<https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-90-94>

МОДЕЛЬ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЗОЛОТИСТЫХ СИРИЙСКИХ ХОМЯЧКОВ: ОСНОВНЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

С.В. Чепур, В.А. Мясников, М.А. Тюнин, Н.С. Ильинский, А.С. Никишин*,
А.А. Исаева, В.А. Шевченко

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

В работе представлены данные динамики массы тела и массового коэффициента легких у золотистых сирийских хомячков после заражения вирусом SARS-CoV-2. Установлено, что наиболее выраженные изменения изученных показателей развиваются на 7-е сут заболевания. Также в рамках исследования продемонстрированы основные гистопатологические изменения в легких в период максимально выраженной манифестации заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, сирийские хомячки, экспериментальная модель

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чепур С.В., Мясников В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Никишин А.С., Исаева А.А., Шевченко В.А. Модель новой коронавирусной инфекции у золотистых сирийских хомячков: основные патологические изменения. *Биомедицина*. 2021;17(3): 90–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-90-94>

Поступила 16.04.2021

Принята после доработки 20.04.2021

Опубликована 10.09.2021

A MODEL OF A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION IN GOLDEN SYRIAN HAMSTERS: MAJOR PATHOLOGICAL CHANGES

Sergey V. Chepur, Vadim A. Myasnikov, Mikhail A. Tyunin, Nikita S. Ilinskiy,
Alexandr S. Nikishin*, Anastasia A. Isaeva, Valentin A. Shevchenko

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4

The paper presents data on the dynamics of body weight and mass coefficient of lungs in golden Syrian hamsters after infection with the SARS CoV-2 virus. It was found that the most pronounced deviations of the studied parameters develop on the 7th day of the disease. The study also demonstrates the main histopathological changes in the lungs during this period of the disease.

Key words: SARS-CoV-2, syrian golden hamster, experimental model

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Chepur S.V., Myasnikov V.A., Tyunin M.A., Ilinskiy N.S., Nikishin A.S., Isaeva A.A., Shevchenko V.A. A Model of a Novel Coronavirus Infection in Golden Syrian Hamsters: Major Pathological Changes. *Journal Biomed*. 2021;17(3):90–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-90-94>

Submitted 16.04.2021

Revised 20.04.2021

Published 10.09.2021

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую актуальность приобрели задачи по разработке и изучению новых средств профилактики и терапии данной нозологии. Их решение сопровождается созданием большого числа перспективных фармакологических субстанций, требующих быстрой и надежной оценки эффективности. На сегодняшний день общепризнанной и наиболее популярной для изучения COVID-19 является экспериментальная модель с использованием сирийских хомячков, однако особенностью течения инфекционного процесса у данного вида животных является отсутствие гибели [1, 2]. В связи с этим для изучения влияния вакцинных препаратов и лекарственных средств на динамику заболевания крайне важно установление значимых отклонений биометрических, гравиметрических и морфологических показателей. При этом, учитывая большое значение патологических изменений в дыхательной системе при COVID-19 в прогнозе заболевания, определение закономерностей поражений легких требует особого внимания.

Цель исследования — оценить характер основных патологических изменений, вызванных вирусом SARS-CoV-2, у золотистых сирийских хомячков.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на золотистых сирийских хомячках-самцах массой 80–100 г, полученных из питомника ЗАО «НПО “Дом фармации”» (Санкт-Петербург). Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением 12-часового светового дня, температурного режима, соответствующего 20–24 °С, свободного доступа к корму и воде. В ходе исследования соблюдали требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы

с использованием животных, в т.ч. по гуманному отношению к ним.

Заражение сирийских хомячков осуществляли путём однократного интраназального введения предварительно наркотизированному животному (р-р «Золетил 100» в дозе 40 мг/кг внутривентриально) 26 мкл культуры, содержащей вирус SARS-CoV-2 в 4×10^4 средней тканевой цитопатической инфекционной дозе (ТЦИД₅₀).

Динамическое наблюдение за животными осуществляли ежедневно в течение 14-ти сут или до момента эвтаназии, сроки которой для части животных были установлены на 3-и, 7-е или 14-е сут после заражения.

Измерение массы тела сирийских хомячков проводили в утренние часы с помощью весов «AND NP-2000s» (Япония).

Эвтаназию сирийских хомячков проводили передозировкой общего анестетика (раствор «Ксила» 20,0 мг/мл и раствор «Золетил 100» 50,0 мг/мл, в соотношении 1:1, в объеме 1,0 мл на 1,0 кг массы тела, внутримышечно) с последующим обескровливанием путем пересечения нижней полой вены. После чего осуществляли извлечение правого легкого и полученный образец ткани фиксировали в 10% р-ре нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Регистрацию изменений структуры тканей осуществляли на цифровом фотомикроскопе Leica DM2500 при увеличениях объектива $\times 20$ –100.

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи пакетов программ Statistica 10 в операционной среде Windows 7. Полученные данные анализировали при помощи непараметрических методов: для несвязанных выборок применяли критерий Манна — Уитни, для множественных сравнений связанных выборок —

Фридмана. В тексте представлены медиана, верхний и нижний квартиль — Ме [Q1; Q3]. Вывод о статистической значимости различий делали при $p < 0,05$. Сравнение проводили с характеристиками животных группы виварного контроля.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что заражение вирусом SARS-CoV-2 сирийских хомячков приводит к потере массы тела (рис. 1). При этом статистически значимые различия при сравнении с группой виварного контроля были установлены на 1-е сут после заражения и сохранялись в течение всего периода наблюдения. Показано, что наиболее выраженные отклонения от фоновых данных, достигающие 7,0%, определяли на 5–7-е сут заболевания. К исходу 14-х сут масса тела лабораторных животных, заражённых вирусом

SARS-CoV-2, по-прежнему оставалась сниженной в среднем на 1,3–2,0%.

На 7-е сут после заражения по данным гистологического исследования были установлены признаки интерстициального воспаления и альвеолита, сопровождающегося умеренным межальвеолярным отёком и расширением межальвеолярных перегородок за счёт клеточного компонента. Также наблюдалось неравномерное полнокровие легких, стаз эритроцитов, тромбообразование. На фоне представленных изменений выраженного альвеолярного выпота установлено не было (рис. 2).

Выводы

Т.о., заражение сирийских хомячков вирусом SARS-CoV-2 приводит к статистически значимым изменениям массы тела, а также выраженным гистопатологическим изменениям в легких. При этом максималь-

Рис. 1. Динамика массы тела (в процентах от фоновых значений) у золотистых сирийских хомячков после заражения вирусом SARS-CoV-2 в дозе 4×10^4 ТЦИД₅₀ Ме [Q1; Q3]. С первых суток наблюдения различия показателей зараженных животных с группой виварного контроля статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна — Уитни).

Fig. 1. Dynamics of body weight (as a percentage of the baseline values) in golden Syrian hamsters after infection with the SARS-CoV-2 virus at a dose of 4×10^4 TCID₅₀ Me [Q1; Q3]. From the first day of observation, the differences in the parameters of infected animals with the vivar control group are statistically significant at $p < 0.05$ (Mann — Whitney test). The x-axis is the observation period in days, the y-axis is the change in body weight in percent.

Рис. 2. Гистопатологические изменения в лёгких сирийских хомячков на 7-е сут после заражения SARS-CoV-2 в дозе 4×10^4 TCID₅₀. Окраска парафиновых срезов гематоксилином и эозином. А — появление эпителиоидных клеток и активация фагоцитов в межальвеолярных перегородках лёгких, об. $\times 100$; Б — застой крови и тромбоз микрососудов паренхимы лёгких, об. $\times 40$.

Fig. 2. Histopathological changes in the lungs of Syrian hamsters on day 7th after infection with SARS-CoV-2 at a dose of 4×10^4 TCID₅₀. Staining of paraffin sections with hematoxylin and eosin. A — the appearance of epithelioid cells and the activation of phagocytes in the interalveolar septa of the lungs, vol. $\times 100$; Б — stagnation of blood and thrombosis of microvessels of the lung parenchyma, vol. $\times 40$.

ную выраженность патологический процесс приобретает на 7-е сут после заражения, что позволяет считать манифестацию данного периода наиболее объективным показателем при оценке эффективности фармакологических средств.

Учитывая ограниченные возможности функциональных исследований при ра-

боте в условиях зоны противоэпидемического режима, анализ представленных в рамках работы параметров может служить оптимальным инструментом для скрининга разрабатываемых лекарственных препаратов неспецифической и специфической терапии новой коронавирусной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Imai M. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *PNAS*. 2020;117(28):16587–16595.
2. Tostanoski L.H. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat. Med.* 2020. DOI 10/1038/s41591-020-1070-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чепур Сергей Викторович, д.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России

Мясников Вадим Александрович, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России

Sergey V. Chepur, Dr. Sci. (Med.), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of Russia

Vadim A. Myasnikov, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of Russia

Тюнин Михаил Александрович, к.м.н., ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России

Mikhail A. Tyunin, Cand. Sci. (Med.), State
Scientific Research Testing Institute of Military
Medicine of the Ministry of Defense of Russia

Ильинский Никита Сергеевич, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России

Nikita S. Ilinskiy, State Scientific Research Testing
Institute of Military Medicine of the Ministry of
Defense of Russia

Никишин Александр Сергеевич*, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Alexandr S. Nikishin*, State scientific-research
test Institute of military medicine of Defense
Ministry of the Russian Federation
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Исаева Анастасия Александровна, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России

Anastasiya A. Isaeva, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the
Ministry of Defense of Russia

Шевченко Валентин Алексеевич, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России

Valentin A. Shevchenko, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the
Ministry of Defense of Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author