

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА МЫШЕЙ ЛИНИЙ BALB/C И C57BL/6 ПРИ ОТСУТСТВИИ СПЕЦИАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Г. В. Жукова[✉], Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки,
П. С. Качесова, А. В. Галина, Н. Д. Ушакова, Е. В. Шалашная, О. Г. Ишонина

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

✉ galya_57@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнительный анализ показателей крови и некоторых характеристик адаптационного статуса интактных мышей линий Balb/c и C57Bl/6 обоего пола.

Материалы и методы. Исследования проводили у интактных мышей обоего пола линий C57Bl/6 ($n = 18$) и Balb/c ($n = 20$). Возрастные характеристики животных соответствовали первой половине репродуктивного периода. Изучали показатели общего и биохимического анализа крови, весовые характеристики тимуса, селезенки и надпочечников. Оценивали характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР). При статистическом анализе использовали коэффициент вариации (CV), t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни.

Результаты. У мышей обеих изученных линий было отмечено доминирование самок над самцами по весовым характеристикам тимуса и селезенки и частоте развития наиболее благоприятной антистрессорной АР повышенной активации. Вариабельность изученных показателей в целом у самок была ниже, чем у самцов. При этом у мышей линии C57Bl/6 животные разного пола имели сходный характер АР (АР повышенной активации), но отличались признаками напряженности этой реакции, указывающими на разный диапазон уровней реактивности, на которых развивалась эта АР у самцов и самок. У мышей линии Balb/c животные разного пола различались характером преобладавших антистрессорных АР. Сравнение биохимических показателей крови самок разных линий указывало на более активный углеводный обмен у мышей линии Balb/c и более активный белковый обмена – у мышей линии C57Bl/6. Животные линии C57Bl/6 имели преимущество над мышами Balb/c (особенно выраженное у самок) по некоторым показателям адаптационного статуса.

Заключение. Результаты исследования указывали на возможное различие в соотношении углеводного и белкового обмена у самок Balb/c и C57Bl/6 и свидетельствовали о более благоприятном состоянии регуляторных систем у мышей линии C57Bl/6 по сравнению с животными линии Balb/c. Выявленные регуляторные и метаболические межлинейные различия могут обусловить особенности в реакции организма животных, принадлежащих к разным линиям, на злокачественный процесс и эффективность противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: гематологические показатели, адаптационный статус, антистрессорные адаптационные реакции, метаболизм

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Галина А. В., Ушакова Н. Д., Шалашная Е. В., Ишонина О. Г. Особенности показателей крови и адаптационного статуса мышей линий Balb/c и C57Bl/6 при отсутствии специальных воздействий. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 44-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>, <https://elibrary.ru/hogdam>

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 25.05.2023; одобрена после рецензирования 25.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., Галина А. В., Ушакова Н. Д., Шалашная Е. В., Ишонина О. Г., 2023

FEATURES OF BLOOD PARAMETERS AND ADAPTATIONAL STATUS OF BALB/C AND C57BL/6 MICE LINES IN THE ABSENCE OF SPECIAL INFLUENCES

G. V. Zhukova[✉], E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, A. V. Galina, N. D. Ushakova, E. V. Shalashnaya, O. G. Ishonina

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

ABSTRACT

Purpose of the study. A comparative analysis of blood parameters and some characteristics of the adaptation status of intact Balb/c and C57Bl/6 mice of both sexes.

Materials and methods. We investigated intact mice of both sexes belonging to the C57Bl/6 ($n = 18$) and Balb/c ($n = 20$) lines. The age characteristics of these animals corresponded to the first half of the reproductive period. We studied the parameters of the complete and biochemical blood tests, the weight characteristics of the thymus, spleen and adrenal glands. The character and tension of general nonspecific adaptational reactions of the body (AR) were assessed as well. In statistical analysis we used the coefficient of variation (CV), Student's t-test, Mann-Whitney test.

Results. In mice of both studied lines, the dominance of females over males was noted in terms of the weight characteristics of the thymus and spleen, the development of the most favorable antistress AR, and the number of indicators with low variability. At the same time, in C57Bl/6 mice, animals of different sexes had a similar nature of AR (AR of elevated activation), but differed in signs of tension, this might indicate the difference in the range of levels of reactivity, appropriate to AR in males and females C57Bl/6. Unlike C57Bl/6, mice Balb/c mice of different sexes were distinguished with the predominant antistress AR. Differences between C57Bl/6 mice and Balb/c mice in terms of amylase and ALT activity indicated a shift towards carbohydrate metabolism in Balb/c mice and a shift towards protein metabolism in C57Bl/6 mice. Animals of the C57Bl/6 line had an advantage over Balb/c mice (especially pronounced in females) in some indicators of the adaptation status.

Conclusion. The results of the study indicated possible difference in the ratio of carbohydrate and protein metabolism in the animals of the studied lines and testified a more favorable state of the regulatory systems in C57Bl/6 mice compared to animals of the Balb/c line. The revealed regulatory and metabolic interlinear differences can determine the features in the reaction of the body of animals belonging to different lines to the malignant process and efficiency of antitumor therapy.

Keywords: hematological parameters, adaptation status, antistress adaptational reactions, metabolism

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Galina A. V., Ushakova N. D., Shalashnaya E. V., Ishonina O. G. Features of blood parameters and adaptational status of Balb/c and C57Bl/6 mice lines in the absence of special influences. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 44-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>, <https://elibrary.ru/hogdam>

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 25.05.2023; approved after reviewing 25.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования на животных моделях направлены на выявление фундаментальных механизмов канцерогенеза и экспериментальное обоснование новых средств и методов лечения. При этом возникает необходимость идентификации и разделения универсальных закономерностей и особенностей реакций опухоли и организма, обусловленных молекулярно-генетическими характеристиками, состоянием регуляторных систем конкретных особей [1; 2], полом [3–5] и возрастом животных [6; 7], их линейной принадлежностью [5; 8]. Мыши линий Balb/c и C57Bl/6 относятся к числу лабораторных грызунов, наиболее широко используемых в медико-биологических исследованиях, в том числе, при доклинических испытаниях новых средств и технологий противоопухолевого лечения [1; 9]. Имеются сведения о целом ряде анатомических, репродуктивных и поведенческих особенностей этих животных, которые необходимо учитывать при проведении экспериментальных исследований [10–12]. При этом остается мало изученным вопрос о межлинейных различиях в функционировании их регуляторных систем и адаптационном статусе, что, с учетом разной стрессоустойчивости этих животных [1; 13; 14] и высоковероятном их происхождении от разных подвидов мышей *Mus musculus* [15; 16], представляется весьма важным при разработке эффективных методов противоопухолевых воздействий и выявлении универсальных патогенетически значимых процессов. Актуальность указанного вопроса усиливается в связи с достаточно длительным существованием рассматриваемых линий экспериментальных животных, поскольку нарастание числа близкородственных скрещиваний могло привести к усилению или, напротив, к ослаблению ранее известных иммунологических и физиологических особенностей мышей этих линий [15].

Информативность биохимических и цитологических показателей крови для общей оценки состояния организма, а также корреляция адаптационного статуса с процессами в органах иммунной и нейроэндокринной систем [17; 18] позволяет использовать гематологические показатели и сдвиги весовых характеристик внутренних органов для объективизации результатов исследований и выявлении универсальных системных перестроек при

действии повреждающих факторов. Одним из этапов решения этих задач является сравнительный анализ показателей, отражающих состояние регуляторных систем, адаптационный статус и особенности метаболизма животных указанных линий в условия физиологической нормы.

Цель исследования: сравнительный анализ показателей крови и некоторых характеристик адаптационного статуса интактных мышей линий Balb/c и C57Bl/6 обоего пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали показатели, характеризующие состояние интактных мышей обоего пола, принадлежавших линиям C57Bl/6 ($n = 18$) и Balb/c ($n = 20$). Использовали животных собственной разведения вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, первоначально приобретенных в питомнике «Рапполово». Каждая из четырех групп (контрольная и основная группы животных двух исследованных линий) включала 9–10 животных. Их возрастные характеристики соответствовали первой половине репродуктивного периода. Согласно известным зависимостям между весом и продолжительностью жизни лабораторных грызунов различных линий [9; 19] возраст мышей линии C57Bl/6 составил 9–12 недель, а у мышей линии Balb/c этот показатель соответствовал 9–16 неделям. Различия в продолжительности жизни носили случайный характер, были обусловлены ограничением выбора мышей с совпадающими весовыми характеристиками возможностями собственной разведения и не были критичны в отношении их принадлежности к категории молодых животных, способных к интенсивному размножению [9].

Для оценки особенностей общего состояния и адаптационного статуса интактных животных разных линий было проведено изучение общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа крови, а также весовых характеристик тимуса, селезенки и надпочечников (масса и весовые коэффициенты указанных органов). При этом особое внимание обращали на процентное содержание лимфоцитов в крови, массы и весовые коэффициенты тимуса и надпочечников, а также на соотношение масс этих органов как на показатели характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма AP [17; 18]. Проводили некропсию, выделение и взвешивание органов живот-

ных, подвергнутых эвтаназии путем декапитации. Весовой коэффициент органа представлял собой отношение массы органа к массе животного в граммах, умноженное на 10^4 . Для определения показателей крови, полученной после эвтаназии, использовали гемоанализатор «Exigo EOS vet» (Boule Medical A. B., Швеция) и биохимический анализатор VetScanVS2 (ABAXIS Inc., Германия). При этом в случае мышей C57Bl/6 биохимические показатели крови определяли только у самок (в силу технических сложностей, помешавших определению этих показателей у самцов). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли размах вариаций изученных показателей, их медианы, средние значения и ошибки средних, а также коэффициент вариации (CV). Для оценки статистических различий вариационных рядов использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении значений показателей) и непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате сравнительного анализа исследованных гематологических показателей, весовых характеристик органов иммунной системы и надпочечников, а также соотношения массы тимуса и надпочечников у животных обоего пола были выявлены особенности характера и выраженности половых различий, а также ряд межлинейных различий в значении отдельных показателей у мышей одного пола. В таблице 1 представлены те показатели, которые имели половые различия у животных исследованных линий.

Ранее мы обсуждали половые различия цитологических и биохимических показателей крови и весовых характеристик внутренних органов иммунной системы и надпочечников интактных мышей линии Balb/c [20] (табл. 1). У этих животных при близких значениях уровня гемоглобина в крови в целом имелись половые различия в количестве эритроцитов и насыщении их гемоглобином. На уровне весовых характеристик исследованных органов отличия мышей-самок от мышей-самцов этой линии заключались в несколько более активной пролиферации в тимусе (выявленной по весу органа с учетом несколько большего, чем у самцов, возраста мышей-самок), заметно более крупных надпочечниках (что являлось известной консти-

туциональной особенностью мышей-самок линии Balb/c) [1] и селезенке (табл. 1). Эти различия, наряду с отличительными особенностями биохимических показателей крови и заметно более высоким процентным содержанием лимфоцитов, позволили сделать предположение о более выраженной активизации Т-клеточного звена иммунитета и более высоком адаптационном статусе самок, развитию у них АР повышенной активации. Как известно, именно эта АР отличается наиболее заметными повышением активности регуляторных систем и уровня неспецифической резистентности организма [18]. В то же время, комбинация признаков, отмеченная у мышей-самцов, могла указывать на развитие АР тренировки и спокойной активации [2; 18] и относительно более высокую по сравнению с наблюдаемым у самок активность В-клеточного звена и нейтрофилов (сдвиг альбумин-глобулинового индекса в сторону глобулинов, более высокая, чем у самок, активность щелочной фосфатазы, способной оказывать влияние на состояние В-лимфоцитов и нейтрофилов) [21; 22].

Как видно из таблицы 1, у мышей линии C57Bl/6 аналогично отмеченному для животных линии Balb/c, имелись половые отличия по весовому коэффициенту селезенки и надпочечников, а также по насыщенности эритроцитов гемоглобином. Относительный вес селезенки мышей-самок обеих линий не менее чем в 1,5 раза превышал этот показатель у самцов, тогда как различия по двум другим показателям имели противоположную направленность. Так, самки линии Balb/c отличались от самцов более крупными надпочечниками (известная конституциональная особенность этих животных) [1] и меньшим средним уровнем гемоглобина в эритроците. Противоположно этому, у мышей-самок линии C57Black/6, относительный вес надпочечников был ниже, а насыщенность эритроцитов гемоглобином – несколько выше, чем у самцов (табл. 1).

Кроме того, мыши-самцы линии C57Bl/6 отличались от самок более высоким содержанием тромбоцитов и более крупными надпочечниками. При этом весовые коэффициенты тимуса и соотношение массы тимуса и надпочечников самок значительно превышали эти показатели у самцов (соответственно, в 1,9 и в 2,8 раза), тогда как процентное содержание лимфоцитов в обоих случаях соответствовало максимальным значениям референсного интервала для данной линии и не имело половых различий (табл. 1). Таким образом у жи-

Таблица 1. Показатели крови и весовые характеристики внутренних органов, отличающиеся у мышей линий C57Bl/6 и Balb/c разного пола. ($X_{cp.} \pm m$, Me [$X_{min} - X_{max}$], CV %)

Показатель	Самцы	Самки
C57Bl/6	Вес тимуса 35,2 ± 5,7 32 [23–59] 32,5 % n = 9	56,2 ± 7,7 [†] p = 0,064 58 [41–79] 27,3 % n = 9
	Весовой коэффициент тимуса 14,4 ± 2,4 13,1 [9,6–19,6] 33 %	27,6 ± 3,4* p = 0,016 27,3 [20–38,5]* p < 0,01 24,9 %
	Вес надпочечников 18,1 ± 1,1 17 [16–21] 12,4 %	10,5 ± 0,7* p = 0,00006 11 [8,5–12]* p < 0,01 12,6 %
	Весовой коэффициент надпочечника 7,5 ± 0,8 6,9 [5,9–9,5] 21,0 %	5,2 ± 0,2* p < 0,001 5 [4,6–5,8]* p < 0,01 8,8 %
	Вес селезенки 81,6 ± 4,0 80 [71–91] 9,8 %	102,4 ± 7,1* p = 0,038 99 [88–126]* p < 0,05 14,3 %
	Весовой коэффициент селезенки 33,4 ± 2,2 32,3 [27,8–38,3] 12,9 %	51,3 ± 6,4* p = 0,03 46,8 [42,9–74,1]* p < 0,01 25,1 %
	Масса тимуса/масса надпочечника 1,9 ± 0,4 1,6 [1–3,1] 42,8 %	5,4 ± 0,55* p < 0,001 5,1 [4,8–7,2]* p < 0,01 20,6 %
	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг) 17 ± 0,3 16,8 [16,6–17,9] 3,2 %	18,6 ± 0,4* p = 0,015 18,5 [17,3–19,7]* p = 0,01 4,7 %
	Число тромбоцитов, (10 ⁹ /л) 994 ± 18,5 1006 [943–1030] 3,7 %	735 ± 77,5* p = 0,014 755 [515–905]* p < 0,01 21,1 %
Balb/c	Вес тимуса 28,4 ± 5,3 30 [13–42] 37,3 % n = 10	4,1 ± 5,7 [†] p = 0,098 43 [24–68] 35,7 % n = 10
	Весовой коэффициент тимуса 10,1 ± 1,6 9,1 [5,8–14,2] 32,8 %	13,3 ± 2,1 13,2 [8,5–24,7] 41,7 %
	Вес надпочечника 14,2 ± 1,7 15 [10–19] 24,1 %	28,9 ± 1,9* p = 0,00003 28 [21–32]* p < 0,01 18,4 %
	Весовой коэффициент надпочечника 5,1 ± 0,23 5,1 [4,4–5,9] 13,5 %	9,0 ± 0,6* p = 0,00003 8,3 [7,6–11,8]* p < 0,01 16,8 %
	Вес селезенки 84,2 ± 14 94 [39,4 – 130] 50,0 %	156 ± 5,0* p = 0,0002 154 [131–179]* p < 0,01 9,5 %
	Весовой коэффициент селезенки 29,4 ± 4,0 36,9 [14,3–39,3] 40,8 %	48,8 ± 1,9* p = 0,00003 49,7 [39,7–54,2]* p < 0,01 10,3 %
	Уровень эритроцитов (10 ⁹ /л) 5,57 ± 0,42 5,8 [3,9–6,4] 22,6 %	6,9 ± 0,42* p = 0,042 7,3 [3,8–8,2]* p < 0,01 18,4 %
	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг) 21,8 ± 0,8 21,4 [19,9–25,2] 11,0 %	19,5 ± 0,7* p = 0,048 18,8 [17,5–25,5]* p < 0,01 11,2 %
	Лимфоциты, % 69,6 ± 4,0 71,4 [49,4–84,7] 17,2 %	83,6 ± 1,33* p = 0,0050 84,2 [77,4–87,7]* p < 0,01 5,0 %
	Моноциты, % 13,3 ± 1,7 12,9 [6,5–20,5] 38,3 %	7,24 ± 0,50* p = 0,0041 7,0 [5,4–10,2]* p < 0,01 20,6 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов; [†] – отличие от показателя у мышей самцов на уровне тенденции (p < 0,1).

вотных линии C57Bl/6 более четко, чем у мышей линии Balb/c, было выражено доминирование самок над самцами по весовым характеристикам тимуса, что могло отражать более высокий уровень лимфо-пролиферативной активности в тимусе самок.

В таблице 2 представлены показатели, различающиеся у мышей-самцов исследованных линий. Самцы C57Bl/6 превосходили однополых мышей линии Balb/c по весу надпочечников, уровню лейкоцитов и процентному содержанию лимфоцитов в крови. Менее значительное по сравнению с самцами Balb/c содержание гемоглобина в эритроцитах крови самцов C57Bl/6 было компенсировано более высоким числом эритроцитов в крови этих животных, что обусловило тенденцию к более высокому уровню гемоглобина у этих животных по сравнению с самцами Balb/c (табл. 2).

Обращала на себя внимание более низкая вариабельность ряда показателей у самцов линии C57Bl/6 по сравнению с мышами Balb/c того же пола. Так, все три характеристики эритроцитарного ростка крови и относительное содержание лимфоцитов у самцов C57Bl/6 имели значения CV ниже 10 %. При этом процентное число лимфоцитов

у этих животных, аналогично отмеченному ранее для самок Balb/c [20] было, практически, постоянным (CV % = 2,2 %, табл. 2), находилось в диапазоне максимальных значений данного показателя у животных рассматриваемой линии [10] (табл. 2) и могло указывать на развитие у этих самцов AP повышенной активации [18].

Сведения о межлинейных различиях показателей мышей-самок исследованных линий представлены в таблице 3. Следует отметить, что у самок эти различия были выражены в большей степени, чем у самцов. Так, мыши-самки C57Bl/6 отличались значительно более крупным тимусом и существенно более мелкими надпочечниками, чем самки Balb/c. Вследствие этого отношение массы тимуса и надпочечников у самок C57Bl/6 в 3,4 раза превысило данный показатель у мышей-самок Balb/c (табл. 3).

Кроме того, у самок C57Bl/6 значительно более высокие значения были отмечены также и для таких показателей, как уровень лейкоцитов в крови, а также активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (в 1,4 и 2,7 раз, соответственно). В то же время показатель активности амилазы в крови этих животных был

Таблица 2. Исследованные показатели, различающиеся у мышей-самцов линий C57Bl/6 и Balb/c.
 $(\bar{X}_{cp.} \pm m, Me [X_{min} - X_{max}], CV \%)$

Показатели	Balb/c, n = 10	C57Bl/6, n = 9
Весовой коэффициент надпочечников	5,1 ± 0,34 5,1 [4,4–5,9] 13,4 %	7,5 ± 0,8* p = 0,0280 6,9 [5,9–9,5]* p < 0,01 21,0 %
Уровень гемоглобина в крови (г/л)	119,7 ± 6,8 120 [89–138] 13,9 %	135,2 ± 3,3 [†] p < 0,07 136 [128–143] 4,9 %
Число эритроцитов в крови (10 ⁹ /л)	5,57 ± 0,42 5,8 [3,9–6,4] 18,4 %	7,9 ± 0,3* p = 0,0014 8,2 [7,2–8,5]* p < 0,01 6,9 %
Среднее содержание гемоглобина в эритроците крови (пг)	21,8 ± 0,8 21,4 [19,9–25,2] 8,6 %	17 ± 0,3* p = 0,00033 16,8 [16,6–17,9]* p < 0,01 3,2 %
Уровень лейкоцитов в крови (10 ⁹ /л)	4,8 ± 0,5 5,3 [3–6] 27,6 %	10,7 ± 1,0* p = 0,0005 10,8 [8,2–12,2]* p < 0,01 18,5 %
Относительное число лимфоцитов, %	69,6 ± 4,8 71,4 [49,4–84,7] 17 %	85,8 ± 1,0* p = 0,0092 86,3 [83–87,8]* p < 0,01 2,2 %
Относительное число моноцитов, %	13,3 ± 2,02 12,9 [6,5–20,5] 37,3 %	6,5 ± 0,4* p = 0,0092 6,2 [5,8–7,6]* p < 0,01 12,5 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов линии Balb/c; [†] – отличается от показателей у мышей-самцов линии Balb/c на уровне тенденции, p < 0,1.

почти в 2 раза ниже, чем у мышей-самок линии Balb/c (табл. 3). Межлинейные различия в активности амилазы и АЛТ могли указывать на отличительные особенности метаболизма у мышей Balb/c и C57Bl/6 – более высокого уровня углеводного обмена у мышей-самок Balb/c и сдвиг в сторону белкового обмена – у животных линии C57Bl/6.

У мышей-самок изученных линий наблюдались стабильные (CV 3,1 и 5,0 %, соответственно, у животных линий C57Bl/6 и Balb/c) близкие к максимальным и, практически, совпадающие значения процентного содержания лимфоцитов в крови (84,0 и 83,6 %, соответственно), что могло свидетельствовать о развитии у этих животных АР повышенной активации [2; 18]. При этом, как и в случае сравнения самцов разных линий, обращала на себя внимание, в целом, более низкая вариабельность показателей у животных линии C57Bl/6 (табл. 3). Так, у самок указанной линии значения CV показателей адаптационного статуса не превышали 25 %, тогда как у однополых с ними мышей линии Balb/c высокой вариабельностью (CV 41,7–56 %) отличались 3 из 7 показателей, представленных в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, адаптационный статус человека и животных может быть оценен путем определения характера и напряженности АР, имеющих интегральный характер и отражающих состояние регуляторных систем организма [2; 17; 18]. Процентное содержание лимфоцитов в крови, весовые коэффициенты органов иммунной и эндокринной системы, соотношение масс тимуса и надпочечников позволили дать ориентировочную оценку адаптационного статуса животных изученных линий. Максимальные для данной линии и стабильные значения процентного содержания лимфоцитов у мышей C57Bl/6 (CV 2,2 и 3,1 %, соответственно, у самцов и самок) указывали на развитие у животных обоего пола АР повышенной активации. При этом существенно более крупный тимус у самок и одновременно заметно более мелкие надпочечники по сравнению с этими показателями у самцов могли указывать на более высокий по сравнению с самцами уровень реактивности, на котором развивалась АР повышенной активации у самок линии C57Bl/6 [2; 18]. Как известно, понятие уров-

Таблица 3. Исследованные показатели, различающиеся у мышей-самок C57Bl/6 и Balb/c.
($\bar{X}_{\text{ср.}} \pm m$, Me [X_{min} – X_{max}], CV %)

Показатели	Balb/c, n = 10	C57Bl/6, n = 9
Весовой коэффициент тимуса	13,3 ± 2,1 13,2 [8,5–24,7] 41,7 %	27,6 ± 3,4* p = 0,016 27,3 [20–38,5]* p < 0,01 24,9 %
Весовой коэффициент надпочечника	9,0 ± 0,6 8,3 [7,6–11,8] 18 %	5,2 ± 0,2* p = 0,001 5,0 [4,6–5,8]* p < 0,01 8,8 %
Вес тимуса/вес надпочечника	1,6 ± 0,3 1,6 [0,6–3,2] 56 %	5,4 ± 0,55* p = 0,000016 5,1 [4,8–7,2]* p < 0,01 20,6 %
Уровень лейкоцитов (10 ⁹ /л)	3,8 ± 0,54 3,35 [1,8–7] 42,6 %	10,3 ± 1,1* p = 0,000071 10,5 [7,6–13] * p < 0,01 22,4 %
Щелочная фосфатаза	53,44 ± 2,63 55[47–61] 13,9 %	104 ± 11* p = 0,00095 100 [83–123] * p < 0,01 21,2 %
АЛТ	31,8 ± 2,3 32 [21–44] 20,6 %	46,4 ± 3,8* p = 0,0072 49 [38–56] * p < 0,01 16,6 %
Амилаза	1124 ± 72 1098 [875–1502] 19 %	586 ± 33* p = 0,00003 606 [495–662] * p < 0,01 11 %

Примечание: * – статистически значимо отличается от показателей у мышей-самцов.

ня реактивности АР связано с выявленной ранее периодической закономерностью развития этих реакций, заключающейся в зависимости характера и напряженности АР от абсолютной и относительной величины вызывающего их воздействия [18]. Было показано, что по мере повышения или снижения интенсивности действующего фактора тетрады АР (АР тренировки – АР спокойной активации – АР повышенной активации – АР стресс) закономерно повторяются. При этом одноименные АР разных уровней реактивности, вызываемые воздействиями разной интенсивности, наряду со сходными чертами (процентное содержание лимфоцитов, соотношение эффектов глюко- и минералокортикоидных гормонов и некот. др.), имеют отличия в выраженности признаков напряженности в функционировании регуляторных систем организма. При этом наиболее физиологичные антистрессорные АР, в наибольшей степени способствующие активации системных механизмов неспецифической резистентности, развиваются в ответ на низкоинтенсивные воздействия различной природы, то есть на высоких уровнях реактивности организма.

Более низкие уровни реактивности, на которых развивалась АР повышенной активации у самцов линии C57Bl/6, по сравнению с уровнями реактивности одноименной АР у самок, могли быть обусловлены психосоматическим состоянием, формирующимся у самцов по достижении ими полового созревания и обуславливающим их агрессивное поведение. Как известно, такое поведение сопровождается активацией эрготропных процессов, повышением уровня катехоламинов и тестостерона в крови и тканях, а также более значительным уровнем клеточной энергетики [23; 24].

Как было описано ранее у мышей линии Balb/c отмечались половые различия в процентном содержании лимфоцитов и некоторых других показателях [20]. По совокупности этих изменений можно было судить о половых различиях в адаптационном статусе, связанных с характером АР – развитии АР повышенной активации у самок и развитии АР тренировки и спокойной активации, в том числе, с признаками напряженности этих АР у самцов. Как уже указывалось ранее, такие различия в характере АР у животных разного пола могли быть обусловлены зависимостью психосоматического состояния самцов от их социального положения в группе, а также могли отражать и наличие каких-либо иных конституциональных особенностей, связанных с понижен-

ной по сравнению с самками стрессоустойчивостью самцов линии Balb/c [1; 5; 25].

Характерной чертой животных обеих изученных линий было весьма значительное превышение весового коэффициента селезенки самок аналогичного показателя у самцов. К сожалению, нам не удалось найти в литературе развернутого объяснения указанного полового различия, кроме сведений о более значительной, чем у самцов, функциональной активности селезенки самок линий Balb/c [10; 26]. Еще одной общей особенностью животных изученных линий явилось наличие признаков, указывающих на более выраженную лимфопролиферативную активность в тимусе самок по сравнению с тем, что наблюдалось у самцов. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе представлениями о разном соотношении активности Т- и В-клеточных процессов у животных разного пола – сдвиге соотношения в сторону Т-клеточных механизмов у самок и сдвиге соотношения в сторону В-клеточных процессов у самцов [5; 27; 28].

Результаты сравнения изученных показателей у однополых животных линий C57Bl/6 и Balb/c свидетельствовали о большей выраженности межлинейных различий у самок по сравнению с самцами. Помимо конституциональных различий в общем содержании лейкоцитов, у самцов изученных линий были отмечены особенности в процентном содержании мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) в крови, а также в характеристиках красного ростка крови. По нашему мнению, эти особенности, могли отражать более высокий адаптационный статус животных линии C57Bl/6, отличающихся, как известно, большей стрессоустойчивостью по сравнению с мышами линии Balb/c [1; 13; 14]. При этом более низкая вариабельность показателей у мышей-самцов линии C57Bl/6 могла быть обусловлена тем, что у всех этих животных развивалась АР повышенной активации, тогда как у самцов линии Balb/c спектр антистрессорных АР был шире.

Межлинейные различия, выявленные у самок, также указывали на более высокий адаптационный статус животных линии C57Bl/6. При этом максимальные значения процентного содержания лимфоцитов в крови самок обеих линий в комбинации с доминированием мышей линии C57Bl/6 над животными линии Balb/c по весовым характеристикам тимуса и отношению масс тимуса и надпочечников свидетельствовали о том, что у самок линии C57Bl/6 развитие АР повышенной активации

ции происходило в диапазоне более высоких уровней реактивности организма, чем у самок Balb/c. Умеренная и низкая вариабельность показателей у мышей линии C57Bl/6 могла отражать высокую степень совпадения уровней реактивности этих животных внутри диапазона, тогда как высокая вариабельность показателей у самок линии Balb/c могла, напротив, указывать на заметные различия в уровнях реактивности, на которых развивалась АР повышенной активации у мышей-самок этой линии. Вероятно, различия в диапазонах уровней реактивности АР самок C57Bl/6 и Balb/c могли в определенной степени влиять и на стрессоустойчивость животных изученных линий.

Более низкая вариабельность показателей адаптационного статуса у мышей обоего пола линии C57Bl/6 по сравнению вариабельностью этих показателей у животных линии Balb/c могла отражать наличие более устойчивых регуляторных взаимоотношений у мышей линии C57Bl/6. Согласно нелинейной динамике сложных открытых (диссипативных) систем, к которым относятся биологические системы, такие устойчивые состояния характеризуются оптимизацией регуляторных и метаболических процессов, что обеспечивает энергоэкономный режим их функционирования [29; 30].

Интерес представляют результаты сравнительного анализа биохимических показателей крови мышей-самок линии C57Bl/6 и Balb/c. Они указывают на особенности обмена исследованных животных, которые могут иметь значение для реакции мышей разных линий на противоопухолевую терапию. Так, межлинейные различия в активности АЛТ и амилазы могли отражать особенности соотношения углеводного и белкового обмена у животных, принадлежащих к разным линиям. Известно, что наибольшей скоростью отличается углеводный обмен. При этом головной мозг, характеризующийся высокой интенсивностью энергетического обмена и обедненный по сравнению с другими тканями запасами глюкозы и гликогена, потребляет не менее 50 % свободной глюкозы из артериальной крови [31]. В связи с этим сдвиг в сторону углеводного обмена у мышей линии Balb/c, очевидно, способствует достижению высокого уровня энергетического обмена мозга и реализации такой известной особенности мышей линии Balb/c, как хорошая обучаемость [1].

Более высокая, чем у животных линии Balb/c, активность АЛТ у мышей-самок линии C57Bl/6 при заметно сниженном уровне активности амилазы

указывала на сдвиг метаболизма этих животных в сторону белкового обмена. Таким образом, у мышей линии C57Bl/6 наблюдалось снижение обеспеченности мозга энергетическими субстратами при повышении пластических ресурсов организма по сравнению с тем, что наблюдалось у мышей-самок линии Balb/c. При этом снижение общей потребности организма в «быстрой» энергии, получаемой в результате метаболизма углеводов, могло быть связано с установлением устойчивых энергоэкономных режимов регуляции, о которых было сказано выше. Данное предположение согласуется с известными сведениями об относительно невысоком энергетическом обмене и плохой обучаемости мышей линии C57Bl/6 [32], отличающихся при этом более интенсивной двигательной активностью и более активным поведением, чем мыши линии Balb/c [11; 33], а также отмеченной нами выше относительно низкой вариабельностью показателей адаптационного статуса. При этом доминирование самок линии C57Bl/6 над мышами линии Balb/c по активности щелочной фосфатазы и АЛТ, наряду с более высоким уровнем у этих животных лимфопролиферативных процессов в тимусе, могло указывать на усиление активности всех звеньев иммунной системы (как Т-клеток, так и В-клеток и нейтрофилов) [21; 22], и иметь значение для более высокой стрессоустойчивости этих животных по сравнению со стрессоустойчивостью мышей линии Balb/c [1; 13; 14].

Выявленные особенности системной регуляции могут оказывать заметное влияние на механизмы неспецифической противоопухолевой резистентности и эффективность противоопухолевого лечения. Так, характер и напряженность наиболее устойчивых для того или иного организма АР, уровень реактивности, на котором они развиваются, могут в заметной степени определять функциональное состояние центров вегетативной регуляции и периферических звеньев нейроэндокринной и иммунной систем, модулируя состояние тканей. В свою очередь, соотношение симпатических и парасимпатических влияний в тканевых локусах, комбинация и активность биохимических факторов нейроэндокринной и иммунной систем, продуктов метаболизма могут способствовать или, напротив, препятствовать развитию злокачественного процесса [34; 35].

Особенности обмена могут иметь значение в связи с важной ролью энергетического гомеостаза злокачественных клеток и окружающих тканей в онкогенезе и реализации эффектов про-

водимой терапии. В связи с этим в последние годы возрастает внимание к вопросу о метаболической сопроводительной терапии онкологических заболеваний [36; 37]. Было показано, что метаболический фон, наличие и вид энергетических субстратов могут иметь существенное значение для эффективности противоопухолевой химиотерапии [38; 39]. При этом, средства метаболической терапии, используемые при ряде тяжелых хронических заболеваний, могут оказывать ингибирующее влияние на злокачественный процесс. В частности, целый ряд исследований свидетельствует об онкопротекторном действии метформина, являющегося препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа [39; 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования интактных мышей линий C57Bl/6 и Balb/c обоего пола, наряду с половыми различиями сходного характера (доминированием мышей-самок над самцами по весовым характеристикам тимуса и селезенки, развитию наиболее благоприятных антистрессорных АР и числу показателей с низкой вариабельностью), был выявлен целый ряд межлинейных особенностей адаптационного статуса и биохимических показателей крови. Межлинейные особенности адаптационного статуса указывали на то, что у мышей линии C57Bl/6 животные разного пола имели сходный характер АР (АР повышен-

ной активации), которые, однако, развивались на разных уровнях реактивности, тогда как у мышей линии Balb/c животные разного пола различались характером преобладавших антистрессорных АР (у самок – АР повышенной активации, у самцов, очевидно – АР спокойной активации и тренировки). При этом, в целом, выявленные межлинейные различия свидетельствовали о более благоприятном состоянии регуляторных систем у мышей линии C57Bl/6, что дополняет известные сведения о более высокой стрессоустойчивости этих животных по сравнению с мышами линии Balb/c. Межлинейные особенности изученных биохимических показателей крови свидетельствовали об отличии самок мышей линии C57Bl/6 от самок мышей линии Balb/c по соотношению углеводного и белкового обмена. Полученные данные указывают на более активный углеводный обмен у мышей линии Balb/c и более интенсивный белковый обмен – у мышей линии C57Bl/6.

Результаты анализа позволяют сделать предположение о некоторых механизмах, способствующих или препятствующих стрессоустойчивости и обучаемости изученных животных. Выявленные межлинейные различия позволяют определить направления дальнейшего изучения регуляторно-метаболических характеристик линейных мышей, которые необходимо учитывать при выборе адекватных экспериментальных моделей для разработки эффективных методов комплексного 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. 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
3. 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
4. Макарова О. В., Постовалова Е. А., Гао Ю., Добрынина М. Т. Половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при экспериментальном остром и хроническом язвенном колите. Медицинская иммунология. 2020;22(1):157–164. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SDO-1661>
5. Hensel JA, Khatrar 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>

6. Pinchuk LM, Filipov NM. Differential effects of age on circulating and splenic leukocyte populations in C57BL/6 and BALB/c male mice. *Immun Ageing*. 2008 Feb 11;5:1. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-1>
7. Ahsani DN, Fidianingsih I. Age-related changes of malondialdehyde, body weight and organ weight in male mice. *Universa Medicina*. 2018 Jun 25;37(2):115–126. <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2018.v37.115-126>
8. 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: OTYKKI
9. Абрашова Т. В., Гушин 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
10. 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.
11. Кашкин В. А. Различия в поведении мышей двух линий C57Bl/6 и Balb/c в тесте открытого поля на фоне введения прегабалина. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020;4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-09>
12. Wirth-Dzięciołowska E, Karaszewska J, Sadowski T, Pyśniak K, Gajewska M. Selected blood serum biochemical indicators in twelve inbred strains of laboratory mice. *Animal Science Papers and Reports*. 2009;27(2):159–167. Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/22548022/selected-blood-serum-biochemical-indicators-in-twelve-inbred->, Accessed: 27.03.2023.
13. Семенов Х. Х., Каркищенко Н. Н., Казакова Л. Х., Бескова Т. Б., Лушникова З. С., Егорова И. Ю. и др. Межлинейные различия в чувствительности к острой гипобарической гипоксии у инбредных мышей коллекционного фонда. *Биомедицина*. 2013;1(1):78–82. EDN: RTGJEJ
14. Flint MS, Tinkle SS. C57BL/6 mice are resistant to acute restraint modulation of cutaneous hypersensitivity. *Toxicol Sci*. 2001 Aug;62(2):250–256. <https://doi.org/10.1093/toxsci/62.2.250>
15. Pialek J, Vyskocilová M, Bímová B, Havelková D, Piálková J, Dufková P, et al. Development of unique house mouse resources suitable for evolutionary studies of speciation. *J Hered*. 2008;99(1):34–44. <https://doi.org/10.1093/jhered/esm083>
16. Амтиславская Т. Г., Новиков С. Н. Активация эндокринной системы семенников мышей линии C57BL/6J в ответ на сексуальный стимул. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-01>
17. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *British Journal of Experimental Pathology*. 1936;17:234–244.
18. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Екатеринбург: Филантроп, 2002, 196 с. EDN: XMYPUT
19. 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
20. Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Галина А. В. Показатели крови и адаптационного статуса интактных мышей линии Balb/c разного пола. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(4):13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-2>, EDN: DQDKII
21. 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>
22. Manchia M, Comai S, Pinna M, Pinna F, Fanos V, Denovan-Wright E, et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem*. 2019;93:169–237. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.004>
23. Макушкина О. А., Гурина О. И., Голенкова В. А. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):76–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-76-82>, EDN: VWKKYA
24. Маркова Е. В. Поведение и иммунитет. Новосибирск: Новосибирский государственный педагогический университет. 2013, 165 с. EDN: SCWHZP
25. 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.
26. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;12:720952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720952>

27. 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
28. Пономаренко Г. Н., Турковский И. И. Биофизические основы физиотерапии: Учебное пособие. М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2006, 176 с.
29. Kondepudi D, Prigogine I. *Modern Thermodynamics: From Heat Engines to Dissipative Structures*. Second Edition. John Wiley and Sons. 2014, 560 p.
30. Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: competition for energy resources. *Prog Brain Res*. 2006;153:129–140. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)53007-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)53007-9)
31. Линейные лабораторные мыши C57Bl/6. БиоПитомник Стезар. [Internet] Доступно по: <https://biopitomnik.ru/laboratornye-zhivotnye/linejnye-laboratornye-myshi-c57black-6.html>. Дата обращения: 25.03.2023.
32. Tang X, Xiao J, Parris BS, Fang J, Sanford LD. Differential effects of two types of environmental novelty on activity and sleep in BALB/cJ and C57BL/6J mice. *Physiol Behav*. 2005 Jul 21;85(4):419–429. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.05.008>
33. Hutchings C, Phillips JA, Djamgoz MBA. Nerve input to tumours: Pathophysiological consequences of a dynamic relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020 Dec;1874(2):188411. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188411>
34. Kamiya A, Hiyama T, Fujimura A, Yoshikawa S. Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: therapeutic implications. *Clin Auton Res*. 2021 Apr;31(2):165–178. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00724-y>
35. Костюченко Л. Н., Кузьмина Т. Н. Стратегия сопроводительной нутриционной поддержки при опухолях пищеварительного тракта: ремаксоль в структуре нутриционно-метаболической терапии больных с обширными резекциями печени. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2020;9(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901134>
36. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2017 Apr;32(1_suppl):121S–127S. <https://doi.org/10.1177/0884533616687502>
37. Чубенко В. А., Моисеенко В. М. Предклинические и клинические доказательства перспективности метаболической терапии рака. *Практическая онкология*. 2022;23(1):51–60. <https://doi.org/10.31917/2301051>
38. Lugtenberg RT, de Groot S, Kaptein AA, Fischer MJ, Kranenbarg EMK, Carpentier MD de, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Feb;185(3):741–758. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05991-x>
39. Шатова О. П., Каплун Д. С., Зинкович И. И. Применение метформина – целевая метаболическая терапия в онкологии. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(2):83–89. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-83-89>, EDN: ZXJOCL
40. Vancura A, Bu P, Bhagwat M, Zeng J, Vancurova I. Metformin as an Anticancer Agent. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Oct;39(10):867–878. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.07.006>

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

Трепятаки 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

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

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

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Шалашная Елена Владимировна – к.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/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476968, ResearcherID: AAE-4085-2022, Scopus Author ID: 55144159900

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, AuthorID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Участие авторов:

Жукова Г. В. – статистическая обработка и анализ результатов, анализ литературы, написание статьи;
Франциянц Е. М. – инициация исследований, анализ результатов, научное редактирование;
Шихлярова А. И. – анализ результатов, научное редактирование;
Каплиева И. В. – научное редактирование;
Трептаки Л. К. – работа с экспериментальными животными, некропсия, участие в статистической обработке результатов;
Качесова П. С. – участие в анализе литературы и результатов исследования биохимических показателей крови;
Галина А. В. – непосредственное определение показателей крови;
Ушакова Н. Д. – анализ литературы о гетерогенности состояния онкологических больных со сходным диагнозом;
Шалашная Е. В. – анализ литературы о вариабельности биохимических показателей у онкологических больных;
Ишонина О. Г. – патентный поиск по теме диагностического значения вариабельности гематологических показателей у онкологических больных.