

О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C РАЗНОГО ПОЛА

Г. В. Жукова , Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, А. В. Галина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

 galya_57@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение величины и вариабельности традиционно определяемых показателей крови и некоторых показателей адапционного статуса у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола.

Материалы и методы. Исследования проведены на 20 половозрелых животных SPF-статуса, самцах (10) и самках (10). Были изучены цитологические и биохимические показатели крови и весовые характеристики органов иммунной системы и надпочечников (с учетом конституциональных особенностей мышей данной линии). При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 10.0. Определяли коэффициент вариации (CV). Значимость статистических различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты. Были выявлены половые различия по соотношению уровней альбумина и глобулина, содержанию мочевины и щелочной фосфатазы, относительному числу лимфоцитов и моноцитов в крови, количеству эритроцитов и содержанию гемоглобина в эритроцитах. Также были отмечены показатели, отличавшиеся сильной вариабельностью (CV до 51 %), число которых у самцов было большим, чем у самок. Информативность весовых характеристик исследованных органов была снижена вследствие конституциональных особенностей самок линии Balb/c. Результаты анализа показателей указывали на более высокий адапционный статус самок по сравнению с самцами и позволяли предположить различную активность Т-клеточных, В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета у животных разного пола.

Заключение. Изучение слабых и умеренных сдвигов традиционных лабораторных показателей, отражающих адапционный статус и характеристики крови половозрелых самцов и самок линии Balb/c в условиях физиологической нормы, позволило выявить половые особенности системных регуляторных процессов, которые могут иметь значение для устойчивости организма к злокачественному росту и эффективности противоопухолевых воздействий. Указаны актуальные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: индивидуальные и половые отличия, адапционный статус, общие неспецифические адаптационные реакции организма, гематологические показатели, иммунные процессы

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Галина А. В. О вариабельности показателей крови и адапционного статуса интактных мышей линии Balb/c разного пола. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, <https://elibrary.ru/dqdkii>

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: galya_57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>
SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827
ResearcherID: Y-4243-2016
Scopus Author ID: 7005456284

Соблюдение этических стандартов: работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 11/115 от 01.03.2021 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 14.02.2023; одобрена после рецензирования 11.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

ABOUT THE BLOOD CHARACTERISTICS AND ADAPTATION STATUS VARIABILITY IN INTACT BALB/C MICE OF DIFFERENT SEX

G. V. Zhukova , E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, A. V. Galina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 galya_57@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to study the values and variability of traditionally determined blood parameters and index of the adaption status in intact mature Balb/c mice of different sex.

Materials and methods. Studies were carried out on 20 animals of mature age with spf-status, males (10) and females (10). Cytological and biochemical parameters of blood and weight characteristics of the organs of the immune system and adrenal glands were studied (considering the constitutional features of mice of this line). Statistica 10.0 software package was used for statistical analysis. The coefficient of variation (CV) was determined. The significance of statistical differences was assessed using the Mann-Whitney test.

Results. Sex differences were found in the ratio of albumins and globulins, the content of urea and alkaline phosphatase, the relative proportion of lymphocytes and monocytes in the blood count, the erythrocytes' count and the level of hemoglobin in erythrocytes. There were also indicators which had values of severe variability (CV up to 51 %), the number of those in males was higher than in females. The information content of the weight characteristics of the studied organs is reduced due to the constitutional features of Balb/c females. The identified sex differences indicated a higher adaptive status of female rodents compared to males and let to propose the prevalence of different activity of T-cell, B-cell and myeloid line in animals of different sexes.

Conclusion. The study of weak and moderate shifts in traditional laboratory parameters reflecting the adaptive status and characteristics of the blood of sexually mature males and females of the Balb/c line under physiological conditions made it possible to identify the sex characteristics of systemic regulatory processes that may be important for the body's resistance to malignant growth and the effectiveness of antitumor treatment. The current areas of further research are also indicated.

Keywords: individual and sex differences, adaptation status, general nonspecific adaptational reactions of the body, hematological parameters, immune processes

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Galina A. V. About the blood characteristics and adaptation status variability in intact Balb/c mice of different sex. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 13-22. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, <https://elibrary.ru/dqdkii>

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: galya_57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>
SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827
ResearcherID: Y-4243-2016
Scopus Author ID: 7005456284

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Directive 2010/63/EU), as well as in compliance with the «International Recommendations for Biomedical Research Using Animals» and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 11/115 of 03/01/2021).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 14.02.2023; approved after reviewing 11.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время в экспериментальной онкологии, как и в других медицинских науках, для стандартизации результатов исследований и доклинических испытаний новых лечебных средств и технологий широко используются линейные животные. При этом генетическая близость объектов исследования способствует снижению вариабельности изменений, вызванных развитием опухолей и действием противоопухолевых факторов, но все же не может нивелировать ее полностью. На это указывают сведения об особенностях тех или иных линий экспериментальных животных, которые у разных особей могут проявляться в разной степени [1; 2]. Кроме того, у беспородных животных и лабораторных грызунов некоторых линий была отмечена зависимость целого ряда показателей как в нормальных условиях, так и при злокачественном процессе, от возраста [3; 4] и пола [5; 6].

На современном этапе при проведении экспериментов *in vivo* в большинстве случаев принято обращать внимание, прежде всего, на резкие изменения лабораторных показателей [7]. В связи с этим вопрос о выраженности индивидуальных и половых различий и факторах, обуславливающих гетерогенность состояния в физиологических условиях и при патологии для животных многих широко используемых линий, остается недостаточно изученным [2; 4]. Между тем, индивидуальные и половые различия в состоянии регуляторных систем и чувствительности организма к действию разнообразных противоопухолевых средств и факторов сопроводительной терапии, определяя адаптационный статус человека и животных, могут обусловить заметные вариации в динамике злокачественного процесса и эффективности комплексного противоопухолевого лечения [2; 8; 9]. При этом следует учитывать, что современные средства традиционного противоопухолевого лечения, помимо непосредственного повреждающего действия на опухоль, оказывают системное влияние на организм, тем самым, модулируя собственные прямые эффекты на малигнизированные клетки. Таким образом, выяснение вопроса об индивидуальных и половых различиях в адаптационном статусе необходимо для корректной интерпретации результатов исследований в условиях злокачественного роста, особенно, при сочетании злокачественного процесса и рас-

пространенных коморбидных патологий. Кроме того, оценка гетерогенности состояния животных позволит определить подходы к оптимизации противоопухолевого лечения и ускорить поиск эффективных, патогенетически обоснованных противоопухолевых средств.

В качестве объекта исследований такого рода интерес представляют мыши линии Balb/c, принадлежащей к числу «старых» по времени создания и наиболее широко используемых линий лабораторных животных [1], которая также дала начало первой линии иммунодефицитных мышей (Balb/c nude), способных поддерживать рост злокачественных опухолей человека [10; 11]. Как известно, мыши Balb/c отличаются хорошей способностью к обучению, размножению и вскармливанию потомства, а также низкой агрессивностью и наиболее высоким весовым коэффициентом головного мозга по сравнению с этим показателем у мышей других линий. В то же время, животных указанной линии характеризует высокая эмоциональность и низкая стрессоустойчивость, высокая чувствительность к действию ионизирующих излучений, канцерогенному действию некоторых веществ, желудочно-кишечным инфекциям, подверженность заболеваниям сердечно-сосудистой системы, развитию амилоидоза селезенки и проч. [1]. Таким образом, характерные особенности мышей линии Balb/c, проявляющиеся у разных особей в разной степени, создают основу для гетерогенности функционального состояния этих лабораторных животных и, как следствие, для вариаций в течении патологического процесса и ответа организма на лечебные воздействия. Между тем, в литературе отсутствуют сведения о всестороннем и последовательном изучении индивидуальных различий в функциональном состоянии мышей линии Balb/c в условиях физиологической нормы.

Неоднородность состояния лабораторных животных, как правило, в той или иной мере отражается на уровне характеристик крови и некоторых других простых системных параметров, которые могут быть использованы для объективизации результатов исследований. Это определяет целесообразность оценки вариаций таких показателей у линейных животных в физиологических и патологических условиях. Хотя обозначенная проблема шире вопроса о связи функциональных характеристик с половой принадлежностью лабораторных грызунов, тем не менее, при изучении ге-

терогенности исходного состояния мышей Balb/c анализ изменений показателей крови и других параметров необходимо проводить с учетом пола этих животных как наиболее явного конституционального отличия особей одной линии.

Цель исследования: изучение величины и вариабельности традиционно определяемых показателей крови и некоторых показателей адаптационного статуса у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на 20 интактных половозрелых мышах линии Balb/c собственной разведения вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Исходная партия животных была получена в питомнике «Рапполово». До включения в исследование животные содержались в виварии SPF-статуса. Вес самцов ($n = 10$) колебался в диапазоне 22,5 – 30 г, вес самок ($n = 10$) – в диапазоне 27,5 – 34 г. Это соответствовало возрасту 9–11 недель у самцов и возрасту 14–16 недель – у самок [12]. Указанное возрастное различие между животными разного пола носило случайный характер и было обусловлено ограничением возможности выбора разнополых животных, точно совпадающих по возрасту. Таким образом, в целом, с учетом полового диморфизма, разница в возрасте самцов и самок для отдельных особей могла составлять от 3 до 7 недель. Согласно установленным стандартам, срокам жизни и условиям обитания исследованных мышей линии Balb/c следовало рассматривать как животных SPF-статуса в возрасте, соответствующем первой половине репродуктивного периода [12–14]. При проведении экспериментов соблюдали международные правила биоэтики.

В качестве исследуемых показателей были взяты показатели общего и биохимического анализа крови, определяемые инструментальными методами, а также вес и весовые коэффициенты органов иммунной системы (тимус, селезенка) и надпочечников, характеризующие адаптационный статус животных [15; 16]. Животных подвергали эвтаназии путем декапитации. Проводили некропсию, выделение и взвешивание органов. Для определения характеристик крови, полученной после эвтаназии, использовали гемоанализатор «Exigo EOS vet» (Boule Medical A. B., Швеция) и биохимический анализатор VetScanVS2 (ABAXIS Inc., Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли размах вариаций исследованных показателей, их медианы, средние значения и ошибки средних, а также коэффициент вариации (CV). Для оценки различий вариационных рядов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исследованных показателей у интактных мышей Balb/c SPF-статуса в возрасте, соответствующим первой половине репродуктивного периода, позволил выявить ряд различий, связанных с половой принадлежностью животных. При этом также были отмечены особенности в вариабельности значений изученных параметров крови и характеристик адаптационного статуса у самцов и самок (табл. 1–3).

Различия мышей разного пола по характеристикам красного ростка крови были связаны с особенностями распределения гемоглобина (табл. 1). Уровень эритроцитов в крови самок статистически значимо превышал этот показатель у самцов на 23 %. При этом среднее содержание гемоглобина в эритроцитах самцов было несколько выше, чем у самок, так что уровни гемоглобина в крови в целом у животных разного пола статистически не различались. При этом большинство характеристик красного ростка крови демонстрировали среднюю вариабельность значений у животных обоего пола (от 10 до 20 %, табл. 1).

Более выраженные половые различия были отмечены для показателей белой крови мышей Balb/c (табл. 1). Так, у самок наблюдалось заметно более высокие (в 1,2 раза) значения относительного числа лимфоцитов и существенно более низкие (почти в 2 раза) значения относительного числа моноцитов, чем у самцов. При этом процентное число лимфоцитов в группе самок было удивительно стабильным (CV не превышал 5 %), тогда как общее число лейкоцитов у этих животных, напротив, характеризовалось сильной вариабельностью (CV более 40 %). У самцов, в отличие от самок, наиболее вариабельным показателем оказалось относительное число моноцитов (CV более 37 %).

Уровень тромбоцитов в крови животных разного пола был сходным. При этом сильная вари-

бельность данного показателя (CV более 36 %) была отмечена у самок (табл. 1).

В таблице 2 представлены сведения о доступных для инструментального определения биохимических показателях крови мышей Balb/c разного пола. Как видно из таблицы, у самок наблюдалась тенденция к некоторому повышению содержания общего белка по сравнению с отмеченным у самцов. При этом сравниваемые группы животных статистически значимо не отличались по содержанию глобулинов в крови. Уровень же альбуминов в крови самок почти в 1,5 раза превышал этот показатель у самцов, что обусловило выраженное различие между особями разного пола также и по величине альбумин-глобулинового индекса (в 1,6 раза). В свою очередь, у мышей-самцов наблюдались более высокие значения уровня щелочной фосфатазы и мочевины, чем у самок (соответственно, в 1,5 и 1,4 раза) (табл. 2). Следует отметить, что для значений большинства биохимических показателей, определяемых в крови самцов, была характерна сильная вариабельность (CV от 22,6 до 43,8 %), тогда как у самок нижняя граница значений CV, соответствующих сильной вариабельности показателей (20 %), была

преодолена только для содержания аланинаминотрансферазы и альбумин-глобулинового индекса (табл. 2).

В таблице 3 представлены сведения о массе и весовых коэффициентах органов иммунной системы и надпочечников. Как уже было отмечено, самки характеризовались большим весом, чем самцы, что указывало на разницу в возрасте животных сравниваемых групп. При этом вес самок в группе отличался слабой вариабельностью (CV менее 7 %). Обращала на себя внимание более значительная масса всех исследованных органов самок по сравнению с этими показателями у самцов (отличия в 1,5, 2 и 1,8 раза, соответственно, для тимуса, надпочечников и селезенки). На уровне весовых коэффициентов тимуса эта разница была нивелирована за счет более высокого веса самок. Значения соотношения массы тимуса и надпочечников не имели половых различий.

Весовые показатели тимуса (масса органа и его весовой коэффициент) характеризовались сильной вариабельностью у животных обоего пола (CV 32,7–41,7 %). У самцов очень сильной вариабельностью (CV до 50 %) отличались также и весовые показатели селезенки, тогда как в группе самок,

Таблица 1. Показатели ОАК у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола ($X_{cp.} \pm m, Me [X_{min} - X_{max}], CV \%$)

Показатель	Самцы, n = 10	Самки, n = 10
Эритроциты ($10^9/л$)	5,57 ± 0,42 5,8 [3,9–6,4] 22,6 %	6,9 ± 0,42 7,3 [3,8–8,2]* 18,4 %
Гемоглобин (г/л)	119,7 ± 6,8 120 [89–138] 13,9 %	132,3 ± 5,1 137 [97–47] 11,5 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	21,8 ± 0,8 21,4 [19,9–25,2] 11,0 %	19,5 ± 0,7 18,8 [17,5–25,5]* 11,2 %
Тромбоциты ($10^9/л$)	808,0 ± 79,7 736 [601–1301] 29,6 %	854,3 ± 103,9 832,5 [443–1363] 36,5 %
Лейкоциты ($10^9/л$)	4,8 ± 0,44 5,3 [3–6] 27,0 %	3,8 ± 0,54 3,35 [1,8–7] 42,6 %
Лимфоциты, %	69,6 ± 4,0 71,4 [49,4–84,7] 17,2 %	83,6 ± 1,33 84,2 [77,4–87,7]* 5,0 %
Моноциты, %	13,3 ± 1,7 1,9 [6,5–20,5] 38,3 %	7,24 ± 0,50 7,0 [5,4–10,2]* 20,6 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p \leq 0,01$.

напротив, и масса, и весовой коэффициент этого органа варьировали незначительно (табл. 3).

Таким образом, по каждой из трех групп исследованных показателей (табл. 1–3) у мышей линии Balb/c были отмечены половые различия. При этом как у самцов, так и у самок ряд характеристик отличался сильной вариабельностью, что могло указывать на гетерогенность состояния животных внутри сравниваемых групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в ходе многолетних исследований, проведенных на белых лабораторных крысах, беспородных и линейных (Вистар), а также у больных и здоровых людей, были выявлены критерии адаптационного статуса, отражающие характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР), которые имели различные значения у людей и животных [9; 13; 14]. При этом была показана связь ряда

гематологических показателей (в первую очередь, процентного числа лимфоцитов) с процессами в нейроэндокринной и иммунной системах, определяющими развитие той или иной АР, устойчивость организма к действию различных повреждающих факторов и отражающимися на таких простых характеристиках как весовые коэффициенты тимуса и надпочечников и отношение масс этих органов. Различия в характере и напряженности АР у животных, близких по возрасту и условиям существования, определяются различиями в индивидуальной чувствительности организма к действию экзогенных и эндогенных факторов [9; 14]. В патологических условиях такие различия могут обусловить различия в уровне неспецифической противоопухолевой резистентности организма, а, следовательно, в клиническом течении заболевания и эффективности лечения, что требует индивидуального подхода к определению параметров (режимов, доз, интенсивности и проч.) лечебного воздействия.

Таблица 2. Некоторые показатели биохимического анализа крови у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного поля ($X_{cp} \pm t$, $Me [X_{min} - X_{max}]$, CV %)

Показатель	Самцы, n = 10	Самки, n = 10
Общий белок (г/дл)	4,33 ± 0,23 4,2 [3,4–5,4] 15,9 %	5,01 ± 0,18 [†] 5 [3,8–5,5] 10,2 %
Альбумины (г/дл)	2,30 ± 0,22 2,5 [1,1–3,2] 28,7 %	3,37 ± 0,18 3,4 [2,4–4,0]* 15 %
Глобулины (г/дл)	2,00 ± 0,23 1,7 [1,3–3] 34,5 %	1,62 ± 0,10 1,5 [1,4–2,2] 17,6 %
Альбумин-глобулиновый индекс	1,30 ± 0,19 1,37 [0,37–2,00] 43,8 %	2,14 ± 0,18 2,20 [1,36 – 2,86]* 24,1 %
Щелочная фосфатаза (ед/л)	79,70 ± 6,00 83 [50–98] 22,6 %	53,44 ± 2,63 55 [47–61] 13,9 %
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	38,8 ± 2,1 39 [29–48] 16,2 %	31,8 ± 2,3 32 [21–44] 20,6 %
Амилаза (ед/л)	929 ± 101 887 [543–1457] 32,6 %	1124 ± 72 1098 [875–1502] 18 %
Мочевина (мг/дл)	21,9 ± 1,9 20 [15–33] 26 %	1,8 ± 1,1 16 [11–21]* 19,2 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p < 0,05$ – $0,01$; [†] – отличается от значений у мышей-самцов на уровне тенденции, $p < 0,1$.

В отличие от лабораторных крыс, у мышей, беспородных и линейных, ранее не были проведены исследования по определению конкретных значений параметров, отражающих характер и напряженность АР. Тем не менее, учитывая универсальный характер системных адаптационных процессов, целесообразно попытаться использовать выявленные ранее информативные показатели адаптационного статуса для предварительной, ориентировочной, оценки отмеченных различий у интактных мышей линии Balb/c.

При определении массы и весовых коэффициентов исследованных органов обращало на себя внимание более значительная величина большинства этих показателей у самок по сравнению с самцами. При этом разница в массе тимуса была нивелирована при переходе к весовому коэффициенту этого органа, в отличие от аналогичных, но более выраженных различий в весовых характеристиках надпочечников и селезенки. Учитывая известные сведения об активном снижении

массы тимуса у лабораторных крыс и мышей в период 1,5–6 месяцев [17] а также несколько более значительный возраст у самок по сравнению с самцами, можно было бы ожидать снижение у них весовых характеристик тимуса по сравнению с показателями у самцов, чего, однако, не произошло. Это позволяет предположить высокий уровень лимфопролиферативной активности в тимусе мышей-самок.

При анализе весовых характеристик надпочечников исследованных животных необходимо отметить, что самки мышей линии Balb/c отличаются наиболее крупными надпочечниками среди остальных мышей широко используемых линий [1]. При этом нам не удалось найти сведений с прямым указанием на установленную или возможную причину увеличенных размеров данного органа у этих животных по сравнению с размерами надпочечников у самцов той же линии. Возможно, такое увеличение в определенной степени связано с повышенной продукцией альдостерона, характерной именно

Таблица 3. Вес и весовые коэффициенты некоторых внутренних органов у интактных половозрелых мышей линии Balb/c разного пола ($X_{cp.} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатель		Самцы	Самки
Вес животных (г)		27,9 ± 1,5 27,7 [22,5–34] 13,2 %	32,2 ± 0,7 33 [27,5–34]* 6,8 %
Тимус	Масса (мг)	28,4 ± 3,6 30 [13–42] 38,0 %	42,1 ± 5,7 43 [24–68]* 35,7 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	10,1 ± 1,1 9,1 [5,8–14,2] 32,7 %	13,3 ± 2,1 13,2 [8,5–24,7] 41,7 %
Надпочечники	Масса (мг)	14,2 ± 1,15 15 [10–19] 24,3 %	28,9 ± 1,87 28 [21–32]* 18,4 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	5,1 ± 0,23 5,1 [4,4–5,9] 13,5 %	9,0 ± 0,6 8,3 [7,6–11,8]* 16,8 %
Масса тимуса/масса надпочечников		2,0 ± 0,19 2,1 [1,3–2,8] 28,5 %	1,6 ± 0,3 1,6 [0,6–3,2] 51,4 %
Селезенка	Масса (мг)	84,2 ± 14 94 [39,4–130] 50,0 %	156 ± 5,0 154 [131–179]* 9,5 %
	Весовой коэффициент ×10 ⁻⁴	29,4 ± 4,0 36,9 [14,3–39,3] 40,8 %	48,8 ± 1,9 49,7 [39,7–54,2]* 10,3 %

Примечание: * – отличается от показателей у мышей-самцов, $p < 0,05-0,001$.

для самок линии Balb/c [18]. Вследствие этой особенности весовой коэффициент надпочечников не может быть в полной мере использован в качестве показателя адаптационного статуса мышей-самок рассматриваемой линии, что также снижает информативность и другого показателя – отношения массы тимуса к массе надпочечников. Еще большее затруднение вызывает интерпретация половой разницы весовых характеристик селезенки у мышей линии Balb/c, которая, как известно [1], отличается крупными размерами, превышающими этот показатель у мышей большинства известных линий. Нам не удалось найти в литературе сведений, посвященных этому вопросу и проливающих свет на причину более крупного размера селезенки у самок Balb/c, кроме отдельных указаний на более высокую реактивность селезенки у этих животных по сравнению с самцами той же линии [19].

Несмотря на упомянутые сложности, связанные с неразработанностью критериев адаптационного статуса и половыми особенностями весовых характеристик органов иммунной системы и надпочечников у мышей линии Balb/c, полученные результаты, по нашему мнению, все же позволяют высказать ряд предположений относительно различий в состоянии интактных животных разного пола, принадлежащих к рассматриваемой линии. Как уже было отмечено, группа самок была несколько более однородна по величине исследованных показателей по сравнению с группой самцов и отличалась относительной стабильностью веса животных и меньшей вариабельностью целого ряда показателей по сравнению с характеристиками у самцов (табл. 1–3). По нашему мнению, в день обследования адаптационный статус самок был несколько выше, чем адаптационный статус самцов, поскольку несмотря на несколько более значительный возраст по сравнению с самцами, а также такой конституциональный признак самок Balb/c как увеличенный вес надпочечников, отношение массы тимуса к массе надпочечников у этих животных статистически значимо не отличалось от отношения массы указанных органов у самцов. Кроме того, самки демонстрировали более высокое и стабильное процентное содержание лимфоцитов в крови, чем самцы, соответствовавшее диапазону максимальных значений этого показателя для мышей Balb/c [1; 20]. Это позволяло сделать предположение о развитии у исследованной группы самок AP повышенной активации [9; 16].

На несколько более низкий адаптационный статус самцов по сравнению с отмеченным у самок указывали такие признаки, как статистически значимое уменьшение процентного содержания лимфоцитов в крови, моноцитоз, повышение содержания мочевины при тенденции к снижению уровня общего белка по сравнению с показателями у самок. При этом сдвиг альбумин-глобулинового индекса в сторону глобулинов, повышение уровня мочевины и щелочной фосфатазы, а также признаки умеренного моноцитоза могли быть связаны с некоторой напряженностью антистрессорных AP у самцов [2; 9; 16] и отражать активизацию метаболических и иммунных процессов, имеющую компенсаторное значение. Причины такого снижения адаптационного статуса самцов по сравнению с самками могли быть связаны с их меньшей стрессоустойчивостью и большей зависимостью от социального положения в группе, чем у самок [1; 2; 21].

При комплексном рассмотрении полученных результатов создается впечатление о существовании половых различий в регуляторных механизмах, которые доминируют у самок и самцов в физиологических условиях. Можно предположить, что у самцов имеет место некоторый сдвиг иммунореактивности в сторону В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета по сравнению с регуляторным контуром у самок, у которых, вероятно, более активны Т-клеточные иммунные процессы. Об этом может свидетельствовать увеличение содержания иммуноглобулинов относительно альбуминов и повышение уровня щелочной фосфатазы, влияющей на активность В-лимфоцитов и нейтрофилов [22], в крови самцов по сравнению с самками в то время, как показатели состояния самок указывали на высокую лимфопролиферативную активность в тимусе, сопровождающуюся максимальным процентным содержанием лимфоцитов в крови. Данное предположение согласуется со сведениями литературы о связанных с полом особенностях иммунитета у людей и животных и большей выраженности Т-клеточных процессов у особой женского пола, а В-клеточных иммунных процессов – у особой мужского пола [6; 21; 22]. Высокая вариабельность ряда исследованных показателей (отмечаемая у самцов линии Balb/c чаще, чем у самок) может указывать на существование у животных одного пола различных вариантов интеграции

механизмов реактивности, что может влиять на эффективность системной регуляции при действии повреждающих факторов. Для выяснения данного вопроса необходима разработка критериев характера и напряженности АР, аналогично используемой у людей и белых лабораторных крыс [9; 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение слабых и умеренных сдвигов традиционных лабораторных показателей, отражающих адаптационный статус и характеристики крови половозрелых самцов и самок линии Balb/c в условиях физиологической нормы, позволило выявить индивидуальные и половые особенности системных регуляторных процессов, которые мо-

гут иметь значение для устойчивости организма к действию повреждающих факторов, включая злокачественный процесс. Для объективизации связи половых и индивидуальных отличий исследованных показателей с системными механизмами неспецифической, в том числе, противоопухолевой, резистентности целесообразно разработать критерии характера и напряженности АР, аналогичные используемым у людей и белых лабораторных крыс. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности вопроса о половых различиях в реактивности Т-клеточных, В-клеточных и миелоидных звеньев иммунитета и влиянии выраженности иммунных процессов, доминирующих в физиологических условиях, на канцерогенез, что может способствовать разработке новых эффективных методов противоопухолевого лечения.

Список источников

1. Каркищенко В. Н., Шмидт Е. Ф., Брайцева Е. В. Исследователи предпочитают мышей BALB/c. Биомедицина. 2007;(1):57–70. EDN: NTSTLJ
2. Cait J, Cait A, Scott RW, Winder CB, Mason GJ. Conventional laboratory housing increases morbidity and mortality in research rodents: results of a meta-analysis. BMC Biol. 2022 Jan 13;20(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01184-0>
3. Жукова Г. В. Использование принципов активационной терапии для повышения противоопухолевой эффективности электромагнитных воздействий в эксперименте. Дисс. ... докт. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2006. EDN: NOASHR
4. Ермакова А. В., Кудяшева А. Г. Изменчивость гематологических показателей у разных видов лабораторных мышей. Известия Коми НЦ УрО РАН. 2021;5(51):13–19. <https://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-13-19>, EDN: ОТУККИ
5. Кит О. И., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А. и др. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020;66(4):445–450. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>, EDN: HMDEUV
6. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. Front Immunol. 2021;12:720952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720952>
7. Амиров Д. Р., Тамимдаров Б. Ф., Шагеева А. Р. Клиническая гематология животных: Учебное пособие. Казань: Центр информационных технологий КГАВМ, 2020, 134 с. EDN: OBQJQO
8. Гаркави Л. Х., Михайлов Н. Ю., Жукова Г. В., Мащенко Н. М. Средства и методы для диагностики физиологического стресса. Известия ЮФУ. Технические науки. 2009;9(98):41–45. EDN: KXNXRX
9. Zhukova GV, Schikhlyarova AI, Barteneva TA, Shevchenko AN, Zakharyuta FM. Effect of Thymalin on the Tumor and Thymus under Conditions of Activation Therapy In Vivo. Bull Exp Biol Med. 2018 May 1;165(1):80–83. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104-z>, EDN: XXKARF
10. Абрашова Т. В., Гущин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П. и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013, 116 с. EDN: PTSRUO
11. Асташкин Е. И., Ачкасов Е. Е., Фонин К. В., Берзин И. А., Бескова Т. Б., Болотских Л. А. и др. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль – 2С, 2010, 358 с. EDN: UAOCKN
12. Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н., Зубенкова Э. С., Вайнсон А. А., Бирюков А. П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(1):5–27. https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014, EDN: YTGJHJ

13. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British Journal of Experimental Pathology*. 1936;17:234–248.
14. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990, 224 с.
15. Faulkner JL, Harwood D, Bender L, Shrestha L, Brands MW, Morwitzer MJ, et al. Lack of Suppression of Aldosterone Production Leads to Salt-Sensitive Hypertension in Female but Not Male Balb/C Mice. *Hypertension*. 2018 Dec;72(6):1397–1406. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11303>
16. Krzych U, Thurman GB, Goldstein AL, Bressler JP, Strausser HR. Sex-related immunocompetence of BALB/c mice. I. Study of immunologic responsiveness of neonatal, weanling, and young adult mice. *J Immunol*. 1979 Dec;123(6):2568–2574.
17. George AJ, Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today*. 1996 Jun;17(6):267–271. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)80543-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(96)80543-3)
18. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 3е изд-во, 1983, 383 с.
19. Маркова Е. В. Поведение и иммунитет. Новосибирск: Новосибирский государственный педагогический университет. 2013, 165 с. EDN: SCWHZP
20. Singh SB, Lin HC. Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Innate Immunity. *Biomolecules*. 2021 Nov 29;11(12):1784. <https://doi.org/10.3390/biom11121784>
21. Бахметьев Б. А. Возрастные и половые различия формирования иммунной системы: связь с антропометрическими данными. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016;(1):2. EDN: VPZKCV
22. Hensel JA, Khattar V, Ashton R, Ponnazhagan S. Characterization of immune cell subtypes in three commonly used mouse strains reveals gender and strain-specific variations. *Lab Invest*. 2019 Jan;99(1):93–106. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0137-1>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, ResearcherID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Трепитакки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Участие авторов:

Жукова Г. В. – обработка и анализ результатов, анализ литературы, написание статьи;
Франциянц Е. М. – инициация исследований, научное редактирование, доработка текста;
Шихлярова А. И. – участие в анализе результатов и научном редактировании;
Каплиева И. В. – научное редактирование, доработка текста;
Трепитакки Л. К. – работа с экспериментальными животными, некропсия, участие в статистической обработке результатов;
Галина А. В. – непосредственное определение показателей крови.