

І ЦЕ ВСЕ ПРО НИХ – БІЛИХ, РОЗУМНИХ...ЩУРІВ

Щур — справжній інь-ян світу тварин. У той час як переносники інфекцій чорні і сірі щурі, які «забрали мільйони людських життів», їхні білі побратими, що стали об'єктами спостережень учених всього світу, урятували народ не менше. І якщо дослідження академіка Павлова у царині вищої нервової діяльності увічнено у вигляді пам'ятника собаці, то справедливо було б вченим нашого століття поставити пам'ятник щурові — першій тварині, одомашненій із науковою метою. Адже сьогодні гризуни — найчисленніші мешканці лабораторій, і багатьма безцінними відкриттями фармакологи, біохіміки, онкологи, психологи, генетики завдячують саме їм.



Щурик у «білому халаті»

Предками сучасних лабораторних щурів були дикі щури Європи та Північної Америки. У XVIII столітті одомашнили норвезького щура, або пацюка (*Rattus norvegicus*). Назвою він завдячує англійському натуралістові Джону Беркенхауту, котрий помилково вважав, що пацюки потрапили на береги туманного Альбіону на норвезьких кораблях 1728 року, хоча в ті часи в Норвегії сірих щурів не було, і мігрували вони, швидше за все, з Данії. Альбіноси «норвежців» стали екзотичними експонатами зоопарків і звіринців, їх стало модно розводити й утримувати вдома. З Англії захоплення білими червонооокими звірятками поширилося на Францію, Голландію та Німеччину. І ось 1856 року в одній із паризьких лікарень на перших хвостатих «добровольцях» випробували лікарські хіміопрепарати. Відтоді білий щур, а за ним — і біла миша (альбінос домашньої миші *Mus musculus*) віддано служать науці.

То чому ж усе-таки білий? Вочевидь, не для того, щоб пасувати до халатів експериментаторів. Згідно даних завідувача відділу токсикологічних досліджень Інституту фармакології і токсикології Валентина Коваленко, альбіноси набагато миролюбніші, ніж їхні дикі родичі, майже не бояться людей, легко приручаються і піддаються тренуванню. Крім того, в них швидше настає статеве дозрівання. Лабораторні щури охоче плодяться цілий рік і дають численне потомство. Селекційне розведення дало змогу вивести кілька порід (ліній) лабораторних щурів. Від уже знайомої нам сірої «норвежки» походять сучасні лінії Вістар, Левіс, Спраг'ю-Девлей, тим часом для виведення інших ліній використовувалися чорні (*Rattus rattus*) і єгипетські (*Rattus alexandricus*) щури.

Збільшість ліній походять від колонії щурів-альбіносів, заснованої Генрі Дональдсоном 1906 року при Вістарівському інституті (США). Поняття «вістарівські щури» вживають донині. Лінія ця існувала до 1950 року, тварин із цієї колонії розсилали до лабораторій усього світу. Тому більш як 50% нині існуючих інбредних ліній щурів мають спільних предків. Крім того, низка комерційних колоній аутбредних щурів Вістар бере початок від тієї ж самої популяції. Через те багато щурів мають схожий набір генів.

Аутбредних щурів отримують, схрещуючи особин із різних родин, інбредних — схрещуючи братів і сестер протягом 20 поколінь. У результаті утворюється лінія з певною характерною біологічною рисою, яку необхідно підтримувати, щоб не було мутацій. Наприклад, 1963 року японські вчені вивели лінію щурів, у яких у певному віці виникав високий артеріальний тиск. Їх широко застосовують для вивчення питань профілактики та лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда, інсульту.

Також існують так звані нокаutowані щури. Якщо потрібно вивчити механізм дії, у якому бере участь певний білок або фермент, роблять «нокаут» — з генома виводять ген, відповідальний за утворення цієї

речовини. З'являється можливість визначити, чи бере участь цей ген у тому чи іншому механізмі дії. Приклад — широко розрекламовані ЗМІ миші, в яких зник страх перед котами. Тепер зрозуміло, що страх зумовлював саме «вимкнений» ген.

Для різних досліджень використовують щурів із різним мікробіологічним статусом. Цей статус залежить від наявності або відсутності у тварин природної патогенної мікрофлори та, відповідно, імунітету до неї.

Є конвенціональні тварини, котрих утримують у звичайних відкритих системах. Вони мінімально захищені від інфекцій, мають природну мікрофлору, як вроджений, так і набутий імунітет. Так, в Інституті фармакології і токсикології їх використовують для вивчення токсичності та оцінки специфічної фармакологічної активності. Існують також поліпшено-конвенціональні тварини, так звані *minimal disease*, у них контролюється вміст патогенної мікрофлори. Наступний рівень — SPF-тварини (*specific pathogen free*), вільні від специфічної патогенної мікрофлори. Таких щурів не можна поміщати у звичайні конвенціональні умови, оскільки вони не мають набутого імунітету. Їх використовують для отримання культур клітин, виробництва вакцин, підтримки штамів бактерій і вірусів, випробування нових фармакологічних засобів тощо.

Швидко тільки щури плодяться



Сьогодні щури і миші — основні мешканці дослідних лабораторій. Ці маленькі «тест-системи» зручні тим, що є відносно недорогими і добре вивченими.

Для цього тваринок утримують у «гаремах» — один самець на п'ять самиць. Щуренята народжуються голенькими, сліпими, із закритими слуховими отворами. Батьки не беруть участі в їхньому вихованні, а от матері можуть скооперуватися і вигодовувати потомство разом — такі собі щурячі «ясла». Щуренята стають самостійними у три-чотири тижні. Статевої зрілості досягають у три-чотири місяці. Одна пара щурів за рік виплоджує близько 40 дитинчат.

Система GLP, що дає вченим різних країн змогу отримувати й обмінюватися максимально достовірними результатами дослідів, вимагає жорсткої стандартизації у всьому. Це стосується і умов утримування піддослідних тварин, і умов проведення експериментів. У клітках мають підтримуватися певні температура, вологість, чергування світлого й темного часу доби, кількість патогенної мікрофлори тощо.

Хоча домашні щури є, можна сказати, всеїдними, у лабораторії годувати їх чим заманеться не можна — порушиться чистота експерименту. Поскаржитися на погане харчування піддослідні щурики ніяк не можуть — вони вживають збалансований комбікорм, збагачений вітамінами та мінералами. На Заході випускають спеціальний корм для кожного виду тварин, зокрема й для щурів. Вітчизняні комбікори розраховані поки на всіх дрібних гризунів відразу. Щодоби кожен щур споживає 25—27 г їжі та випиває 30—35 мл води.

Звірят не можна лякати, не завдавати їм зайвого болю. Змалечку їх годують з руки, пестять, розмовляють із ними. Товариські й допитливі альбіносики охоче йдуть до рук експериментаторів.

Вони звикають до людей і дозволяють проводити над собою маніпуляції але ці тварини дуже чутливі. Якщо один щур відчуває занепокоєння, страх, біль, це миттєво передається іншим. Тому, щоб не спотворити результатів експерименту, не можна проводити болючі процедури на одній тварині у присутності інших. Щури повинні утримуватися в одному приміщенні, а експерименти проводитись в іншому.

У природі 95% щурів не доживають до півтора року. Масово гине молодняк, поранених, слабких, старих нерідко пожирають родичі. Хижаки — хвостаті й пернаті — чигають і в полях, і в будівлях, та й людина постійно вигадує нові способи винищення гризунів. Тривалість життя домашньої тваринки набагато більша — за правильного догляду може сягати навіть шести—восьми років. Лабораторний щур живе від двох до чотирьох років — усе залежить від того, у яких експериментах йому доведеться брати участь.

Принципи біоетики вимагають, щоб у дослідах брало участь якнайменше тварин. Для цього, плануючи експеримент, наприклад, із вивчення певної речовини, важливо зібрати максимум інформації про схожі дослідження — аби не ризикувати життям піддослідних звірят заради того, що вже й так відомо. Роботу із тваринами намагаються планувати так, щоб поєднати кілька різних видів досліджень. Наприклад, разом із хронічною токсичністю можна вивчати і фармакокінетику, і місцевий подразнюючий вплив, деякі показники імунотоксичності.

Так, в Інституті фармакології і токсикології з 2001 року існує спеціальна комісія з біоетики, що ухвалює рішення щодо допустимості кожного експерименту. Зокрема вона розглядає, наскільки болючими можуть бути процедури, чи передбачені знеболювальні засоби і яким буде метод евтаназії, якщо тварина мучитиметься.

У деяких інститутах відмовилися від експериментів на кішках і собаках, вирішивши, що це негуманно. А на щурах, виходить, гуманно? Експериментують на різних видах тварин. Це необхідно, щоб визначити міжвидові розбіжності в реакції на препарат. Що більше розбіжностей, то небезпечнішою є речовина для людини, то складніше прогнозувати її побічні ефекти. Без собак неможливо вивчити фармакокінетику готової лікарської форми, наприклад таблеток. Нині, особливо на Заході, всіляко пропагують альтернативи використанню тварин — культури клітин, бактерії, мікроорганізми. Але, на жаль, регламентуючі органи ні в нас, в Україні, ні в Європі, ні в США не приймають матеріалів досліджень,

здійснених тільки в системі *in vitro*. Такі дослідження можуть проводитися на етапі скринінгу — попереднього вивчення, але для реєстрації будь-якої нової хімічної речовини або ліків потрібна перевірка на тваринах. У Європі не тестують на тваринах старих, перевірених засобів, а ліки й нові засоби — обов'язково.

Схожі — і несхожі

Геноми щура і людини менш подібні, ніж геноми людини і миші. Проте деякі особливості щурів разюче нагадують наші. Так, якщо щурика, особливо молоденького, полоскотати, ультразвукова аудіограма зафіксує вищання, схоже на людський сміх. Щури бачать сні про погоні та блукання — уві сні в них активно працюють ті ж самі нейрони, що й у разі, коли наяву тваринки намагаються знайти вихід з лабіринту. Вони люблять компанію, усюди пхають свого носика і мліють від приємних доторків. Щура можна навчити вловлювати зв'язок між певним звуком і слабеньким електричним розрядом, і якщо звук пролунав, а розряду не було, звірятко робить глибокий видих, неначе зітхає з полегшенням.

Залежно від виховання та умов життя, у щурів може формуватися різний характер. Вони бувають метушливими і спокійними, ласкавими й задерикуватими.

Раніше піддослідних щурів ділили на групи методом випадкової вибірки. Береш їх із клітки одну за одною і розсаджуєш. Але виходить, що першим ти автоматично береш спокійнішого щура. У результаті найагресивніші опиняються в одній групі. А це впливає на чистоту експерименту. Тож нині тваринок просто нумерують і ділять на групи методом випадкових чисел.

Цікаво, що серед щурів трапляються... оптимісти й песимісти. Як показало одне дослідження, гризуни, в яких життя з дитинства було легким, схильні «вірити у краще»; водночас ті, що зростали у нестабільних умовах, не чекають від долі милості. І ті, й інші пов'язують один звук із позитивною подією («зараз дадуть їсти»), а інший — із негативною («їсти не дадуть»). Але, почувши незрозумілий звук,

«оптимісти» рушають до його джерела, сподіваючись знайти корм, а «песимісти» «бурчать» і ховаються, вирішивши, що нічого доброго їм не перепаде.

А ще щури... знають, коли не знають. У дослідженні американських психологів тварині пропонували продемонструвати здатність відрізнити звуки тривалістю в 2 секунди від звуків у 8 секунд, натискаючи на один із важелів. За правильний здогад щур отримував велику порцію їжі, за помилку — нічого. Прослухавши звук, тваринка могла або «погодитися» скласти іспит, натиснувши на один із важелів, або висунути мордочку назовні, що означало «я не знаю» — у цьому разі вона отримувала невеличке частування. Що більше наближалася тривалість звуків до 2 або 8 секунд, то більш охоче натискали на важелі щури. Проте як тільки тривалість тонів наблизилася до 4 секунд і ситуація стала непевною, тварини дедалі частіше воліли визнавати свою некомпетентність, аби отримати скромну, але гарантовану пайку.

Та є в щурів і свої, унікальні, особливості, даровані їм природою. Обмін речовин у них у шість разів швидший, ніж у людини. Навколишній світ вони бачать зовсім не так, як ми, — переважно в сірому кольорі, оскільки сприймають блакитнувато-зелену частину спектра. Червоний колір для них — цілковита темрява. Щури чують звуки частотою до 40 кГц (людина — до 20 кГц), добре реагують на шерехи, але чистих тонів не розрізняють. На мордочці у цих гризунів — особливі органи дотику, довгі волосинки-вібриси, що вловлюють коливання повітря і сприймають доторки до предметів.

Щури можуть селитися й успішно розмножуватися як у холодильниках із постійною низькою, так і в котельнях із високою температурою. Легко витримують дуже високий рівень радіації — до 300 рентгенів за годину, причому здатні відчувати рентгенівські промені, вловлюючи запах озону.

Природа наділила цих тварин дуже сильним імунітетом, завдяки чому в них надзвичайно швидко загоюються рани. Викликати в щурів

гнійну інфекцію, подразнення шкіри практично неможливо. Тому для імунологічних досліджень переважно використовують мишей, морських свинок і кроликів.

Щури найактивніші вночі й у сутінках, але, оселяючись поруч із людиною, можуть змінювати добовий ритм. Ведуть як самотній, так і груповий, а в природі — і колоніальний спосіб життя. У порівнянні з мишами, щури більш агресивні й розумні. У їхніх групах панує патріархат. У складній ієрархії є свої «начальники» та «підлеглі».

«Щурячий менталітет» і смертельні спокуси

Відомо, що щури вкрай обережно ставляться до отруйних речовин. Якщо їжа викликає у них підозру, з'їдають зовсім трошки. Найменше нездужання — і більше вони до цієї їжі не доторкнуться. Чи означає це, що шкідливі речовини щурам вводять силоміць?

Якщо речовину потрібно ввести не внутрішньовенно, а перорально, це роблять із допомогою зонда, якомога обережніше. Але не виключається й підмішування речовини в корм або воду.

...Утім, треба визнати, що не всі експерименти вкорочують щурам життя. Так, академік Володимир Нікітін, займаючись проблемами старіння організму, посадив хвостатих підопічних на низькокалорійну збалансовану дієту — і в такий спосіб подовжив строк їхнього існування на цілих 40%.

Щурів широко використовують для вивчення поведінки, здатності навчатися, запам'ятовувати та інших питань психології. Тож пам'ятник собі ці експериментальні тварини цілком заслужили.

За матеріалами <https://dt.ua/SCIENCE>

Підготувала І. Деркач