створений історичний контроль може використовуватись для оцінки та моніторингу фізіологічних станів тварин, крім того, допоможе правильно трактувати значення вхідного контролю та результати гематологічних показників периферичної крові щурів Wistar Han, отриманих впродовж токсикологічних досліджень тестових субстанцій пестицидів.

Ключові слова: периферична кров, гематологічні показники, історичний контроль, щури Wistar Han.

Кров віддзеркалює всі процеси, що відбуваються в організмі. Її кількісний та якісний склад змінюється залежно від характеру, сили і тривалості впливу як внутрішніх, так і зовнішніх чинників [1]. Система крові може піддаватися негативному впливові різних біологічних, фізичних, хімічних чинників, у тому числі й пестицидів. Тому в ході токсикологічних досліджень тестових субстанцій дуже важливо давати адекватну оцінку одержаним результатам гематологічних показників тварин.

На сьогоднішній день з різних довідників та публікацій можна одержати неоднакову інформацію щодо норм показників крові у щурів [2–7]. Це пов'язано з тим, що дані отримувались у різні роки, від різних ліній щурів та не завжди з дотриманням правил та вимог GLP. Результати досліджень залежать від багатьох чинників: генетичної однорідності та мікробіологічного статусу біологічних моделей (БМ), віку, статі тварин, умов утримання (мікроклімату виварію), якості корму та води, наявності стресових факторів і зовнішніх подразників (шум, різкі звуки, вібрація), кваліфікації персоналу, відповідального за проведення дослідження, часу забору крові, способу та техніки взяття проб на аналіз, транспортування, зберігання зразків, аналітичного етапу гематологічних досліджень та ін. Для отримання достовірних та відтворюваних результатів тестів необхідно чітко дотримуватись рекомендацій та вимог Належної лабораторної практики (GLP) на всіх етапах гематологічних досліджень [8, 9].

Мета роботи. Створення історичного контролю гематологічних показників периферичної крові щурів Wistar Han на основі результатів, отриманих під час досліджень субхронічної пероральної токсичності пестицидів протягом 2012–2015 рр.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Отримати результати досліджень периферичної крові інтактних та контрольних груп щурів лінії Wistar Han, що утримувались у конвенційному виварії лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу (ЛЕТТМ), за допомогою ветеринарного автоматичного гематологічного аналізатора Micros ABX Vet за період з 2012 по 2015 рік.

2. Проаналізувати одержані дані залежно від віку та статі БМ.

3. Визначити діапазон норми параметрів периферичної крові щурів Wistar Han, що утримуються в конвенційному виварії.

4. Порівняти одержані результати з даними, що наведені в супровідній документації “Clinical Laboratory Parameters For Crl:WI (Han)Rats” (Charles River Laboratories Preclinical Services Montreal Inc. in Senneville, Quebec).

5. Розглянути зміни історичного контролю гематологічних показників по роках (2012, 2013, 2014, 2015 рр.).

Матеріали і методи дослідження. Дані були одержані під час досліджень субхронічної пероральної токсичності різних тестових субстанцій пестицидів від інтактних (фон) та контрольних груп щурів лінії Wistar Hannover



(Han) за період з 2012 по 2015 роки. БМ були отримані з розплідника Наукового токсикологічного центру імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України, мали SPF-статус, що підтверджувалось відповідними сертифікатами.

Гематологічні показники вимірювались за допомогою спеціалізованого ветеринарного автоматичного гематологічного аналізатора Micros ABX Vet (фірми Horiba Diagnostics, Франція).

Предметом наших досліджень були показники периферичної крові щурів Wistar Han: концентрація гемоглобіну (HGB), кількість еритроцитів (RBC), величина гематокриту (HCT), розрахункові індекси червоної крові – середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті (MCHC); загальна кількість лейкоцитів (WBC) та тромбоцитів (PLT).

Отримані дані статистично оброблялись. Було підраховано середнє значення (M), середнє квадратичне відхилення (m), а також мінімальне (Min) та максимальне (Max) значення по вибірці для встановлення референсних показників крові щурів. Також для оцінки мінливості параметрів та однорідності вибірки було визначено коефіцієнти варіації для кожного з показників.

Результати дослідження та їх обговорення. Лабораторія експериментальної токсикології та мутагенезу акредитована на виконання досліджень у відповідності до вимог GLP. Всі маніпуляції, що проводились з БМ, були переглянуті і погоджені Комісією з питань етики медичних і біологічних досліджень Наукового центру, що працює у відповідності з положенням «Європейської Конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.) ETS N 123, вимогами і рекомендаціями «Guide for the care and use of laboratory animals» National Academy Press, USA, 1996 [10].

Щури утримувались у кімнатах бар'єрного типу, забезпечених примусовою приливовитяжною вентиляцією з автоматичною 12-годинною системою освітлення «день-ніч». Протягом всього періоду дослідження були чітко дотримані мікрокліматичні умови навколишнього середовища: температура 19-23°C, вологість 30-70 %. Забезпечено суворий контроль за виконанням санітарно-гігієнічних норм щодо чистоти віварію: регулярні щоденні, щотижневі та генеральні прибирання тощо. Клітки для утримання були типу T4 поліхлоркарбонатні, зверху накриті металевими з'ємними ґратами. Підстилка для щурів була з нехлорованого харчового паперу. Тварини

отримували збалансований і гранульований корм (виробництва фірми Альтрамін, Німеччина), який повністю покривав добові потреби в поживних речовинах, вітамінах, мінералах та мікроелементах, а також знезаражену і фільтровану за допомогою зворотного осмосу та ультрафіолетового опромінення воду. Було дотримано обов'язкової акліматизації БМ впродовж не менше 5 днів перед початком досліджень. У процесі експерименту контрольні групи тварин одержували дистильовану воду з емульгатором ОП-10 в концентрації 0,002 %, згідно зі способом та режимом введення досліджуваних речовин експериментальним БМ, відповідно до вимог GLP при проведенні токсикологічних досліджень.

Відбір крові проводили згідно зі стандартами операційних процедур лабораторії: зранку (між 8 та 10 годинами) натше з хвостової вени одноразовими капілярними забірниками крові Microvette з сухим напленням антикоагулянту ЕДТА. Периферична кров для гематологічних досліджень надходила вільним потоком одразу до забірника. Після відбору крові до мікрокапіляра пробу негайно обережно, але ретельно перемішували за допомогою плавних обертових рухів з метою попередження утворення мікрозгустків, наявність котрих унеможливає виконання вимірювань.

Гематологічні показники вимірювали за допомогою спеціалізованого ветеринарного автоматичного гематологічного аналізатора Micros ABX Vet (фірми Horiba Diagnostics, Франція). Обов'язково перед кожною серією вимірів проводився контроль якості гематологічних досліджень для оцінки правильності роботи аналізатора і усунення можливих похибок вимірювання.

З метою формування максимально коректного історичного контролю в процесі систематизації та статистичного аналізу даних проводилось часткове відбраковування результатів, отриманих від тварин, показники яких були поза межами паспортних даних лабораторії-постачальника Charles River Laboratories (ChRL) та, на нашу думку, не відповідали значенням фізіологічних норм здорових щурів.

Для створення історичного контролю гематологічних показників дані було одержано від інтактних та контрольних груп щурів лінії Wistar Han у кількості 490 голів, з яких 180 – самки та 310 – самці за період з 2012 по 2015 роки. Результати досліджень (табл.1) були розподілені за статтю БМ (самки, самці) та за віком. Було визначено дві вікові категорії: щури 8-16 тижнів життя та 17 тижнів і старші (відповідно до підходів формування історичного контролю, наданих у супровідній документації ChRL) [11, 12].

Таблиця 1

Гематологічні показники шурів Wistar Han (лабораторія експериментальної токсикології та мутагенезу (ЛЕТТМ))

Показник	Вік, тижні	Самки (n=180)		Самці (n=310)	
		(M± m)	(Min- Max)	(M± m)	(Min- Max)
WBC, 10 ⁹ /l	8-16	12,46 ± 2,13	6,10 – 16,00	12,22 ± 2,75	6,40 – 17,50
	≥ 17	12,33 ± 2,14	8,20 – 16,70	13,13 ± 2,24	6,60 – 17,40
RBC, 10 ¹² /L	8-16	7,46 ± 0,66	5,79 - 9,17	7,59 ± 0,82	5,94 - 9,88
	≥ 17	8,06 ± 0,56	6,72 - 9,22	8,45 ± 0,62	6,93 - 9,62
HGB, g/l	8-16	155,00 ± 14,00	127,00 – 177,00	154,84 ± 14,19	121,00 – 186,00
	≥ 17	162,00 ± 11,00	136,00 – 184,00	166,00 ± 12,00	131,00 – 189,00
HCT, %	8-16	43,94 ± 3,80	34,70 - 54,90	44,11 ± 4,36	35,00 - 56,30
	≥ 17	44,95 ± 3,15	38,00 - 53,40	46,44 ± 3,80	38,60 - 57,40
PLT, 10 ⁹ /l	8-16	773,20 ± 108,90	471,00 – 900,00	746,83 ± 105,91	461,00 – 900,00
	≥ 17	719,00 ± 117,58	380,00 – 900,00	730,31 ± 106,34	435,00 – 900,00
MCV, fl	8-16	58,33 ± 2,24	54,00 – 65,00	58,17 ± 2,40	52,00 - 65,00
	≥ 17	55,68 ± 1,73	52,00 - 60,00	54,42 ± 1,57	51,00 - 58,00
MCH, pg	8-16	21,30 ± 0,96	18,90 – 24,40	20,65 ± 1,12	17,80 - 24,10
	≥ 17	20,17 ± 0,93	18,40 – 23,90	19,71 ± 0,94	17,70 - 23,30
MCHC, g/l	8-16	360,48 ± 11,53	335,00 - 383,00	353,97 ± 12,27	299,00 - 392,00
	≥ 17	358,94 ± 10,66	336,00 - 378,00	359,37 ± 11,04	335,00 - 390,00

У результаті проведеної статистичної обробки простежено фізіологічні особливості кількісного та якісного складу периферичної крові шурів Wistar Han віварію ЛЕТТМ. Так, у тварин обох статей з віком збільшується кількість еритроцитів (на 1,1 % у самок та на 11,3 % у самців). Концентрація гемоглобіну у зрілих особин також зростає (на 4,5 % (♀) та 5,7 % (♂) відповідно). Еритроцитарні індекси: середній об'єм еритроцитів зменшується на 4,5 % (♀) та 6,4 % (♂); середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті знижується з віком на 5,3 % (♀) та 4,5 % (♂); середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті з віком спадає у самок (на 0,4 %), а в самців дещо зростає (на 1,5 %). Величина гематокриту збільшується у тварин обох статей (на 1 % у самок та на 5,3 % у самців). Загальна кількість лейкоцитів підвищується з віком у самців (на 7,4 %) та дещо знижується у самок (на 1 %). Кількість тромбоцитів з віком зменшується як у самок, так і в самців (на 7 % та 2,3 % відповідно). Всі наведені вище вікові зміни є незначними та статистично недостовірними.

Для оцінки мінливості параметрів та однорідності вибірки було визначено коефіцієнти варіації для кожного з показників, більшість з яких слабо варіює (менше 10 %). Середній коефіцієнт варіації лише щодо показників

загальної кількості лейкоцитів (17-23 %) та тромбоцитів (14-16 %).

Результати порівнянь значень історичного контролю гематологічних показників лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу (ЛЕТТМ) з паспортними значеннями лабораторії-постачальника БМ Charles River Laboratories (ChRL) наведені в табл. 2.

Зіставивши значення гематологічних показників ЛЕТТМ та ChRL, ми спостерігаємо однакової тенденції щодо підвищення концентрації гемоглобіну (HGB) з віком у крові шурів обох статей, збільшення кількості еритроцитів (RBC) при зменшенні середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (MCH). Середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті (MCHC) має статеву особливість: дещо знижується з віком у самок та зростає в дорослих самців. Величина гематокриту збільшується в тварин обох статей, що утримувались у віварії ЛЕТТМ. Зміни гематокриту у тварин віварію ChRL не були достовірними, але спостерігалась тенденція до деякого підвищення у самок та зниження у самців. Кількість тромбоцитів (PLT) у периферичній крові з віком знижується як у самок, так і у самців обох віваріїв.

Варто відзначити, що ми не спостерігали виражених біоритмічних та сезонних варіацій

Таблиця 2

Порівняльна таблиця значень гематологічних показників історичного контролю лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу (ЛЕТТМ) зі значеннями лабораторії Чарльз Рівер (ChRL). Щури Wistar Han

Показник	Вік, тижні	Самки		Самці	
		ЛЕТТМ	ChRL	ЛЕТТМ	ChRL
WBC, 10 ⁹ /l	8-16	12,46 ± 2,13*	3,12 ± 1,49	12,22 ± 2,75*	4,52 ± 1,81
	≥ 17	12,33 ± 2,14*	2,67 ± 1,62	13,13 ± 2,24*	4,28 ± 2,14
RBC, 10 ¹² /L	8-16	7,46 ± 0,66	8,02 ± 0,53	7,59 ± 0,82	8,39 ± 0,67
	≥ 17	8,06 ± 0,56	8,20 ± 0,55	8,45 ± 0,62	8,69 ± 0,66
HGB, g/l	8-16	155,00 ± 14,00	152,00 ± 9,00	157,00 ± 11,00	157,00 ± 10,00
	≥ 17	162,00 ± 11,00	154,00 ± 9,00	166,00 ± 12,00	155,00 ± 10,00
HCT, %	8-16	43,94 ± 3,80	43,30 ± 3,10	44,11 ± 4,36	45,00 ± 3,50
	≥ 17	44,95 ± 3,15	43,90 ± 2,90	46,44 ± 3,80	44,20 ± 3,40
PLT, 10 ⁹ /l	8-16	773,00 ± 109,00	929,00 ± 133,00	747,00 ± 106,00	904,00 ± 137,00
	≥ 17	719,00 ± 118,00	836,00 ± 132,00	730,00 ± 106,00	846,00 ± 160,00
MCV, fl	8-16	58,33 ± 2,24	53,80 ± 2,30	58,17 ± 2,40	53,50 ± 2,40
	≥ 17	55,68 ± 1,73	53,60 ± 1,70	54,42 ± 1,57	50,70 ± 2,30
MCH, pg	8-16	21,30 ± 0,96	19,00 ± 0,80	20,65 ± 1,12	18,70 ± 0,80
	≥ 17	20,17 ± 0,93	18,80 ± 0,70	19,71 ± 0,94	17,80 ± 0,80
MCHC, g/l	8-16	360,48 ± 11,53	353,00 ± 130,00	353,97 ± 12,27	349,00 ± 12,00
	≥ 17	358,94 ± 10,66	351,00 ± 11,00	359,37 ± 11,04	351,00 ± 15,00

Примітка:

*- статистично достовірні зміни при P≤0,05

в картині крові щурів. Такі дані відсутні і у тварин ChRL. Це пояснюється, на нашу думку, сталими умовами мікроклімату середовища утримування та 12-годинними змінами світлового періоду у віварії протягом року. Всі наведені вище вікові зміни в кількісному складі периферичної крові є незначними та недостовірними.

На противагу наведеним вище змінам гематологічних показників у тварин ЛЕТТМ, в порівнянні з ChRL, було відмічено достовірне підвищення показника загальної кількості лейкоцитів. Такі зміни показника WBC виправдані статусами віваріїв, SPF та конвенційного, а також відмінностями в кормі, яким харчувались піддослідні тварини віварію ЛЕТТМ та ChRL [12-14].

У результаті проведеної статистичної обробки та порівняння власних досліджень зі значеннями, що наведені в супровідній документації лабораторії-постачальника БМ, можна підсумувати, що дані, отримані в обох віваріях, корелюють між собою, окрім показника загальної кількості лейкоцитів. Проаналізувавши розгорнуту картину показ-

ника WBC щорічно, можна констатувати (табл. 3, 4), що такий результат не є спорадичним, а залишається на одному рівні впродовж всього періоду формування історичного контролю.

Таким чином, зміни історичного контролю гематологічних параметрів самок та самців Wistar Han лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу по роках (2012, 2013, 2014, 2015) є несуттєвими та недостовірними. На нашу думку, це є наслідком належної стандартизації преаналітичного й аналітичного етапів досліджень периферичної крові щурів Wistar Han, вказує на високу якість роботи, належну кваліфікацію персоналу лабораторії та надійність створеного історичного контролю.

Висновки. При проведенні токсикологічних досліджень безпечності хімічних речовин із використанням біологічних моделей та екстраполяції отриманих даних для людини важливим є отримання адекватних даних гематологічних параметрів і їх правильна оцінка. Для цього був проведений глибокий аналіз даних, одержаних від великого обсягу лабораторних

Таблиця 3

Результати історичного контролю гематологічних показників ЛЕТТМ по роках, самки

Показник	Вік, тижні	2012	2013	2014	2015
WBC, 10 ⁹ /l	8-16	11,14 ± 2,88	12,40 ± 2,22	12,67 ± 1,82	12,71 ± 2,18
	≥ 17	12,62 ± 2,28	12,66 ± 2,01	11,89 ± 2,25	12,01 ± 2,59
RBC, 10 ¹² /L	8-16	6,48 ± 0,80	7,40 ± 0,69	7,70 ± 0,50	7,04 ± 0,64
	≥ 17	7,67 ± 0,53	7,97 ± 0,57	8,20 ± 0,50	7,65 ± 0,72
HGB, g/l	8-16	142,00 ± 13,00	153,00 ± 11,00	156,00 ± 7,00	157,00 ± 9,00
	≥ 17	153,00 ± 13,00	160,00 ± 11,00	164,00 ± 10,00	165,00 ± 10,00
HCT, %	8-16	38,85 ± 3,80	43,89 ± 3,90	44,15 ± 3,40	44,17 ± 3,38
	≥ 17	42,78 ± 3,14	44,91 ± 3,22	45,00 ± 3,08	44,83 ± 3,99
PLT, 10 ⁹ /l	8-16	804,00 ± 93,00	769,00 ± 113,00	789,00 ± 90,00	862,88 ± 93,25
	≥ 17	708,00 ± 108,00	695,00 ± 110,00	754,00 ± 120,00	766,73 ± 112,11
MCV, fl	8-16	58,64 ± 1,47	58,90 ± 2,03	56,13 ± 1,55	57,25 ± 2,39
	≥ 17	55,60 ± 1,43	56,37 ± 1,37	54,72 ± 1,74	55,43 ± 1,58
MCH, pg	8-16	22,04 ± 0,92	21,20 ± 0,90	21,71 ± 1,09	21,48 ± 1,38
	≥ 17	19,95 ± 0,79	20,13 ± 0,95	20,23 ± 0,90	20,72 ± 1,71
MCHC, g/l	8-16	376,00 ± 10,15	359,00 ± 11,00	373,00 ± 7,00	373,75 ± 7,00
	≥ 17	358,00 ± 11,00	356,00 ± 11,00	368,00 ± 11,00	368,00 ± 14,00

Таблиця 4

Результати історичного контролю гематологічних показників ЛЕТТМ по роках, самці

Показник	Вік, тижні	2012	2013	2014	2015
WBC, 10 ⁹ /l	8-16	12,09 ± 4,25	11,94 ± 2,67	11,96 ± 2,65	12,19 ± 2,26
	≥ 17	12,66 ± 2,18	12,25 ± 2,27	12,44 ± 1,92	13,11 ± 2,12
RBC, 10 ¹² /L	8-16	7,72 ± 0,98	7,48 ± 0,80	7,68 ± 0,65	7,36 ± 0,86
	≥ 17	8,25 ± 0,64	8,40 ± 0,63	8,54 ± 0,44	8,19 ± 0,46
HGB, g/l	8-16	158,00 ± 18,00	156,00 ± 14,00	159,00 ± 9,00	156,00 ± 12,00
	≥ 17	161,00 ± 11,00	165,00 ± 11,00	166,00 ± 7,00	166,00 ± 6,00
HCT, %	8-16	44,89 ± 5,18	43,62 ± 4,34	46,94 ± 3,27	46,55 ± 3,05
	≥ 17	45,18 ± 3,26	46,37 ± 3,97	46,85 ± 2,64	45,48 ± 3,04
PLT, 10 ⁹ /l	8-16	717,00 ± 114,00	739,00 ± 106,00	792,00 ± 94,00	861,45 ± 61,92
	≥ 17	689,00 ± 112,00	720,00 ± 107,00	754,00 ± 79,00	801,71 ± 85,47
MCV, fl	8-16	58,30 ± 2,03	58,36 ± 2,42	57,07 ± 1,98	58,83 ± 1,97
	≥ 17	54,63 ± 1,84	54,54 ± 1,55	53,70 ± 1,49	55,34 ± 1,82
MCH, pg	8-16	20,45 ± 0,69	20,61 ± 1,09	20,84 ± 1,30	20,68 ± 1,10
	≥ 17	19,54 ± 1,13	19,58 ± 0,85	20,49 ± 1,06	20,13 ± 1,44
MCHC, g/l	8-16	351,00 ± 10,50	353,00 ± 12,00	362,00 ± 13,00	358,00 ± 13,00
	≥ 17	358,00 ± 13,00	358,00 ± 10,00	376,00 ± 15,00	372,00 ± 15,00

тварин (у кількості 490 голів) за зазначений проміжок часу (2012 – 2015 роки) було створено історичний контроль гематологічних показників щурів Wistar Han, що утримувались в умовах конвенційного віварію лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України. Визначено статеві та вікові особливості складу периферичної крові БМ. Результати досліджень, що отримані у віваріях ЛЕТТМ та ChRL, корелюють між собою.

Створений історичний контроль може використовуватись для оцінки та моніторингу фізіологічного стану тварин, окрім того, допоможе правильно трактувати значення вхідного контролю (фону) та даних гематологічних досліджень периферичної крові щурів Wistar Han. Це дозволить коректно оцінювати виявлені зміни в гематологічних показниках та їхню достовірність при проведенні токсикологічних досліджень для оцінки безпечності хімічних речовин та підвищити достовірність даних для обґрунтування гігієнічних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарбузова В.Ю. Фізіологія крові: навч. посібник / В.Ю. Гарбузова. — Суми: СумДУ, 2007. — 145 с.
2. Liberati T.A. Hematology and clinical chemistry values in pregnant Wistar Hannover rats compared with nonmated controls / T.A. Liberati, S.R. Sansone, M.H. Feuston // *Veterinary Clinical Pathology*. — 2004. — V. 33, № 3. — P.68–73.
3. Petterino C. Clinical chemistry and haematology historical data in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies / C. Petterino, A. Argentino-Storino // *Experimental and Toxicologic Pathology*. — 2006. — V. 57, № 3. — P. 213–219.
4. Проблема нормы в токсикологии / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель [и др.] — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария [и др.] — К.: Вища школа, 1983. — С. 244–249.
6. Kondrashevskaya M.V. Hematological parameters in Wistar rats in conditions of stress and treatment with heparin / M.V. Kondrashevskaya, V.A. Mkhitarov // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. — 2006. — V.36, №1. — P. 29–31.
7. Гематологические показатели свободных от патогенной флоры крыс CD (SPRAGUE-DAWLEY) и мышей CD-1 в норме / И.Н. Кравченко, О.Н. Хохлова, Н.Н. Кравченко [и др.] // *Биомедицина*. — 2008. — №2. — С. 20–30.
8. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови / Методические рекомендации, утв. Минздравсоцразвития РФ от 21 марта 2007 г. — № 2050-РХ. — С. 57.
9. OECD Principles of Good Laboratory Practice. ENV/MC/CHEM(98)17 // Environment Directorate Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, 1998.
10. Guide for the care and use of laboratory animals. — LAR Publication, National Academy Press, USA, 1996.
11. Руководство по гематологии. Том 1 / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант [и др.] — М.: Медицина, 1985. — С. 57.
12. Giknis M.L.A. Clinical Laboratory Parameters for Crl:WI(Han) / M.L.A. Giknis, Ch.B. Clifford. — Charles River Laboratories, 2008. — 14 p.
13. Lovell D. P. Variation in haematological parameters among inbred strains of rat / D. P. Lovell, R. K. Archer, J. Riley // *Laboratory Animals*. — 1981. — №15. — P. 243–249.
14. Овсянников В. Г. Особенности лейкоцитарной реакции и фагоцитоза у крыс разного возраста при острой соматической боли / В. Г. Овсянников, В. В. Алексеев, А. А. Кутузова // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — 2008. — №1. — С. 44–49.

СОЗДАНИЕ ИСТОРИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС WISTAR HAN

Г.Н. Проданчук, Т.В. Усенко

РЕЗЮМЕ. Целью работы было создать исторический контроль гематологических показателей периферической крови контрольных групп крыс линии Wistar Han.

Материалы и методы. Данные были получены во время проведения субхронических токсикологических исследований пестицидов, в соответствии с требованиями GLP, на протяжении 2012-2015 гг.. Гематологические показатели (концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и эритроцитарные индексы, величина гематокрита, общее количество лейкоцитов и тромбоцитов) измерялись с помощью специализированного гематологического анализатора Micros ABX Vet (Horiba Diagnostics).

Результаты испытаний. Было проанализировано согласно пола и возраста биологических моделей. В процессе создания исторического контроля определены средние значения и среднеквадратические отклонения основных параметров периферической крови крыс Wistar Han ($M \pm m$), определены диапазоны нормы по каждому показателю (Min-Max). Проведено сравнительный анализ собственных исследований с аналогичными, результаты которых представлены в паспорте клинических параметров лаборатории-поставщика подопытных животных. Рассмотрены изменения исторического контроля по годам (2012, 2013, 2014, 2015 гг.).

Выводы. Созданный исторический контроль может использоваться для оценки и мониторинга физиологического состояния животных, поможет правильно трактовать значения входящего контроля и результаты гематологических показателей периферической крови крыс Wistar Han, полученных во время токсикологических исследований тестовых субстанций пестицидов.

Ключевые слова: периферическая кровь, гематологические показатели, исторический контроль, крысы Wistar Han.

THE CREATION OF HISTORICAL CONTROL OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD WISTAR HAN RATS

G. Prodanchuk, T. Usenko

SUMMARY. The objective of our work was to create historical control of hematological parameters for peripheral blood Wistar Han rats.

Methods. Historical control was created based on a database of the results obtained from control groups of rats during the subchronic toxicological studies of pesticides (which were conducted in compliance with GLP) between 2012 and 2015 years. Hematological parameters, such as hemoglobin concentration, the total number of erythrocytes and RBC indices, hematocrit, leucocytes and platelets, were measured by veterinary hematological analyzer Micros ABX Vet (Horiba Diagnostics).

Results. The research results were analyzed according to the age range and sex of biological models. Mean, standard deviation ($M \pm m$), minimum and maximum values (Min-Max) of main peripheral blood parameters of Wistar Han rats was defined in the process of creating the historical control data. Own results were compared with the data presented in the passport of clinical laboratory parameters for Wistar Han rats from provider. Changes of historical control by the years (2012, 2013, 2014, 2015) also were examined.

Conclusions. Created historical control could be used to monitor the physiological state of the animals. Historical control helps to interpret the value of input control and results of hematological parameters in peripheral blood of this line of animals, which will be used in further toxicological experiments.

Key words: peripheral blood, hematological parameters, Wistar Han rats.

Надійшла до редакції 10.12.2015 р.