

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, Э.С. Зубенкова¹, А.А. Вайнсон², А.П. Бирюков¹, А.С. Самойлов¹

ЗАВИСИМОСТЬ МАССЫ ТЕЛА ОТ ВОЗРАСТА ДЛЯ БЕСПОРОДНЫХ БЕЛЫХ И ВОСЬМИ ЛИНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДАННЫХ ИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАБОТ И ПИТОМНИКОВ В АСПЕКТЕ СВЯЗИ С РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ. НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИДА «КРЫСА»

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru;
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Реферат

Для беспородных белых и восьми наиболее известных линий крыс (Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister и Long-Evans), представлен краткий обзор об истоках выведения и особенностях. Проанализированы данные по зависимостям возраст–масса тела в норме, полученные в экспериментальных работах и приведенные в материалах от фирм и питомников («питомники»). Данные, извлеченные из источников путем оцифровки оригинальных кривых или же взятые отсюда из таблиц, объединяли (среднее $\pm$ 95 % доверительные интервалы), а значения сравнивали между собой параллельно по *t*-критерию Стьюдента и *U*-тесту Манна–Уитни.

Для половины линий крыс (самцов и самок) обнаружено, что рост массы тела в источниках из работ и из питомников не совпадает (статистически значимо или в виде отчетливых тенденций), причем расхождение может начинаться или с некоторого момента (Wistar Hannover, Sprague Dawley), или практически сразу после рождения животного (Lewis, Long-Evans).

Обнаруженный феномен имеет значение для выбора объекта исследования радиочувствительности. Отличия в возрасте при одной и той же массе животных в эксперименте и в питомниках могут вносить ошибки в фоновую радиорезистентность. Проведен краткий обзор исследований зависимости радиочувствительности крыс от возраста на момент облучения и сделан вывод, что ошибка в оценке возраста этих животных даже на считанные недели может повлиять на оценки радиорезистентности. Отмечается, что важность учета показателя массы тела обусловлена зависимостью от него массы внутренних органов, величина которой отражается в т.ч. на результатах дозиметрии внутреннего облучения.

Распределение по скорости роста (возраст достижения массы в 200 г) для самцов указанных линий крыс следующее: Wistar > Sprague-Dawley = Lister > Long-Evans (из питомников) > Wistar Hannover > Lewis > Wistar Kyoto > Fisher 344 > Long-Evans (из работ) > Wistar от 1906–1932 гг. > беспородные альбиносы.

Результатом исследования являются стандартные, «табельные» кривые роста для беспородных и восьми названных линий крыс, полученные путем объединения и статистической обработки данных из всех доступных источников. Этот материал продолжает традиции «Таблиц Дональдсона» (Н.Н. Donaldson, 1915) и стандартов роста для линий лабораторных животных в работе S.M. Poiley (1972).

Представлена сводка разрозненных данных по некоторым характеристикам вида «крыса»: средняя продолжительность жизни, возраст и масса для различных физиологических периодов развития, а также величина «стандартной» массы для крысы как вида.

Ключевые слова: беспородные и линейные крысы, Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister, Long-Evans, стандартная кривая роста массы тела, возрастно-зависимая радиочувствительность.

Поступила: 26.02.2018. Принята к публикации: 12.02.2018

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение: краткий исторический очерк, актуальность проблемы, формирование цели и задач исследования

- 1.1. Истоки использования крыс в биологии и медицине, в частности, в радиобиологии
- 1.2. История выведения первых лабораторных линий крыс. Wistar и другие
- 1.3. Прародительский источник линейных крыс и их генетика
- 1.4. Попытки стандартизации линий крыс по массе тела и внутренним органам. «Таблицы Дональдсона» от 1915 г. и более поздние справочные материалы
- 1.5. Необходимость унификации грызунов по возрасту и массе тела для радиобиологических экспериментов и для синтетических исследований
- 1.6. Цель и задачи исследования

2. Материалы и методика

- 2.1. Исследованные линии крыс
- 2.2. Использованные литературные и коммерческие источники
 - Экспериментальные исследования
 - Проспекты, каталоги и сайты фирм-питомников

- 2.3. Методика извлечения и обработки первичных данных

- 2.4. Статистическая обработка и представление конечных данных

- 2.5. Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

3. Результаты объединяющего анализа данных по связи между возрастом и массой тела для беспородных и линейных крыс

- 3.1. Беспородные белые крысы
- 3.2. Wistar. «Традиционная» линия и сублинии Wistar Hannover и Wistar Kyoto
 - Истоки линий и их особенности
 - Показатели линии Wistar в экспериментальных работах различного периода и в питомниках
 - Сравнение динамики роста массы тела для линии Wistar Hannover и Wistar Kyoto в экспериментальных работах и в питомниках
 - Сравнение зависимости между возрастом и массой тела для линий Wistar, Wistar Hannover и Wistar Kyoto
- 3.3. Sprague-Dawley
 - Истоки линии и ее особенности

- Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников
- 3.4. Lewis
- 3.5. Fisher (Fisher 344; F344)
- 3.6. Lister
- 3.7. Long-Evans
 - Истоки линии и особенности ее использования
 - Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников

4. Какие крысы растут быстрее: сравнение возраста достижения референсного значения массы тела беспородными и линейными крысами

5. Некоторые характеристики вида «крыса»

- 5.1. Возрастные периоды жизни
 - Среднее время жизни
 - Возрастные периоды
- 5.2. Какую величину принимать за среднюю массу тела крысы?

Заключение

Список литературы (198 источников; для русскоязычных есть перевод на английский)

Таблицы (16)

Рисунки (15)

1. ВВЕДЕНИЕ: КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК, АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Истоки использования крыс в биологии и медицине, в частности, в радиобиологии

Согласно [1], крысы являются первым животным объектом для систематических исследований. В [2] упоминается использование крыс в научных целях еще в XVI в. Самые ранние соответствующие публикации появились, по данным [1], в 1850 г., а по данным [3] – в Германии в 1880 г.¹

Крысы были также одними из первых животных, на которых изучались эффекты облучения. Не претендуя на абсолютность информации, скажем, что изначально из подобных источников, судя по труду Генри Дональдсона (Henry Herbert Donaldson) от 1915 г. [4] (подробнее ниже), является одностороннее² сообщение Murphy J., 1914 об изучении действия рентгеновских лучей при трансплантации тканей [6]. Далее можно назвать публикации 1916 г. о воздействии излучений на тимус и репродуктивные органы [7], и 1919 г. – на концентрацию клеток крови [8]. К началу 1920-х гг. появился целый ряд таких исследований (к примеру, [9–11]), включая указание на стимуляцию ро-

ста тела крыс под действием малых доз рентгеновского излучения (Russ S. et al., 1921, цитировано по [12]).

К тому времени крысы широко использовались и в других экспериментальных областях биологии и медицины [2–4, 13].

По данным на 2013 г. [2] крысы выступают как основные лабораторные животные среди грызунов и составляют 20 % от общего числа млекопитающих, используемых в эксперименте [2, 3] (от 15 млн в США до 1 млн в Австралии [2]).

1.2. История выведения первых лабораторных линий крыс. Wistar и другие

С самого начала современного этапа развития науки возникла необходимость в однородных экспериментальных объектах, т.е. в выведении линейных крыс. Согласно [3], впервые разведение лабораторных крыс было выполнено для нейробиологических исследований в Чикаго. В 1906 г. некоторые из таких линий (stock [2]) поступили в Вистаровский институт (Wistar Institute) в Филадельфии, дав начало известной линии Wistar [2, 3, 14]. Выведение последней связывают с именами Хелен Кинг (Helen Dean King) [13, 15] и уже упоминавшегося Генри Дональдсона [4].

С того времени получены сотни аутбредных и инбредных линий крыс [1, 3, 14], причем, по сведениям [2], большинство их выведено в США. В полной (судя по всему) базе данных по геномам крыс ('Rat Genome Database' [16]) для одних только линий и сублиний в рамках Wistar находится порядка 300 наименований (аутбредных и инбредных). Между тем, широко используются и известны всего порядка десятка линий крыс, которые и разводятся в питомниках³ [17]. Большинство исследований проводится именно на линиях Wistar и Sprague-Dawley; согласно [2, 3], – это самые востребованные лабораторные животные в мире⁴.

1.3. Прародительский источник линейных крыс и их генетика

Все лабораторные крысы происходят от дикой серой крысы (пасюк: *Rattus norvegicus*), которая иногда называется «коричневой норвежской крысой» ('Brown Norway rat') [2, 3, 4, 14, 17] (другой основной дикий вид крысы – черная (*Rattus rattus*), редко использует-

¹ С начала XIX в. крыс разводили преимущественно в «спортивных» целях: для тренировки терьеров массовой травле крыс в присутствии зрителей [3]. Крысы-альбиносы известны уже с давнего времени: в монографии [4] упоминается в этом плане 1658 г. как «беспорный». Согласно [5], начиная с XVII в. альбиносов показывали в зоопарках-зверинцах; есть такие сведения и для конца XVIII в. [2]. Белых крыс держали также в качестве домашних питомцев (данные 1836 г., цитировано по [4]).

² Исходя из всех доступных нам данных.

³ Далее термин «питомник» используется нами, как правило, для обобщенного наименования всех фирм, организаций и больших концернов, которые поставляют крыс для лабораторных исследований.

⁴ В области радиобиологии доля крыс может быть меньше, чем доля мышей, хотя некоторые исследования дают более адекватные результаты именно в опытах на крысах. В частности, это касается изучения влияния ¹³¹I на щитовидную железу. Длина пробега β -частиц ¹³¹I составляет порядка 2 мм, а максимальная толщина щитовидной железы мышей – 1,4 мм (в среднем же порядка 1 мм) [18]. Таким образом, значительная часть энергии β -частиц может приходиться на окружающие ткани, поэтому дозиметрия и интерпретация зависимостей доза–эффект затруднены [18]. Для крыс, имеющих большую толщину щитовидной железы, модель более адекватна. Следует иметь в виду, что для ряда других медико-биологических и экологических дисциплин заведомо превалируют опыты именно на крысах (сферы токсикологии, поведенческих реакций, питания, сердечно-сосудистых патологий и пр. [2]).

ся в опытах, хотя, порой, тоже разводится в лабораториях [3]). Большинство этих экспериментальных животных представлено альбиносами серой крысы (*Mus norvegicus albinus* или 'Albino' [4]), называемыми также «белая крыса» [4, 5, 19]. Некоторые линии имеют полутемную окраску: черную (темную) голову и часть туловища, как бы «капюшон» ('black hooded strains' [1, 3, 14, 16, 17])⁵. Наиболее известная (и первая) такая линия – Long-Evans – была выведена в начале XX в. в США, путем скрещивания самок Wistar с самцом дикой серой крысы [14, 16, 17, 21, 22]⁶.

Точное время появления мутации альбинизма неизвестно [14], но согласно исследованиям однонуклеотидных полиморфизмов в геноме диких (*Rattus norvegicus*) и 36 инбредных линий лабораторных крыс, значительная часть гаплотипов все еще совпадает, и это свидетельствует о недавнем расхождении и о едином источнике возникновения изученных линий [20].

Что касается происхождения чисто белых крыс и крыс с «капюшоном» (hood), то в [1] было показано, что все 117 исследованных в этой работе линий крыс-альбиносов содержат определяющую альбинизм мутацию в гене тирозиназы (Arg299His, миссенс-мутация), и это указывает на единое происхождение. С другой стороны, вставка ERV в первый интрон гена *Kit* в ассоциированном с hood-фенотипом *H*-локусе, вкупе с длинным концевым повтором, характерны для всех окрашенных линий. Обнаружено, что такие же изменения (вставка ретровирусной последовательности и повтор) присутствуют в геноме всех 117 изученных линий крыс-альбиносов. Последнее, как отмечено в [1], «строго указывает», что мутация, вызвавшая альбинизм, исходно возникла в геноме крыс с «капюшоном», т.е. что hood-крысы являются предшественниками. (Однако в работе [1] никак не обсуждается факт выведения упомянутой выше hood-линии Long-Evans от белых крыс Wistar и дикой серой крысы всего порядка 100 лет назад.)

⁵ В старом справочнике по лабораторным животным Западнюк И.П. и др., 1983 [5] утверждается, что отдельные линии являются альбиносами также и черной крысы (*Rattus rattus*), и что «для выведения других линий крыс использовались черные и египетские крысы». Подобных сведений нами не обнаружено ни в каких иных, более поздних источниках [1–3, 14, 17, 20]; см. также далее о последних генетических исследованиях.

⁶ Насколько можно видеть на соответствующих сайтах, в основных российских питомниках hooded-крысы сейчас не разводятся, хотя в справочнике 1983 г. [5] упомянута «капюшонная» линия Август, которую в то время поддерживали в питомниках СССР, в частности в «Рапполово». Эта линия дожила до наших дней: есть работы на крысах Август, которых разводили непосредственно в институтах, проводивших на них исследования, к примеру, в виварии ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН (2012 г.) [23] (есть и другие недавние отечественные работы на указанной линии «капюшонных» крыс).

1.4. Попытки стандартизации линий крыс по массе тела и внутренних органов. «Таблицы Дональдсона» от 1915 г. и более поздние справочные материалы

Практически с начала разработки линий лабораторных крыс встал вопрос об их «стандартизации». В частности – по соотношению возраст–масса тела. И уже в первые десятилетия XX в. (1906–1918 гг.) ряд авторов опубликовали таблицы и графики, описывающие динамику изменений массы как отдельных органов, так и всего тела в зависимости от возраста и пола крыс [4, 13, 15, 24, 25]. Для кривых роста органов выводились соответствующие формулы [4, 13, 24]. Библиография таких биометрических исследований, представленная, к примеру, в работе Freudenberger C.B., 1932 [21], насчитывает уже немало публикаций. И с самого начала (Donaldson H.H., 1906 [26]) проводилось сравнение роста тела крыс и человека в возрастном аспекте. Прошло более 100 лет, но и сейчас можно видеть почти такие же работы, в которых устанавливаются соотношения между возрастными периодами у крыс и у человека [2, 27].

Основная часть таблиц прежних времен по росту массы тела и органов крыс представлена в уже упоминавшейся фундаментальной монографии Donaldson H.H., 1915 [4], которая была в скорректированном виде переиздана в 1924 г. [28], а памятный репринт ее увидел свет через семь десятилетий, в 1986 г. [29]⁷.

Спустя некоторое время этот материал по крысам Wistar стал называться, судя по источнику 1932 г. [21], «Таблицами Дональдсона» ('Donaldson's tables' [21]), и служил источником референсных величин [13, 21]. Но через несколько десятилетий, похоже, «Таблицы Дональдсона» были забыты (несмотря на мемориальное переиздание 1986 г [29]). За одним исключением (исторический фрагмент в обзоре от 2010 г. [14]), нам не встретилось упоминания даже фамилии 'Donaldson' в каких-либо относительно недавних публикациях, связанных с изучением кривых роста крыс Wistar (конкретные данные ниже). Равно как и в современных каталогах, в проспектах, буклетах и на сайтах питомников (хотя указания на выведение данной линии крыс в 1906 г. в Вистаровском институте в Филадельфии имелись всюду)⁸.

Между тем, размещенные на многих десятках, если не сотнях, страниц «Таблицы Дональдсона» от 1915 г. (212 таблиц, 85 графиков и иллюстраций, 2329 ссылок) [4, 28, 29]⁹ включают, помимо прочего, информацию о

⁷ Первое и второе издания есть в Интернете в свободном доступе [4, 28]. На вопрос о какой-либо иной ценности репринта 1986 г. [29], помимо мемориальной, отчасти и отвечает (в том числе) наше настоящее исследование. Хотя, конечно, названная монография посвящена не только росту массы тела и органов крыс.

⁸ В англоязычной Wikipedia нет даже специальной статьи, посвященной H.H. Donaldson (такая статья обнаружена, правда, во франкоязычной и польскоязычной Wiki). В то же время для H.D. King, другой создательницы линии Wistar, англоязычная заметка в Wiki имеется.

⁹ Есть еще похожий, но менее масштабный материал H.D. King из статей 1918 г. [15] и др. лет.

динамике изменения массы тела самцов и самок крыс-альбиносов (Wistar), начиная с рождения и вплоть до 400 дней жизни, с ценой хроно-деления в один день (есть и соответствующие графики¹⁰). Точность взвешивания животных составляет 0,1 г на все сроки... Современник проводил аналогию между этими стандартизированными для млекопитающих данными с параметрами чистых химических соединений и таблицами физических констант [30]¹¹. Визуально же «Таблицы Дональдсона» по массе тела и органов крыс весьма похожи, на наш взгляд, на артиллерийские таблицы для расчета стрельбы из пехотных и танковых орудий времен Первой и Второй мировых войн (ср. [4] и [31])¹².

Важность такого рода материала не вызывала сомнений ни ранее, ни в настоящее время. Действительно, хотя ныне и имеется ряд иных подходов по определению возраста крыс¹³, наиболее простым и общераспространенным остается оценка по стандартизированным кривым роста массы тела, хотя и, понятно, с оговорками на возможные флуктуации в диете, генетике и пр. [2, 32]. Так, в работе Pooley S.M., 1972 [33], которая является, можно сказать, расширенным продолжением «Таблиц Дональдсона», приведены данные по росту массы тела для 66 линий ('strains and stocks') лабораторных животных «в норме», в том числе для 18 инбредных и 3 аутбредных линий крыс¹⁴.

Сравнительные исследования зависимостей возраст–масса тела для известных линий крыс проводятся уже с давнего времени и до самых последних лет:

- 1932 г. (Wistar – Long-Evans; США [21]);
- 1972 г. (Sprague-Dawley – Long-Evans – Fischer 344 – Brown Norway – Osborne-Mendel; США; уже упоминавшаяся сводка [33]);
- 1987 г. (Wistar Kyoto из разных питомников; США [35]);
- 1996 г. (Sprague-Dawley из разных питомников; США [36]);
- 2005 г. (Long-Evans – Sprague-Dawley; США [37]);
- 2011 г. (Wistar – Sprague-Dawley – Fisher 344; Япония [38]);

¹⁰ Как и в других подобных работах, от 1913 г. [24, 25], 1918 г. [13] и 1932 г. [21], ничем не отличающиеся по виду от современных нам.

¹¹ 'It may be said that this work renders a service in mammalian research comparable to that of pure chemicals in chemical research or to the 'Tables of Physical Constants' in the physical sciences' [30].

¹² Судя по мемориальному некрологу [30], Н.Н. Donaldson (1857–1938) в армии не служил, но – происходил из семьи банкира.

¹³ По массе хрусталика, по росту коренных зубов, по подсчету эндостальных слоев в большеберцовой кости, по скелетно-мышечному росту вместе с показателями эпифизов и др. [2, 27].

¹⁴ Сама публикация Pooley S.M., 1972 [33], на которую часто ссылались и ссылаются, недоступна, сведений про этого автора ('Mr') нигде в Интернете не обнаруживается, включая даже имя (судя по всему, он работал в США). Журнал, в котором напечатаны почти все труды S.M. Pooley, не имел резюме статей и в PubMed представлен только названиями публикаций. Но кривые роста массы тела для наиболее известных инбредных линий крыс из работы [33] воспроизведены в руководстве 1995 г. [34].

- 2013 г. (Wistar Hannover – Sprague-Dawley; Япония [39]);
- 2014 г. (Wistar – Lewis – Fischer 344 – Lister; Германия [40]);
- 2014 г. (Sprague-Dawley – Long Evans; Австралия [41]);
- 2015 г. (Sprague-Dawley из разных питомников; США [42]);
- 2017 г. (Sprague-Dawley – Wistar Hannover; Канада [43]);
- 2017 г. (Wistar – Wistar Kyoto, Мексика [44]).

Большинство крупных фирм и питомников, поставляющих крыс в лаборатории, приводят на своих сайтах, в проспектах и каталогах графики (или таблицы) роста массы тела в зависимости от возраста, и они часто разные (см. ниже).

1.5. Необходимость унификации грызунов по возрасту и массе тела для радиобиологических экспериментов и для синтетических исследований

Информация о массе тела, косвенно свидетельствующей о возрасте, важна для радиобиологических экспериментов, поскольку имеется явная, хотя и не всегда закономерная, зависимость общей, тканевой и клеточной радиочувствительности грызунов от возраста на момент облучения. Это показано уже давно, и данные продолжают накапливаться [45–55] (есть также и другие работы).

Таким образом, при сравнении или объединении данных из различных источников по радиобиологическим эффектам, в частности, при проведении синтетических исследований ('synthesis study'; 'synthetic study')¹⁵, необходимо быть уверенным в однородности материала по возрастным показателям, определяющим радиочувствительность. В проводимом нами анализе радиобиологических и эпидемиологических данных по канцерогенным эффектам ¹³¹I на щитовидную железу [61] возникла необходимость сравнения результатов из различных работ, в том числе выполненных на крысах. Было обнаружено, что, хотя возраст использованных животных *как правило*, и указывался авторами публикаций, однако это было далеко не всегда, и в ряде случаев фигурировала только масса тела. Таких примеров в нашей базе источников было довольно много, с широтой поиска от 1949 г. до 2015 г. [62–71].

С другой стороны, приведение в публикациях *только* возраста использованных крыс, что также неоднократно имело место для нашей базы эффектов ¹³¹I [72–75]¹⁶, также ущербно в плане радиобиологической интерпретации, поскольку масса тела при одном и том же возрасте может, понятно, быть разной [2, 14]. Но от массы тела зависит, к примеру, масса щитовидной железы [4, 21, 24, 28, 29], а величина последней отра-

¹⁵ Синтетические [56, 57] или объединяющие (наш термин [58]) исследования включают обзор, мета- и pooled-анализы данных из совокупностей опубликованных работ, а также проспективное мультицентрическое исследование [59, 60]; подробнее на русском языке см. в [58].

¹⁶ И другие работы цитированных авторов.

жается на поглощенной дозе в этом органе [76]. Есть и работы, посвященные конкретно результатам внутрениней дозиметрии в зависимости от возраста и массы тела крыс [51, 77].

1.6. Цель и задачи исследования

Все названное и определило *цель* настоящего синтетического исследования: формирование стандартизированных для современного периода, объединенных (по опубликованным данным) кривых зависимости массы тела от возраста для беспородных белых и наиболее известных линий аутбредных и инбредных крыс. Отметим, что наша база источников по выявлению различных эффектов ^{131}I на щитовидную железу крыс, помимо работ на беспородных животных, включает работы на четырех линиях этих грызунов (Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans и Lister¹⁷; из них три первых – наиболее распространенные в мире [2, 3, 14]). Однако представленное здесь исследование кривых роста было расширено и на несколько других наиболее известных в настоящее время линий, поскольку, как можно надеяться, оно является неким продолжением и «Таблиц Дональдсона» от 1915 г. [4, 28, 29], и тоже уже достаточно старых стандартизирующих данных S.M. Poiley от 1972 г. [33].

Дополнительными *задачами* было:

1) Сравнение зависимостей возраст–масса тела для крыс из экспериментальных работ с показателями животных, выращиваемых в питомниках разных стран мира и России. То есть как бы определение смещения (уклон, bias) за счет условий разведения, которое может приводить к неопределенностям в радиочувствительности. Ибо объективно проконтролировать возраст животных, поступающих из питомников, в большинстве случаев можно только по массе тела.

2) Сравнение скорости роста беспородных и различных линейных крыс.

3) Объединение и представление разрозненных данных по некоторым характеристикам вида «крыса» как таковая: средняя продолжительность жизни, возраст и масса для различных физиологических периодов развития, а также величина некой «стандартной» массы для крысы как вида.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

2.1. Исследованные линии крыс

Проанализированы показатели для наиболее распространенных линий крыс, поставляемых крупными мировыми фирмами и российскими питомниками. Помимо, как уже было сказано, представляющих для нас специальный интерес четырех линий (Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans и Lister), изучены параметры также для Lewis, Fisher 344 (F344) и двух сублиний Wistar – Wistar Hannover и Wistar Kyoto (краткие характеристики линий представлены далее в конкретных разделах).

¹⁷ Две первых линии – альбиносы, а две остальные – ‘black hood’, с темным «капюшоном».

Кривые зависимости возраст–масса тела имелись еще и для склонной к ожирению инбредной линии Osborne-Mendel [33, 34, 78] (относительно известна; изучение факторов питания) и для широко используемой инбредной/аутбредной¹⁸ гипертензивной линии SHR [3, 5, 14, 16, 17, 22], но, вследствие названной специфичности свойств, эти линии в наш анализ не вошли. Не вошла также и инбредная линия Brown Norway [16, 17, 33, 34], которая явно менее распространена, по крайней мере, среди российских исследователей¹⁹.

Помимо линейных животных, нельзя было оставить без внимания беспородных²⁰ белых крыс (альбиносов). Хотя исследования на них уже отчасти отошли в прошлое [5, 19, 74, 75, 79–81], тем не менее таковые все еще проводятся (к примеру, [82–84]²¹), и нам известно два российских питомника, поставляющих или упоминающих нелинейных крыс (ниже). На таких животных в прежние десятилетия был выполнен ряд работ по изучению эффектов ^{131}I на щитовидную железу (например, [74, 75, 81]).

В связи с ограниченным объемом настоящей публикации, главный акцент в ней сделан на представлении данных для самцов, поскольку это основной пол, используемый в экспериментах по определению естественной и модифицированной радиочувствительности видов (для самок характерна значительная зависимость радиочувствительности от фазы полового цикла [85], что может обуславливать неомогенность и нестабильность подобных экспериментальных групп). Тем не менее, анализ зависимостей для самцов и самок крыс проводился одинаково полно, и все окончательные данные, статистические расчеты и графики имеются для обоих полов. Но для самок ниже приведены только конечные «табельные», стандартизирующие кривые, отражающие связь массы тела и возраста.

2.2. Используемые литературные и коммерческие источники

Экспериментальные исследования. Применительно к публикациям, включающим кривые зависимости возраст–масса тела для линейных и беспородных крыс, поиск осуществлялся на ключевые слова (‘growth curve’, ‘body weight’ и пр.) в базе данных PubMed и непосредственно через Google. Ряд работ обнаружены в списках литературы анализируемых публикаций более позднего периода. Темы собранных работ включали как собственно изучение динамики роста массы тела в норме (в процессе развития, при сравнительных исследованиях линий и пр.), так и определение влияния на этот параметр ряда факторов (по убыванию числа источников: питания, токсичности, физиологических,

¹⁸ По разным источникам [17, 22].

¹⁹ Кроме традиционных, имеется еще большое количество узких по тем или иным свойствам генетических линий, поддерживаемых теми или иными институтами и не поставляемых коммерческими учреждениями [14]. Уже отмечалось, что в базе ‘Rat Genome Database’ [16] можно найти сотни генетических линий крыс, которые широко не распространены.

²⁰ Англоязычный термин – ‘random-bred’.

²¹ А также многие другие отечественные работы.

нейро-гуморальных, физических, стрессорных и др.), а также защитных агентов при различных состояниях. В случае изучения на животных различных воздействий для анализа брали показатели контрольных животных.

Во всех использованных источниках авторами было указано на стандартизацию диеты (обычно назывались типы корма и производящие их фирмы), а для работ последних десятилетий – и на современные принципы стандартизации содержания животных в вивариях (это касалось и авторов из Азии, Африки и Латинской Америки). Детали используемых диет здесь не рассматриваются, хотя, конечно, в разные периоды времени они могли быть разными (это обсуждалось еще в работах 1915 г. и 1918 г. [4, 13]). В данном плане условно принималась гомогенность выборки. Главным здесь представляется то, что крысы, в процессе роста, не испытывали недостатка в корме и, вероятно, в его физиологических составляющих, раз эти животные считались авторами контрольными²².

При построении кривых зависимостей показатели возраста определялись с момента рождения (эта временная точка – «0» – добавлялась). Масса крыс при рождении, по разным данным, составляет следующие значения (для самцов и самок соответственно):

- King H.D., 1915 [15] – 4,41–4,71 г и 4,12–4,4 г. Середина диапазонов 4,6 и 4,3 г (Wistar).
- Donaldson H.H., 1915 [4] – 4,8 и 4,7 г (Wistar).
- Ковалевский К.Л., 1958 [19] – 5,3 и 5,0 г (беспородные белые).
- Pass D. Freeth G., 1993 [87] – 5–6 г. Середина диапазона 5,5 г (пол и вид не указаны; просто 'rat').
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007 [82] – 5,2 (самцы; беспородные белые).
- Koolhaas J.M., 2010 [14] – 4,5–6 г. Середина диапазона – 5,3 г (пол не указан; Wistar).
- Sengupta P., 2013 [2] – 5 г (без разделения на пол).

Средние значения по приведенным данным составили 5,03 г, и для самцов, и для самок. Во избежание ненужной точности в расчеты во всех случаях бралась масса при рождении, равная 5 г.

Иной раз для анализируемой работы не было возможности узнать точно исходный возраст крыс в начале опыта (могла указываться только первичная масса тела, от которой и строилась потом кривая динамики изменений). Подобные работы в исследование мы не включили. Равно как и те контрольные группы, над которыми проводились серьезные манипуляции (ложная операция, введение необычного растворителя (масло) и пр.). Исключенных источников первого типа

было намного больше по сравнению со вторым. Не использована также отечественная работа 1972 г. [81], поскольку авторы ее, приведя подробную динамику роста, не указали пол крыс (возможно, изучалась смешанная выборка).

Включенные экспериментальные источники (66) в целом принадлежат к периоду после 2000 г. Группа ранних публикаций (1906–1932 гг.) насчитывала шесть работ; менее десятка источников относились к периоду 1950–1990-х гг. [5, 19, 33, 35, 80, 88–91]²³. Очевидно, однако, что значительный пласт аналогичных исследований за порядка 50–60 лет оказался не выявленным, но поиск новых источников не дал результатов. К тому же охватить все работы подобного рода на крысах за более чем 100 лет вряд ли возможно в принципе.

С другой стороны, использование нами для создания современных реперов в подавляющем числе случаев только работ последних полутора десятилетий может повышать практическую ценность разработки.

Каталоги, проспекты и сайты фирм-«питомников». В шведской публикации on-line по лабораторным грызунам (есть перевод [92]) называются три главные мировые фирмы («питомники»): 'Charles River Laboratories' (США и др. страны, включая Японию), 'Taconic Biosciences' (США) и 'Harlan Laboratories' (судя по разным источникам, Великобритания, США, Канада)²⁴. Для этих фирм на их сайтах, в проспектах или каталогах есть данные о зависимостях возраст-масса тела крыс (графики). В [92] называются еще и другие, менее значимые питомники, но, судя по всему, они не публикуют нужную информацию (или, возможно, поставляют только мышей).

Нами были обнаружены необходимые данные в материалах еще и других, не названных в [92], фирм-поставщиков²⁵: 'Animal Resource Centre' (Австралия), 'CLEA Japan Inc.' (Япония), 'Envigo' (Великобритания, США и др.; всего 14 стран), 'Hilltop Lab Animals Inc.' (США), 'Iffa-Credo' (Франция), 'InVivos'²⁶ (Сингапур), 'Janvier Lab' (Франция) и 'Scanbur' (Скандинавия)²⁷.

Следует отметить, что дальнейший поиск в Интернете каких-либо еще зарубежных фирм, публикующих необходимые данные по крысам, успеха не принес. Таким образом, скорее всего нами был выявлен

²³ Это соответственно 9,1 и 13,6 % от включенных в исследование экспериментальных работ (66). Таким образом, статьи после 2000 г. составили порядка 77 % нашей базы источников.

²⁴ На деле мировые фирмы-поставщики, как правило, имеют международную локализацию.

²⁵ Перечисление по алфавиту; узнать сравнительную значимость фирм не представляется возможным.

²⁶ Коммерческая лицензия фирмы 'The Jackson Laboratory (JAX)'.

²⁷ На своем сайте питомник назван, правда, поставщиком продукции фирмы Charles River, но представленные кривые роста массы тела животных отличаются.

²² Хотя предоставление крысам «в норме» корма *ad libitum*, что указано в большинстве (если не во всех) использованных нами исследований, имеет и обратную сторону. В специальной работе [86] обсуждается, что при таких условиях, при ограниченном движении, может наблюдаться ожирение, ухудшение ряда показателей крови (индикаторов, а также предикторов сердечно-сосудистых патологий), и, как результат, сокращение продолжительности жизни сравнительно с животными, содержащимися на более бедной, нормированной диете. Но нами подобные моменты не учитывались: формально, согласно конкретным публикациям, крысы содержались при неких стандартных условиях.

основной массив возможной информации, по крайней мере для более или менее крупных поставщиков²⁸.

Перечень известных нам российских фирм следующий (в алфавитном порядке): питомник «Андреевка»²⁹ (Wistar), питомник ИЦиГ СО РАН³⁰ (Wistar, Sprague-Dawley и другие, в том числе оригинальные, линии), «LABMGMU – лаборатория МГМУ» (приводятся данные для нелинейных крыс), питомник лабораторных животных «Пушино» (Wistar, Wistar Kyoto, SHR, Sprague-Dawley и Dark Agouti), ФГУ «Питомник лабораторных животных “Рапполово”» (Wistar и беспородные) и питомник «Столбовая»³¹ (Wistar).

Данные по зависимостям возраст–масса тела приведены на сайтах только трех российских учреждений (таблицы или графики): «LABMGMU – лаборатория МГМУ», питомника ИЦиГ СО РАН и питомника «Пушино». В некоторых случаях, в том числе для ИЦиГ СО РАН, указывается на первоначальные поставки из питомника «Пушино» с последующим поддержанием той или иной линии в самом учреждении, но приведенные кривые роста массы тела у них отличаются.

Разумеется, качество и достоверность данных на сайтах, в проспектах и каталогах фирм (порой просто иллюстрации) могут быть ниже, чем для опубликованных работ, но других сведений о состоянии дел в питомниках у нас не имелось.

В то же время, существуют работы по сравнению кривых роста для одной и той же линии крыс, но – из разных питомников. Так, исходя из данных [35] (1987 г.), можно сопоставить показатели Wistar Kyoto из ‘Charles River’ и из ‘Taconic’. Обнаруживается, что первые росли медленнее. То же самое наблюдалось в [36] (1996 г.) для Sprague-Dawley: сравнительно с крысами из ‘Harlan’ и ‘Taconic’, животные из ‘Charles River’ отставали в росте. С другой стороны, при сравнении в [42] (2015 г.) параметров Sprague-Dawley, полученных из ‘Charles River’ и из ‘Harlan’, наблюдалась обратная картина: крысы от ‘Charles River’ статистически значительно быстрее прибавляли в росте. Обнаружились статистически значимые расхождения показателей у животных даже для разных партий одной и той же фирмы (хотя отличия и были малы) [42]. Все это указывает на трудность полной стандартизации, но необходимость хотя бы приближения к ней, как можно было видеть, представлялась важной уже более 100 лет назад. Она остается столь же важной и в наше время.

В различных материалах, приводимых той или иной крупной фирмой в Интернете, можно найти разные графики роста для одной и той же линии крыс. Одновременно могут быть представлены каталоги одной фирмы, но – разных годов, плюс информация на сайте и иллюстрации в буклете и рекламном проспек-

те. В подобных случаях нами были использованы, по возможности, последние данные; ниже все такие источники указаны *конкретно*, по адресам.

2.3. Методика извлечения и обработки первичных данных

Основной методологической задачей являлся ответ на вопрос: при каком возрасте той или иной линии крыс достигается *определенный (выбранный) уровень массы тела*?³². То есть, задача была как бы обратна подходу, применявшемуся в используемых источниках при получении опубликованных там первичных данных, когда авторы отвечали на вопрос: «Какова масса тела для такого-то зафиксированного возраста?».

При наличии в источнике графика с кривой возраст–масса тела, он оцифровывался с шагом шкалы для массы в 50 г (т.е. определялись возраста достижения массы в 50 г, 100 г и т.д.) с помощью программы (здесь и далее) GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20. В случае представления данных не в виде линии, а в виде диапазона («коридора») в соответствии с ± 1 –2 стандартными отклонениями (как у некоторых фирм), оцифровке подвергались границы диапазона с последующим вычислением его середины.

В ряде работ и материалов из питомников динамика изменений массы тела была представлена в таблицах (причем никогда не в соответствии с нужной дробностью показателя массы в 50 г, поскольку аргументом функции, как сказано, исходно являлся возраст). В этом случае сначала на основе таких табличных данных, в два этапа, строился график. На первом этапе осуществлялась «подгонка» кривой (программа IBM SPSS, ver. 20), т.е. выбор наиболее оптимальной зависимости для описания экспериментальных точек (наиболее статистически значимой среди линейной, квадратичной, логарифмической и экспоненциальной функций; абсцисса – масса тела в граммах, ордината – возраст в неделях³³). При подгонке к выборке, как указано выше, добавляли точку времени «0»³⁴, т.е. рождения (масса принималась за 5 г; см. выше)³⁵. На втором этапе, в соответствии с выбранной функцией, строился график с помощью программы Statistica, ver. 10 (хотя можно было пойти и сокращенным путем³⁶), который затем оцифровывался, как и в предыдущих случаях, с шагом шкалы в 50 г. Оцифровку начинали с величины, по значению массы не менее первой экспериментальной точки (т.е. часть кривой от условного времени «0» до первой экспериментальной точки в

³² Для сравнения скорости роста различных линий или одной и той же линии, но – из разных источников.

³³ Принималось, что в месяце 4,35 нед, исходя из 12 мес и 365 дней в году.

³⁴ Точнее, 0,001 для возможности построения логарифмической зависимости.

³⁵ Практически во всех случаях оптимальными оказались квадратичные зависимости. Очень редко с ними могла конкурировать линейная, но – никакие иные.

³⁶ Возможны построения кривых и с помощью исходной IBM SPSS, но программа Statistica удобнее для перевода результатов в общепринятый вид иллюстраций.

²⁸ Некоторые учреждения, разводящие менее распространенные линии крыс, указаны в базе ‘Rat Genome Database’ [16].

²⁹ Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России.

³⁰ Российский национальный центр генетических ресурсов лабораторных животных на базе SPF-вивария ИЦиГ СО РАН.

³¹ Филиал «Столбовая» ФГБУ науки «Научного центра биомедицинских технологий» ФМБА России.

1. Фрагмент оригинальной публикации:

Gerontology 26: 22–33 (1980)

Effects of Long-Term Voluntary Wheel Exercise on Male and Female Wistar Rats

I. Longevity, Body Weight, and Metabolic Rate

Charles L. Goodrick

Gerontology Research Center, NIA, Baltimore, Md.

<...>

26 Goodrick

Number of rats, mean body weights, and standard errors as a function of voluntary wheel exercise for male and female Wistar rats

	Age, months											
	1.5	2.5	3.5	4.5	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0
Male												
Control												
n	28	28	28	28	28	28	28	28	25	15	3	1
M	182.0	365.2*	446.8*	499.1*	535.1*	641.9*	660.6*	658.5*	615.2*	553.2*	552.2*	475.0
SE	3.0	4.7	5.7	6.7	8.0	6.9	7.8	12.8	16.7	24.3	8.5	

<...>

2. Извлечение и адаптивное по размерности данных из оригинала:

Средняя масса, г	Возраст, мес	Возраст, нед (1 мес = 4,35 нед)
182,0	1,5	6,53
365,2	2,5	10,88
446,8	3,5	15,23
499,1	4,5	19,58
535,1	6,0	26,10
641,9	9,0	39,15
660,6	12,0	52,20

3. «Подгонка» с помощью программы IBM SPSS (добавлено время «бонус» (0,091 нед) — рождение (масса 5 г); ордината — средняя масса):

Средняя масса тела и оценки параметров

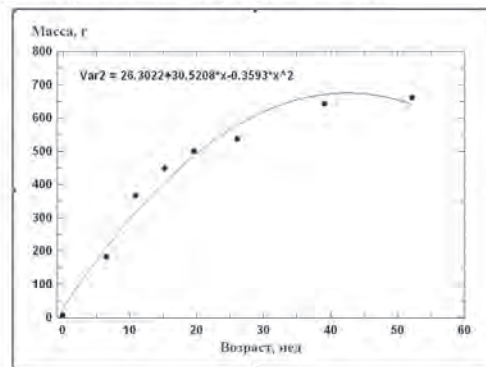
Зависимая переменная: VAR00002

Уравнение	Средняя масса тела				Оценки параметров			
	R-квадрат	F	Степ. Св.	П. гр.	Время (д)	Константа	B1	B2
Линейный	.794	23.168	1	6	.001	170.740	11.609	
Логарифмический	.716	15.261	1	6	.006	323.006	5.3829	
Удвоенный	.676	103.660	1	5	.000	24.300	30.521	-.359
Экспоненциальный	.424	4.424	1	6	.080	68.675	.061	

Результаты регрессионного анализа VAR00002

Наиболее точно зависимость выражается квадратичной формулой (= "Polynomial" программы "Statistica").

4. Построение кривой с помощью программы "Statistica".



5. Оцифровка с помощью программы "GetData Graph Digitizer".

Масса, г	Возраст, нед
200	6,2
250	8,0
300	10,2
350	12,3
400	14,9
450	17,3
500	20,4
550	23,7
600	28,0
650	34,2

6. Запись данных в базу (Excel).

Исходные	50 г	100 г	150 г	200 г	250 г	300 г	350 г	400 г	450 г	500 г	550 г	600 г	650 г	700 г	750 г	800 г
Alimova et al., 2012	6,7	11														
Alimova et al., 2001	4,42	5,39	6,27													
Samoylov et al., 2019						9,14	11,6	15,2	20,8							
Chernov et al., 2014		3,99	4,8	5,7	6,7	8	9,6	11,4	14,2	18,3	24,5					
Carlinio et al., 2006	2,3	4,6	5,4	6,2	7,4	8,6	9,8	11,8								
Deberle et al., 2017					8,6	13,4										
Ghorban et al., 2015	18,4	21,8	25,5	34,9	44,8											
Goodrick, 1980		6,2	8	10,2	12,3	14,9	17,3	20,4	23,7	28	34,2					
Kozma et al., 2014							13,6	15,4	21,3	28,4						
Parfi, 2014		12,9	13,9	15,3												
Salmi, 2010		6,9	9,9	12,5	15,3	18,7	16,2	21,7								
Somnaghi et al., 2015		2,5	3,3	4,2	5,1	6,1	7,1	8,3	9,5	11,1	12,8	15,1				
Silva et al., 2005	2,81															
Trivelpa et al., 2014		7,8	12,3													
Uroevskaya et al., 2011	2,9	3,9	4,7	5,6	6,6	7,5	8,5	9,1								
Witkoj et al., 2007					8	8,4	9,9	11,2	12,7	14,8	17,2	21	25,4	31,5	40,4	55
Zhang et al., 2012					8,3	10,1	12,8	16,8	23,1							

Рис. 1. Схема методологии перевода первичных табличных данных из оригинального источника в стандартизованный набор конечных значений

анализ не брали). Равным образом последнее оцифрованное значение не превышало конечную экспериментальную точку³⁷.

Общая схема перевода первичных табличных данных в стандартизованный набор конечных значений отображена на рис. 1.

2.4. Статистическая обработка и представление конечных данных

Все типы статистического анализа, описанные ниже (за исключением «подгонки» кривых), а также построение графиков, проводили с помощью программы Statistica, ver. 10.

Выборки данных из различных источников (сначала — отдельно для экспериментальных работ и пи-

томников), для каждого референсного значения массы тела, кратного 50 г, подвергали описательному статистическому анализу (Mean ± 95 % CI³⁸). Выборочная проверка показала, что в большинстве случаев распределения не отличались от нормальных. Элиминацию выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене [93]. Для определения значимости различий выборки использовали параллельно *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна-Уитни. Перед построением конечных графиков зависимости *ожидаемого возраста, при котором достигается выбранный репер массы* (с включением, как сказано, показателя для времени «0» — рождение; масса 5 г), проводили «подгонку» кривых (выбор оптимальной описательной функции) как описано в предыдущем подразделе.

На графиках представлены Mean ± 95 % CI.

2.5. Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

Конфликт интересов отсутствует. Настоящее исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не

³⁸ CI — доверительные интервалы (Confidence Interval).

поддерживалось никакими иными источниками финансирования, не связано ни с какими иными учреждениями, институтами или отдельными лицами, и не преследовало никакую коммерческую или скрытую цель. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕДИНЯЮЩЕГО АНАЛИЗА ДАННЫХ ПО СВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗРАСТОМ И МАССОЙ ТЕЛА ДЛЯ БЕСПОРОДНЫХ И ЛИНЕЙНЫХ КРЫС

Объединяемые нами данные из различных исследований нередко включали работы, вышедшие из стран Азии, Африки и Латинской Америки. В связи с этим ниже для публикаций приведены импакт-факторы соответствующих журналов (в тех случаях, когда они имелись или же их удалось найти). Год импакт-фактора соответствовал либо году выпуска работы, либо, если информации для такового не было, максимально приближенному году, для которого сведения находились (указано).

3.1. Беспородные белые крысы ('Albino')

Соответствующих данных нами обнаружено относительно мало, и почти все из них старые: пять источников для самцов и три – для самок:

- Stewart C.A., 1916, США (самцы и самки) [79];
- Ковалевский К.Л., 1958, СССР (самцы и самки) [19] (цитировано по [5]);
- Западнюк И.П. и др., 1983, СССР (самцы и самки) [5];
- Taylor S., Poulson E., 1956, Великобритания (самцы) [80];
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007, Индия, импакт-фактор журнала 0,11 (2011) (самцы) [82].

При статистическом анализе никакие значения не выпадали; данные статьи 1916 г. занимали околометеданную позицию в выборке и, таким образом, не входили в противоречие с показателями из более поздних работ.

Только один «питомник» (отечественный «LAVMGMU – лаборатория МГМУ») привел на сайте кривые возраст–масса тела для беспородных белых крыс (для обоих полов) [94]. Эти данные немногим отличаются от опубликованных в справочнике 1983 г. [5]. Еще один питомник («Рапполово») как уже говорилось, поставляет в настоящее время нелинейных крыс (но необходимой нам информации о них не приводит).

В связи с тем, что ни для каких работ (или единственного питомника) приведенные данные не контрастировали резко друг с другом (и никакие данные из выборок, повторим, не выпадали), то для беспородных белых крыс получали объединенные кривые (все работы + питомник) для возраста (недели), которого надо

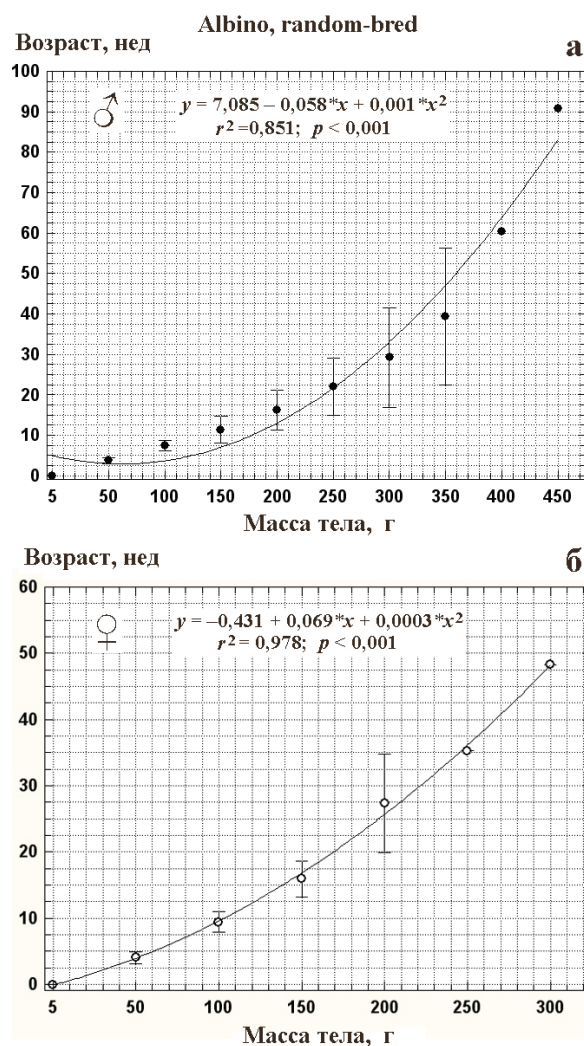


Рис. 2. Зависимость соотношения возраст–масса тела для беспородных белых крыс ('Albino'), полученная путем объединения опубликованных данных (а – самцы; б – самки).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед. Здесь и далее на рисунках представлены Mean ± 95 % CI

достичь, чтобы набрать ту или иную определенную массу³⁹ (рис. 2).

3.2. Wistar. «Традиционная» линия и сублинии Wistar Hannover и Wistar Kyoto

Истоки линий и их особенности. Информация про «традиционную», преимущественно аутбредную линию Wistar, основанную в 1906 г. в Филадельфии [4, 13, 15, 26, 28, 29], была приведена выше.

Аутбредная сублиния Wistar Hannover поддерживается независимо от исходных Wistar уже 90 лет. В 1927 г. крысы из Вистаровского института поступили в Великобританию, где разводились отдельно. В 1964 г. K. Rapp из института в Ганновере, взяв из Великобритании часть особей, создал фенотипически особую линию, которая считается теперь отошедшей

³⁹ Здесь и далее: объединенные выборки перед построением конечных графиков вновь анализировали на предмет выпадающих величин по критерию Шовене [93].

от прародительских Wistar [95]. Она характеризуется, по данным [38], дефектами в функциях и морфологии щитовидной железы. Тем не менее эта линия широко распространена и поставляется, насколько можно судить (см. ниже) лишь немногим меньшим числом фирм, чем «традиционная» линия Wistar.

Истоки инбредной/аутбредной⁴⁰ линии Wistar Kyoto восходят к Киотской школе медицины (Kyoto School of Medicine) и к 1971 г. Линия была выведена параллельно, в качестве нормотензивного контроля к спонтанно гипертензивным крысам линии SHR [14, 17]. Последняя весьма распространена и поставляется в том числе питомником «Пуцино», совместно с Wistar Kyoto [96]. В наш анализ гипертензивная линия, как отмечалось выше, не вошла вследствие узких рамок исследовательских характеристик (вряд ли она может представлять прямой интерес в радиобиологическом аспекте). Однако «нормальная» линия Wistar Kyoto все же была включена, преимущественно вследствие того, что она поставляется отечественным питомником (известны также опыты с облучением этих крыс [97, 98]).

(Присвоенные трем линиям Wistar коды-аббревиатуры⁴¹ (отличаются для разных источников), как и для остальных рассмотренных ниже линий, можно найти на сайтах, в проспектах и каталогах фирм-поставщиков, а также в базе 'Rat Genome Database' [16]. Суть кодов разъяснена в работе [87]⁴²)

Следует отметить, что, хотя названные три линии и разводятся раздельно достаточно давно, тем не менее все они, судя по имеющейся информации [14, 16, 17, 22, 87], не получали внешнего скрещивания с крысами, отличными от Wistar. Некоторые из остальных изученных нами линий также имеют среди своих прародителей Wistar (Long-Evans, Lewis; возможно, Sprague-Dawley), но только с одной стороны (подробнее ниже).

Показатели линии Wistar в экспериментальных работах различного периода и в питомниках.

В табл. 1 приведен перечень экспериментальных работ, данные из которых подвергались оцифровке (см. подраздел «Методика извлечения и обработки первичных данных»), выполненные на самцах «традиционной» линии Wistar и двух сублиний⁴³ (пример «базы данных» по работам, посвященным Wistar, был приведен выше на рис. 1). Обращает на себя внимание редкость информации по кривым роста для линии Wistar Kyoto, что, впрочем, неудивительно, учитывая функции этих крыс как контроля для опытов с гипертензивными животными, а не объекта для экспериментов в области

токсикологии, питания и пр., где особо важны параметры массы тела⁴⁴.

Из табл. 1 видно, что современные исследования на Wistar, в отличие от первоначального периода, нередко проводятся в развивающихся странах. Но импакт-факторы журналов с подобными публикациями довольно значимы, и даже самые низкие из них, как правило, превышают показатели большинства российских изданий по медико-биологическим проблемам⁴⁵ (см. табл. 1). Таким образом, по крайней мере формально, наша выборка должна считаться состоящей из адекватных источников.

При обработке выборок данных на «выскакивающие» величины целиком выпали показатели для работ Ghoneum M.H. et al., 2015 [104] и Debebe M. et al., 2017 [103], а также большинство точек для Patel S.D., 2014 [106] и Salim E.I., 2010 [107]. То есть либо условия, либо использованные в этих опытах животные (контрольные) не соответствуют показателям для большинства остальных работ (вероятно, оказались нестандартны). При этом импакт-фактор журнала для полностью выпадающей статьи [104] (4,13) – четвертый по величине из всей выборки, представленной в табл. 1, а показатели для двух из трех остальных почти элиминированных публикаций – тоже не только не «мусорные» (составляя порядка 1–2), но существенно превышают показатели ведущих российских биологических изданий⁴⁶.

В табл. 2 помещен список фирм и питомников, поставляющих линии Wistar, Wistar Hannover и Wistar Kyoto. В большинстве случаев оцифровке подвергались кривые из представленных графиков, но в двух случаях исходные данные (как и для других линий животных, поставляемых подобной фирмой) были сведены в таблицы или просто перечислены ('Animal Resource Centre' и 'Iffa-Credo'), что потребовало двустадийного методического подхода (см. выше раздел «Материалы и методика» и рис. 1)⁴⁷.

На рис. 3 отражены объединенные данные для самцов «традиционных» крыс Wistar раннего периода (1906–1932 гг.) в сравнении с показателями животных из современных работ (1980 г. + с 2000-х гг.) и из питомников (все – после обработки выборок на предмет выпадающих величин). Видно, что крысы раннего периода росли по сравнению с нынешними во много раз медленнее (ср. кривую 1 с кривыми 2 и 3 на рис. 3). Было

⁴⁴ К этому можно отметить, что в каталоге фирмы 'Harlan' (2011; см. ниже табл. 2 и др.) для линий SHR и, соответственно, Wistar Kyoto цена на одно животное приводится в зависимости от возраста, в то время как для всех остальных анализируемых нами линий – от массы тела.

⁴⁵ Последнее может быть связано с тем, что все проанализированные нами работы опубликованы на английском языке, в то время как отечественные издания – на русском.

⁴⁶ Все это попутно свидетельствует о весьма неабсолютных критериях оценки с помощью импакт-факторов.

⁴⁷ Ряд данных оказались выпадающими и для выборки, соответствующей питомникам. Наибольшее количество таких точек пришлось на ранний период развития крыс, поставляемых австралийской фирмой 'Animal Resource Centre'.

⁴⁰ По данным от разных фирм (ниже) и из других источников [17].

⁴¹ 'Symbol' согласно [16].

⁴² В Интернете в свободном доступе.

⁴³ Такая же информация есть и для самок трех названных линий; данные не приводятся.

Таблица 1

Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов Wistar («традиционная» линия), Wistar Hannover и Wistar Kyoto

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Wistar «традиционная», работы 1906–1932 гг.			
Donaldson H.H. et al., 1906, США (по монографии 1915 гг. [4, 28])	–	50	250
Ferry E.L., 1913, США [25] (цитировано по [4])	–	50	250
Freudenberger C.B. et al., 1932, США [21]	–	50	400
King H.D., 1915, США [15] (цитировано по [4])	–	50	300
King H.D., 1918, США [13]	–	50	300
Wistar «традиционная», современные публикации (1980 г. + с 2000-х гг.)			
Alimba C.G. et al., 2012, Нигерия [99]	0,342 (2012)	100	150
Azooz O.G. et al., 2001, Великобритания [100]	2,83 (2010)	100	200
Caimari A. et al., 2010, Испания [101]	0,38 (2010)	300	450
Clemens L.E. et al., 2014, Германия [40]	4,32 (2014)	150	600
Coelho M.S. et al., 2006, Бразилия [102]	3,57 (2011)	50	400
Debebe M. et al., 2017, Эфиопия [103]	2,33 (2015)	200	250
Ghoneum M.H. et al., 2015, США – Египет [104]	4,13 (2015)	100	300
Goodrick C.L., 1980, США [89]	–	200	650
Kozma R.H. et al., Бразилия, 2014 [105]	1,268 (2013)	450	600
Patel S.D., 2014, Индия [106]	Нет данных	100	200
Salim E.I., 2010, Египет [107]	1,14 (2013)	100	400
Santiago H.A. et al., 2015, Бразилия [108]	0,5 (2015/2016)	100	600
Silva J.V.A. et al., 2008, Бразилия [109]	0,21 (2008)	50	50
Teixeira F.B. et al., 2014, Бразилия [110]	3,234 (2014)	100	150
Umeoka E.H. et al., 2011, Бразилия [111]	3,96 (2011)	50	400
Wilson C.R. et al., 2007, США [112]	4,371 (2008)	250	800
Zhang S. et al., 2015, Китай [113]	2,035 (2015)	250	450
Wistar Hannover			
Hayakawa K. et al., 2013, Япония [39]	1,51 (2015/2016)	150	400
Jorgensen T. et al., 2015, Дания [114]	4,929 (2015)	250	450
Kasanen I., 2009, Финляндия [115]	Диссертация	100	350
Okamura T. et al., 2011, Япония [38]	0,83 (2011)	150	450
Wistar Kyoto			
Kurtz T.W., Morris R.C. Jr., 1987, США [35]	–	50	450
Papacostas-Quintanilla H. et al., 2017, Мексика [44]	Нет данных	300	300

Таблица 2

Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для самцов Wistar («традиционная» линия), Wistar Hannover и Wistar Kyoto

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Wistar «традиционная»		
Animal Resource Centre [116]	50	400
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [22]	50	350
CLEA Japan Inc. [117]	100	450
Harlan Laboratories [118]	50	400
Hilltop Lab Animals Inc. [119]	50	850
Iffa-Credo; взято из публикации [120]*	100	700
Scanbur [121]	50	450
Питомник ИЦиГ СО РАН [122]	50	400
Питомник «Пушино» [123]	50	300
Wistar Hannover		
Charles River Laboratories [124]	50	350
Envigo [125]	50	350
Harlan Laboratories [118]	50	300
InVivos [126]	50	350
Janvier Labs [127]	50	350
Scanbur [128]	50	300
Taconic [129]	50	400
Wistar Kyoto		
Animal Resource Centre [116]	50	300
Charles River Laboratories [130]	50	200
Envigo [131]	50	250
Питомник «Пушино» [96]	50	300

* В экспериментальной работе [120] приведены массы тела на момент поставки из питомника крыс различных возрастов (5–78 нед)

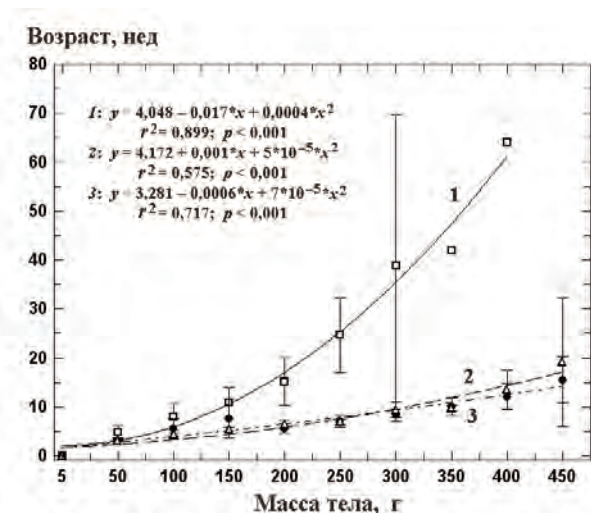


Рис. 3. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов Wistar «традиционной» линии разных временных периодов и из разных источников. 1 – Wistar 1906–1932 гг.; 2 – современные экспериментальные работы на Wistar (1980 г. + от 2000 гг.); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих Wistar.

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

Таблица 3

Сравнение показателей возраста достижения реперных масс самцами линии Wistar раннего (1906–1932 гг.) и современного (1980 г. + с 2000-х гг.; работы и питомники) периодов*

Масса, г	Ранний период – современные работы		Ранний период – питомники	
	p ; t -критерий	p ; U -тест	p ; t -критерий	p ; U -тест
50	0,035	0,037	0,004	0,006
100	0,092	0,104	$2 \cdot 10^{-4}$	0,006
150	0,173	0,194	$9 \cdot 10^{-5}$	0,003
200	$2 \cdot 10^{-4}$	0,008	$3 \cdot 10^{-4}$	0,003
250	$2 \cdot 10^{-5}$	0,006	$5 \cdot 10^{-5}$	0,006
300	$4 \cdot 10^{-5}$	0,019	$2 \cdot 10^{-4}$	0,013

* Полужирный шрифт – значимо с поправкой Бонферрони ($p < 0,017$)

проведено статистическое сравнение между собой параметров возраста, соответствующих реперным величинам массы⁴⁸ для трех приведенных на рис. 3 групп. В этом случае уровень вероятности для статистической значимости, в соответствии с поправкой Бонферрони [132, 133], понижается до $p = 0,017$ ($1 - 0,95^{1/n}$, где n – число сравнений [133]). Основные результаты представлены в табл. 3; о сравнении между собой показателей для современных работ и питомников – чуть ниже.

Из данных, приведенных в табл. 3, очевидны многие значимые и околосignificant отличия, особенно для относительно зрелого возраста с более высокими величинами массы тела. Показатели питомников отличаются от показателей ранних работ более выражено по сравнению с группой современных исследований

⁴⁸ Напомним, что реперные величины массы выбраны кратными 50 г, и это видно на рис. 3, 4 и на всех последующих соответствующих графиках.

(аналогичная зависимость обнаружена и для самок; данные не представлены). Фактом остается ускорение прироста массы тела крыс за последние десятилетия сравнительно с исходными линиями первой трети XX в. Этот феномен будет обсужден ниже, здесь же скажем только, что вряд ли он связан с недостаточным кормлением животных раннего периода. Помимо прочего, на основе представленных на рис. 3 и в табл. 3 результатов, можно предположить, что упоминавшийся выше репринт от 1986 г. [29] «Таблиц Дональдсона» издания 1915 г. [4] вряд ли имел в рассматриваемом плане какое-то значение, кроме исторического и мемориального, уже в тот период, в 1980-е годы.

Вернувшись к оставшемуся сравнению показателей самцов Wistar для современных работ и для питомников, следует сказать, что ни по t -критерию Стьюдента, ни по U -тесту Манна–Уитни, не было статически значимых отличий ни на один временной срок, соответствующий указанным на рис. 3 реперным величинам массы (p от 0,077 до 0,908; среднее для всего массива $p = 0,489$, т.е. изменения отсутствуют). Сходная картина наблюдалась и для самок Wistar, данные для которых, как уже говорилось, здесь не приводятся. Для самок и диапазон величин масс был значительно меньше, и выборка беднее работами (8 против 17 для самцов), хотя все фирмы и питомники, поставляющие самцов Wistar, поставляют, понятно, и самок.

В связи с отсутствием статистически значимых отличий выборок после их обработки на выпадающие величины, данные для Wistar из современных работ и из питомников объединяли. Полученные для обоих полов «стандартные» кривые (Mean $\pm$ 95 % CI) приведены на рис. 4. (Для самок представление показателей в названном виде применительно к массе тела более 300 г (350 и 400 г) оказывается ненаглядным – CI очень велики (малы выборки). Поэтому материал приведен для всего диапазона масс и для 0–300 г раздельно, в двух наиболее уместных формах.)

Эти суммирующие множество последних источников данные, на наш взгляд, могут выступать в качестве табельных величин при выполнении обзорных и объединяющих, синтетических исследований, когда требуются показатели для некой абстрактной линии «современные Wistar как таковые». Немаловажно также значение этой информации для профильных справочников, в которых в соответствующих разделах всегда приводятся зависимости возраст–масса тела для крыс (к примеру, [5, 19]), равно как и на сайтах, в проспектах, буклетах и каталогах всех крупных фирм. Откуда взяты в этих источниках кривые (не указано)? Насколько они «стандартны», отвечая в этом смысле чаяниям исследователей начала XX в. и продолжая традиции «Таблиц Дональдсона»? О чем свидетельствуют эти кривые, если они всюду разные [35, 36, 42], и даже могут отличаться для разных партий одной и той же линии, поставляемой одной и той же фирмой (2015 г., [42])? Однако, повторим, кривые (или таблицы с данными) почти всегда приводятся в источниках

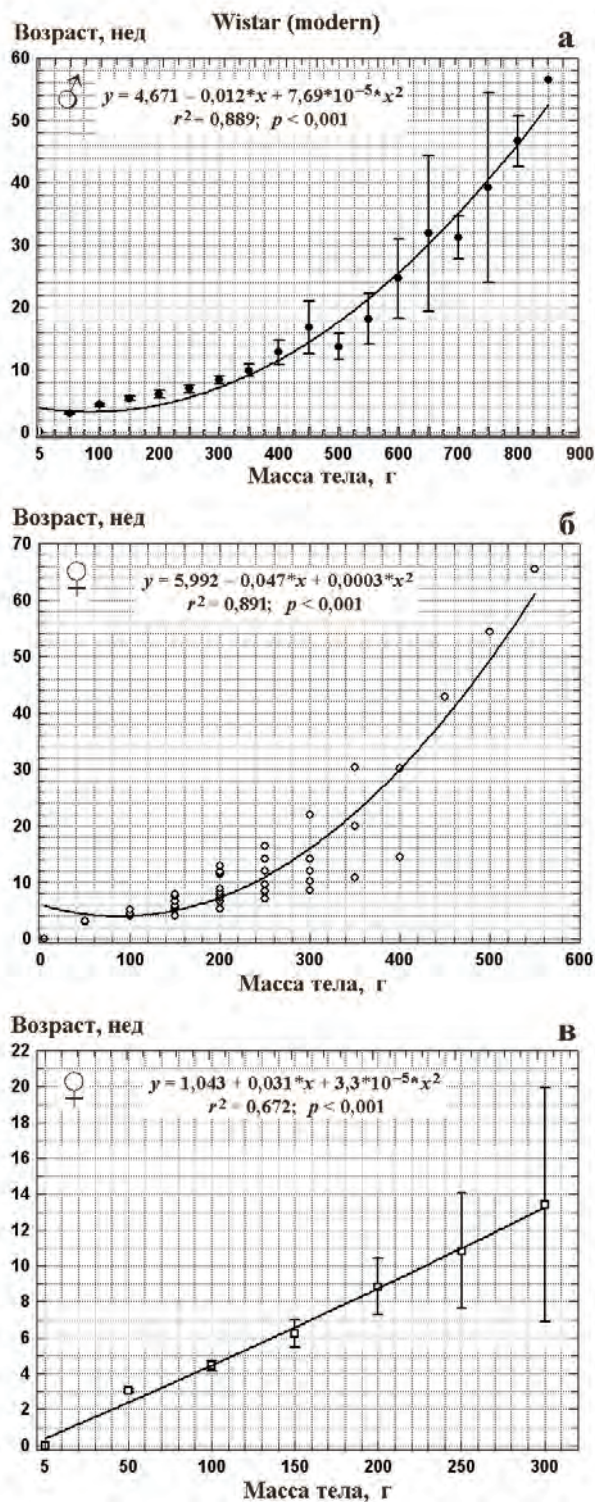


Рис. 4. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Wistar, полученная путем объединения опубликованных данных из современных источников (а – самцы; б, в – самки).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

названного типа⁴⁹, выполняя, таким образом, роль, по-видимому, приблизительного, но обязательного ориентира.

⁴⁹ Нам известны только российские исключения; см. выше.

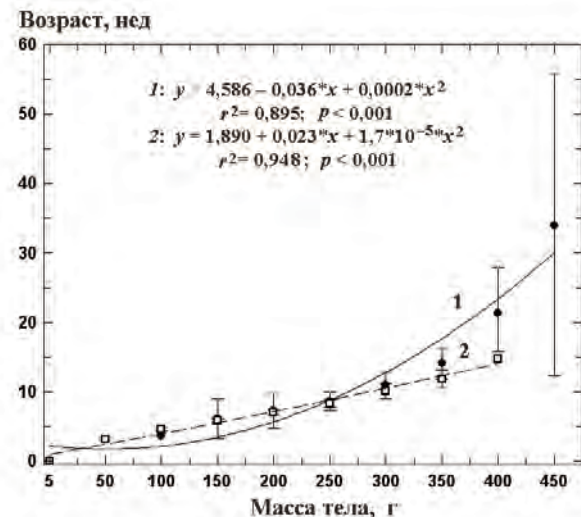


Рис. 5. Сравнение зависимостей возраст–масса тела для самцов Wistar Hannover из экспериментальных работ (1) и из питомников (2).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

Наши объединенные кривые для беспородных животных, для крыс Wistar и представленные далее для прочих линий, обеспечивают, вероятно, более адекватный ориентир в аспекте обобщения.

Сравнение динамики роста массы тела для крыс линии Wistar Hannover и Wistar Kyoto в экспериментальных работах и в питомниках. На рис. 5 представлены соответствующие данные для самцов Wistar Hannover. Выявляется тенденция к более быстрому росту крыс в питомниках, причем отличия статистически значимы для возраста достижения массы 350 г ($p = 0,028$ по t -критерию и $p = 0,027$ по U -тесту). Тенденция видна и далее, для массы 400 г, но здесь имеется всего один показатель для питомников.

Сходная закономерность выявилась и для самок Wistar Hannover: для времени достижения массы в 150 г⁵⁰ отличия показателей для работ и питомников также были статистически значимы: $p = 0,016$ по t -критерию и $p = 0,046$ по U -тесту.

Далее для самцов линии Wistar Hannover объединили данные для работ и питомников до того значения массы (точнее, возраста ее достижения), до которого кривые не расходились статистически значимо (см. рис. 5). Эти значения составили 50–300 г, и их использовали для построения «стандартной» объединенной кривой (ниже)⁵¹.

Для самцов Wistar Kyoto никакой даже тенденции к различиям в показателях для работ и питомников

⁵⁰ Всего же для самок Wistar Hannover было только две реперные точки, 150 и 200 г, для которых можно было провести сравнение. У крыс всех линий самки достигают намного меньшей массы, чем самцы.

⁵¹ Для самок Wistar Hannover при построении объединенной кривой использовали показатели только из питомников; таких источников было семь по сравнению со всего двумя исследовательскими работами [38, 39].

Таблица 4

Сравнение показателей возраста достижения реперных масс самцами линий Wistar, Wistar Hannover и Wistar Kyoto*

Масса, г	Wistar – Wistar Hannover		Wistar – Wistar Kyoto		Wistar Hannover – Wistar Kyoto	
	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест
50	0,113	0,239	0,0005	0,008	0,023	0,045
100	0,072	0,064	0,003	0,007	0,055	0,074
150	0,077	0,064	0,0008	0,004	0,007	0,018
200	0,028	0,009	0,0002	0,001	0,0001	0,003
250	0,0002	0,0007	0,0002	0,006	0,023	0,070
300	0,0003	0,001	0,0008	0,019	0,182	0,267

* Полу жирный шрифт – значимо с поправкой Бонферрони ($p < 0,017$).

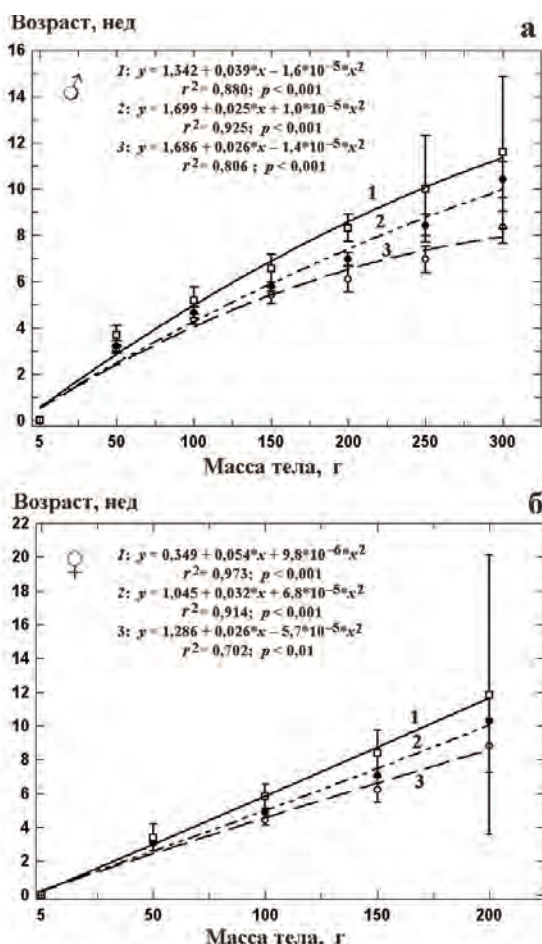


Рис. 6. Сравнение зависимостей возраст–масса тела для самцов (а) и самок (б) Wistar Kyoto (1), Wistar Hannover (2) и Wistar «традиционный» (3).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

обнаружено не было, поэтому эти данные также объединили (ниже)⁵².

Сравнение зависимости между возрастом и массой тела для линий Wistar, Wistar Hannover и Wistar Kyoto. Результаты (для объединенных выборок с удалением «выскакивающих» значений) приведены на рис. 6.

⁵² Для самок же Wistar Kyoto имелось всего одно экспериментальное исследование [44] с одной реперной точкой для массы, возраст достижения которой был на 23 и 35 % меньше двух имеющихся для этой массы показателей питомников; выборка, таким образом, мала. Для самок Wistar Kyoto объединяли данные только из питомников.

Можно видеть, что рост двух сублиний Wistar отстает от роста «прародительской» линии, причем различия нередко отличаются статистической значимостью (табл. 4; поправка Бонферрони та же, что и выше ($p = 0,17$), поскольку число сравнений вновь равно трем). Сходные закономерности выявлены и для самок⁵³.

Таким образом, наиболее слабый рост и наименьшие размеры тела характерны для исходно инбредной [17] линии Wistar Kyoto, что еще раз подтверждает выводы исследователей XIX в. о влиянии инбридинга⁵⁴. Хотя вопросы скрещивания, понятно, выходят за рамки нашей темы, тем не менее надо сказать, что использовать в радиобиологических экспериментах по определению радиочувствительности и выживаемости крыс линии Wistar Hannover и Wistar Kyoto, с одной стороны, менее предпочтительно, чем оригинальную линию Wistar (напомним также, что Wistar Hannover имеет дефекты в морфологии и функционировании щитовидной железы [38]). С другой стороны, преимущества инбредных линий в плане гомогенности генетических и фенотипических характеристик над аутбредными также очевидны [42].

Представленные на рис. 6 объединенные кривые для Wistar Hannover и Wistar Kyoto, полученных по данным из современных работ и питомников, могут, в принципе, также выступать в качестве некоего стандарта.

3.3. Sprague-Dawley

Истоки линии и ее особенности. Аутбредная линия этих альбиносов была основана в 1925 г. Robert Worthington Dawley (1897–1949) в университете Висконсина. Название ‘Sprague-Dawley’ является результатом простой комбинации имени первой⁵⁵ жены

⁵³ Для самок зарегистрированы статистически значимые отличия показателей Wistar Kyoto от параметров двух остальных линий для масс в 100 и 150 г (p от 0,0001 до 0,011).

⁵⁴ Правда, специально исследовавшая данный вопрос на крысах Wistar в 1918 г. H.D. King [13] выражала в то время удивление, что целый ряд поздних поколений животных (с 7 по 15-е), полученных в результате близкородственного скрещивания, имели более высокий прирост и массу тела самцов, чем их аутбредные аналоги («большие и энергичные животные» [13]). Это могло противоречить выводам Ч. Дарвина. Но H.D. King, судя по методике [13], все же осуществляла некую селекцию и, особенно, улучшение питания для поздних поколений.

⁵⁵ Почему-то это специально указывается в разных источниках.

исследователя, т.е. Sprague⁵⁶, и его собственной фамилии (получается Спрейг-Долей). R.W. Dawley основал коммерческую фирму, поставлявшую этих крыс, ARS/Sprague-Dawley, которая существует поныне под названием 'Harlan Sprague-Dawley' [135] (в 1998 г. линия была скорректирована в генетическом отношении [17]).

Исходно крысы Sprague-Dawley были получены путем скрещивания hooded-самца⁵⁷ исключительно большой величины и силы (vigor), генетически «полубелого» (но неизвестного происхождения), с белой самкой и, затем, с белым потомством женского рода в семи последующих генерациях [16, 17, 87, 135]. Прародительскую самку относят к линии Dourcdourc strain, происходящей, вероятно, от Wistar [87, 135]. Потомство подвергали инбридингу с получением различных линий, из которых лучшие десять были скомбинированы [135].

Результатом селекции стали быстрый рост, высокая лактация и скорость размножения, «сила и энергия», «спокойствие, хороший темперамент» [92, 135], а также высокая резистентность к триоксиду мышьяка⁵⁸ [135].

Ныне это самая популярная линия крыс, затребованная во всех областях медико-биологических исследований [17, 135]. Как уже отмечалось, вместе с Wistar крысы Sprague-Dawley являются наиболее используемыми лабораторными животными в мире [2, 3], на которых моделируются такие заболевания, как диабет, ожирение, злокачественные опухоли и сердечно-сосудистые патологии [42]. Исследуются вопросы питания и токсикологические проблемы. В некоторых странах (Япония [38]) Sprague-Dawley были основной линией для изучения токсичности соединений; подобное же применение названо и в каталогах питомников [118].

То, что Sprague-Dawley – наиболее используемая линия крыс, подтверждается в том числе величиной нашей подборки включенных в анализ источников, которая является максимальной среди всех линий – 17 из 66 в базе; имеется также самое значительное количество не включенных по тем или иным причинам в анализ публикаций (критерии см. выше, в разделе «Материалы и методика»). Несмотря на декларации об использовании в токсикологии [38, 118], подавляющее большинство работ из нашей базы связано с вопросами питания (токсикология – всего 6 из 26 исходных источников; все – китайские, корейские и японские).

Тем не менее, широкое применение линии Sprague-Dawley обусловлено, вероятно, только удобством обращения с этими животными, их успешным размножением⁵⁹, определенной устойчивостью к химикатам

и (наверное) почти самой низкой ценой⁶⁰. Ибо данная линия имеет существенные недостатки, помимо известной значительной генетической вариабельности ('most outbred rat' [97], 'virtually all of them are random-bred' [135]). Можно назвать следующие моменты.

а) Слишком большая масса. Отмечается, что крысы Sprague-Dawley могут не только достигать массы 1 кг, но даже превышать таковую [86, 136] (нам известна опубликованная кривая роста самцов Sprague-Dawley, для которой в районе возраста в 70 нед достигается масса порядка 950 г [43]), причем до 30–50 % может составлять жир [86, 137]. Средняя масса взрослого самца, при кормлении *ad libitum*, тоже имеет немалую величину [27]. Это обуславливает большее количество корма и площадей содержания, большие дозы испытываемых препаратов, возможное снижение чувствительности к исследуемым токсикантам и некоторую трудность определения персоналом малых тканевых изменений путем пальпации [136].

б) Очень высокий инцидент спонтанных опухолей различной локализации (в том числе эндокринных) [136, 138, 139] обуславливает у крыс этой линии меньшую продолжительность жизни [3, 136]. Собственно, большинство крыс данной линии и умирают от опухолей в течение двух лет: 70–77 % самцов и 86–97 % самок (многие опухоли – злокачественные) [139].

В тестах на нейропсихические изменения крысы Sprague-Dawley далеко уступали животным линии Long-Evans по когнитивным показателям [41]. В то же время, по критерию резистентности сперматогенеза к воздействию γ -излучения, крысы Sprague-Dawley оставили позади все остальные изученные линии (перечислены в порядке убывания показателя) – SHR, Fisher 344, Wistar Kyoto, Long-Evans, Lewis и Brown Norway [97]⁶¹.

Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников. В табл. 5 и 6 представлены включенные в анализ экспериментальные работы и сведения от фирм-питомников для самцов Sprague-Dawley. Видно (табл. 5), что в некоторых исследованиях крысы достигали очень большой массы тела – 800 г [144] и даже 900 г [147] (упоминавшаяся выше рекордная работа, где кривая роста в процессе изучения роли диеты достигала значения для массы порядка 950 г [43], в исследование не вошла в связи с отсутствием данных об исходном возрасте животных). Даже в одном из питомников (японском; табл. 6) этих крыс доводили до тоже внушительной массы – 750 г. Все это, конечно, значительно превышает показатели для других линий (см. табл. 1, 2, а также ниже).

⁵⁶ 'Sprague', Спрейг – англосаксонское имя [134].

⁵⁷ То есть полужелтого, с «капюшоном», см. выше.

⁵⁸ Цитостатик; терапия лейкозов и др.

⁵⁹ Согласно [34], стерильные спаривания для Sprague-Dawley составляют всего 2 % и 16 % для аутбредной и инбредной линий, в то время как для Wistar (инбредная) соответствующее значение достигает 31 %, а для Fisher 344 (также инбредная) – 14 % (для остальных проанализированных нами линий данных в [34] нет).

⁶⁰ К примеру, согласно каталогу фирмы 'Harlan' от 2011 г. [118], цена за одно животное массой 100–124 г распределялась следующим образом: Sprague-Dawley – порядка 20\$, Wistar – 20–21\$, Long-Evans – 23–24\$, Lewis – в районе 32\$ и Fisher 344 – порядка 35\$.

⁶¹ Из названных линий аутбредные только Sprague Dawley и Long-Evans. Видно, что связи с радиочувствительностью так прямо не наблюдается, что отметили сами авторы [97].

Таблица 5

Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов Sprague Dawley

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Brower M. et al., 2015, США [42]	0,031 (2011)	200	650
Carney E.W. et al., 2004, США [140]	2,04 (2004)	50	550
Duffy P.H. et al., 2001, США [141]	0,77 (2003)	600	650
Furnes M.W. et al., 2009, Норвегия [142]	2,8 (2009)	50	600
Han Zh.-Z. et al., 2010, Корея [143]	0,24 (2010)	200	450
Hayakawa K. et al., 2013, Япония [39]	1,51 (2015/2016)	250	650
Hubert M.F. et al., 2000, США [144]	0,66 (2000)	150	800
Kim Y.W. et al., 2006, Корея [145]	2,45 (2006)	100	450
Lee M.Y. et al., 2014, Корея [146]	1,87 (2014)	200	500
Liang J. et al., 2012, Китай [147]	5,38 (2012)	100	900
Okamura T. et al., 2011, Япония [38]	0,83 (2011)	250	650
Pooley S.M., 1972, вероятно США [33] (цитировано по [34])	–	50	400
Sengupta P., 2011, Индия [27]	Нет данных	150	550
Spangenberg E.M. et al., 2005, Швеция [148]	0,21 (2005)	100	200
Turner K.M., Burne T.H.J., 2014, Австралия [41]	4,17 (2014)	50	400
Zhang C. et al., 2013, Китай [149]	4,49 (2013)	300	550

Таблица 6

Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для самцов крыс линии Sprague-Dawley

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Animal Resource Centre [116]	50	400
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [22]	50	350
CLEA Japan Inc. [117]	100	750
Envigo [150]	50	350
Harlan Laboratories [118]	50	350
Hilltop Lab Animals Inc. [151]	50	650
InVivos [152]	50	400
Janvier Labs [127]	100	400
Taconic [153]	50	550
Питомник ИЦиГ СО РАН [122]	50	350
Питомник «Пушино» [123]	50	300

Возраст, нед

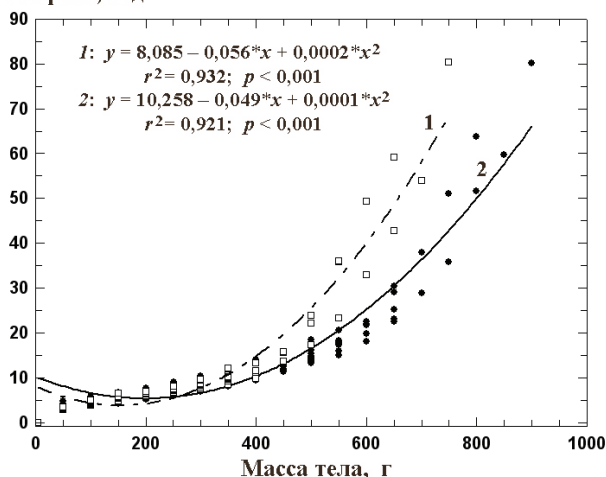


Рис. 7. Сравнение зависимостей возраст–масса тела для самцов Sprague-Dawley из питомников (1) и из экспериментальных работ (2).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

На рис. 7 отражено сравнение зависимостей возраст–масса тела для самцов из работ и из питомников. Кривые расходятся, причем, в отличие от предыдущих случаев, животные в питомниках *растут медленнее*.

Таблица 7

Сравнение показателей возраста достижения реперных масс самцами крыс линии Sprague-Dawley из экспериментальных работ и из питомников*

Масса, г	p ; t -критерий	p ; U -тест
50	0,054	0,174
100	0,048	0,093
150	0,396	0,323
200	0,506	0,535
250	0,984	0,780
300	0,828	0,619
350	0,196	0,193
400	0,898	0,779
450	$7 \cdot 10^{-4}$	0,016
500	0,001	0,021
550	$8 \cdot 10^{-4}$	0,017
600	0,007	0,053
650	0,006	0,053

* Полу жирный шрифт – статистически значимые отличия ($p < 0,05$)

Начиная с массы в 450 г и далее, различия для самцов в плане возраста ее достижения становятся статистически значимыми (табл. 7).

По каким причинам самцы Sprague-Dawley в экспериментальных исследованиях, будучи контрольными (т.е., как указано авторами работ, в «стандартных» условиях), росли быстрее, чем в питомниках, сказать затруднительно (но сам феномен вряд ли стоит оспаривать: обе выборки относительно велики – см. табл. 5 и 6). Можно было бы спекулятивно предположить, что, поскольку большинство исследований были посвящено вопросам питания, то, возможно, это все же сказалось на диете даже контрольных животных, в отличие от нейтрального содержания крыс в коммерческих питомниках. Но конкретный анализ продемонстрировал обратную картину: оказалось, что возраст достижения массы в 450 г (и далее) *минимален* в выборке из всех исследований в области токсикологии, которые, как уже говорилось, были проведены в Китае, Корее и Японии [38, 39, 143, 146, 147]⁶². Вряд ли целесообразно связывать воедино некие особенности в генетике животных для этих стран, тем более, что фирмы или институты-поставщики всюду были разными.

Несколько отойдя от темы, можно сделать другое спекулятивное предположение, о возможности субъективного уклона. Целью исследований в области питания была демонстрация эффекта той или иной диеты или условий на рост животных. В большинстве подобных случаев, чем хуже росли контрольные крысы, тем больший эффект был бы выявлен для опытных. С другой стороны, для области токсикологии наиболее наглядным результатом являлось, вероятно, подавление скорости роста токсикантом. И в этом случае, чем быстрее бы рос контроль, тем была бы больше разница показателей с ним и, таким образом, нагляднее выявленный эффект. Отметим, что вопросами значительных недостатков контролей, в том числе в опытах на крысах и в том числе в плане диеты, задались авторы специальной публикации 2010 г. [86].

Эта наша гипотеза, повторим, только спекулятивна, и она должна была бы быть подтвержденной на других линиях крыс, что сделать затруднительно. Почти все выборки меньше, и задачи конкретных исследований иные. К примеру, для «традиционной» линии Wistar (для самцов Wistar и Sprague-Dawley выборки равновелики; ср. табл. 1 и 5) почти совсем отсутствуют работы из области питания, хотя из сферы токсикологии таковых имеется довольно много [99, 103, 105, 108, 110, 113]. Сравнительно с работами на Wistar по иным темам (проблемы канцерогенеза, сердечно-сосудистых патологий, собственно роста и пр.), публикации по токсикологии ничем не выделяются в плане показателей роста массы тела в контроле. Поэтому гипотеза о вкладе субъективного уклона (смещения), так сказать, «цели исследования», в скорость роста массы тела контрольных самцов Sprague-Dawley все же остается под вопросом.

⁶² Еще одна работа по токсикологии, выполненная на Sprague-Dawley, тоже из Китая, включена не была из-за отсутствия данных о возрасте животных в начале опыта [154]. И в ней тоже рост крыс был очень быстрым.

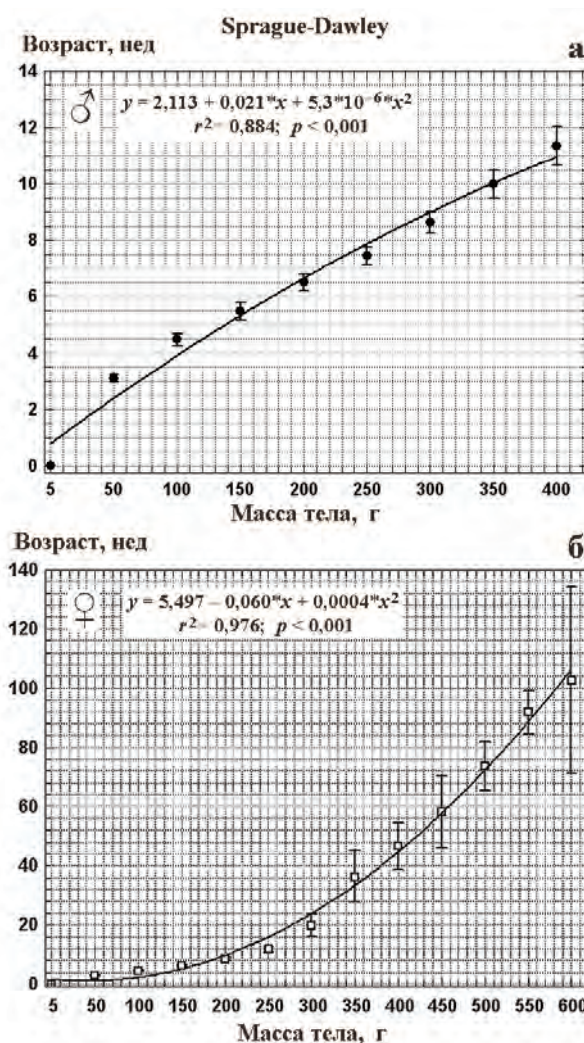


Рис. 8. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Sprague-Dawley, полученная путем объединения опубликованных данных (а – самцы; б – самки). По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

Относительно самок Sprague-Dawley никаких расхождений в кривых зависимости возраст–масса тела для работ и питомников не имелось (диапазон 50–400 г, p по t -критерию и U -тесту от 0,133 до 0,911; подробные данные не приводятся).

В связи с этим, для конечных, «стандартных» кривых, применительно к самцам Sprague-Dawley объединяли данные для работ и питомников до точки нерасхождения соответствующих кривых (до 400 г), а для самок – на весь диапазон. Данные приведены на рис. 8, для животных обоих полов⁶³.

3.4. Lewis

Необходимой информации по этой инбредной линии альбиносов обнаружено мало. Крысы Lewis не упоминаются почти во всех использованных нами обзорах, руководствах и монографиях [2, 3, 14, 17, 34, 135] (кроме руководства от 1983 г. [5]). Тем не менее, они

⁶³ При необходимости в данных о динамике роста самцов Sprague-Dawley свыше массы 400 г можно обратиться к объединенным кривым для работ и питомников отдельно – рис. 7.

Таблица 8

Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для крыс самцов Lewis

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [22]	50	300
Envigo [157]	50	300
Harlan Laboratories [155], линия из Нидерландов	50	300
Harlan Laboratories [155], линия из Великобритании	50	200
Hilltop Lab Animals Inc. [158]	100	350
Janvier Labs [127]	50	300

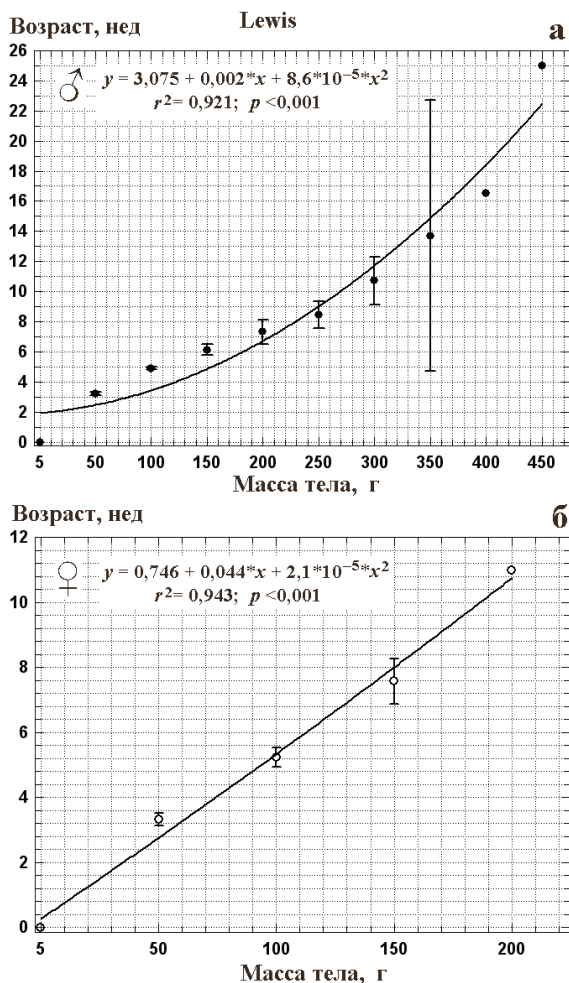


Рис. 9. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Lewis, полученная путем объединения опубликованных данных (а – самцы; б – самки).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

всегда рассматривались как достаточно распространенные [5], и ныне поставляются минимум шестью питомниками. Но для работ приемлемая для включения зависимость возраст–масса тела была обнаружена только в единственном сравнительном исследовании поведения самцов крыс Clemens L.E. et al., 2014 [40] (для самцов Lewis оцифрованные точки на кривой роста по массе находятся в диапазоне от 100 до 450 г). Эта публикация (Германия; импакт-фактор журнала от

2014 г. составляет 4,32) уже рассматривалась, поскольку в ней приводились кривые роста также для Wistar (есть и для Lister; ниже).

Линия Lewis была выведена из линии Wistar в 1954 г. [16]⁶⁴ Margaret Reed Lewis. Распространяется, судя по [16, 155], с 1958 г. Используется в иммунологических исследованиях, поскольку крысы чувствительны к развитию ряда аутоиммунных патологий, включая артриты, миокардиты и пр. [16, 155].

По радиочувствительности сперматогенеза к общему воздействию γ -излучения крысы Lewis, как уже отмечалось, занимали предпоследнюю с конца позицию, перед наименее резистентными Brown Norway [97] (про остальные изученные на этот предмет линии см. выше в разделе, посвященном Sprague-Dawley).

В табл. 8 представлена информация для питомников, поставляющих линию Lewis.

Сравнивать данные единственного исследования [40] с усредненными показателями для шести питомников смысла не имелось. Тем не менее надо сказать, что самцы в питомниках имели тенденцию расти чуть медленнее (на 10–15 %), хотя это и могла быть случайность.

На рис. 9 приведены «стандартные» кривые для линии Lewis, полученные: для самцов – путем объединения данных из работы [40] и из шести питомников; для самок – только из питомников (соответствующих экспериментальных исследований найдено не было).

3.5. Fisher (Fisher 344; F344)

Общих сведений о данной инбредной линии альбиносов, как и в предыдущем случае, удалось найти немного. Колония была основана в 1920 г. M.R. Curtis из Института по исследованию рака при Колумбийском университете (Columbia University Institute for Cancer Research). Оттуда крысы поступили в 1949 г. в Heston и далее во все главные мировые фирмы [16, 17, 22, 159].

Fisher 344 используется при исследованиях в области токсикологии [38], канцерогенеза [136], легочных патологий [90] и пр. [40]. Сравнительно, к примеру, с также востребованной при изучении рака линией

⁶⁴ В одном из каталогов фирмы 'Harlan' [155] фигурирует в данном контексте 1924 г. Это, вероятно, опечатка, поскольку в обширной монографии по аутоиммунным заболеваниям [156], указан 1956 г., что все же ближе к 1954 г.

Таблица 9

**Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела
для самцов Fisher 344 (F344)**

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Clemens L.E. et al., 2014, Германия [40]	4,32 (2014)	100	350
Higa Y. et al., 2000, Япония [161]	1,893 (2010)	150	200
Poiley S.M., 1972, вероятно США [33] (цитировано по [34])	–	50	300
Okamura T. et al., 2011, Япония [38]	0,83 (2011)	150	450
Tillery S.I., Lehnert B.E., 1986, США [90]	–	100	350

Таблица 10

**Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела
для самцов Fisher 344 (F344)**

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Animal Resource Centre [116]	50	200
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [22]	50	200
Harlan Laboratories [118]	50	250
Hilltop Lab Animals Inc. [159]	50	500

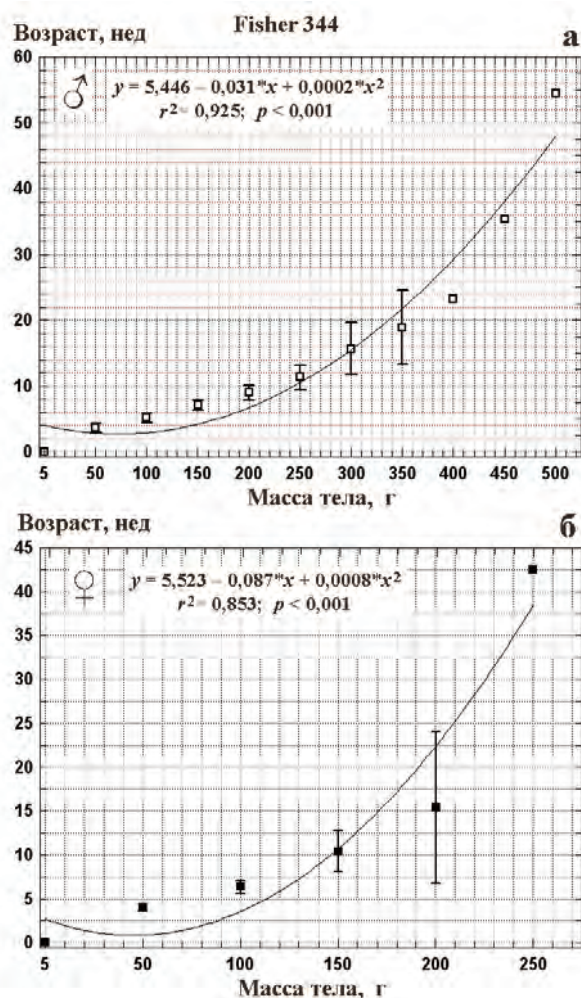


Рис. 10. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Fisher 344, полученная путем объединения опубликованных данных (а – самцы; б – самки). По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

Sprague-Dawley, F344 имеет преимущества: меньшая масса тела обуславливает необходимость меньшего количества изучаемых препаратов и облегчает обследование новообразований путем пальпации. Инцидент спонтанных опухолей у линии Fisher 344 меньше, чем для Sprague-Dawley (хотя частота моноклеарного лейкоза и имеет обратный характер); выше и выживаемость в течение двух лет, что, понятно, немаловажно для хронических экспериментов в области онкологии [136].

В то же время, есть сведения о замене при исследовании канцерогенеза линии F344 на Wistar Hannover (США, NTP – Национальная токсикологическая программа) [38, 160].

Радиорезистентность F344 по критерию подавления сперматогенеза среди семи изученных в [97] линий крыс находилась на третьем месте, после Sprague-Dawley и SHR.

На интересующую нас тему для самцов Fisher 344 нашлась уже не одна работа (табл. 9)⁶⁵; линия поставляется по крайней мере четырьмя питомниками (табл. 10).

Сравнение показателей для животных из работ и из питомников не выявило статистически значимых отличий ни для какой реперной массы (в очередной раз повторим, что имеется в виду возраст ее достижения). Величины *p* (по *t*-критерию и *U*-тесту) при четырех значениях массы (100–250 г) для самцов варьировали от 0,355 до 0,744, а для самок (100 и 150 г) – от 0,083 до 0,749. В связи с этим данные для работ и питомников при получении «стандартных» кривых в обоих случаях объединяли (рис. 10).

⁶⁵ Для самок были обнаружено только две публикации: [33] (цитирована по [34]) и [38].

3.6. Lister

Эта, по всем признакам уже мало востребованная линия аутбредных крыс с «капюшоном» (hood), представляет для нас интерес, поскольку на ней впервые в начале 1950-х гг. была доказана индукция рака щитовидной железы при экспозиции ^{131}I [72, 88] (можно не уточнять здесь про приоритет сравнительно с эпидемиологией, ибо – просто впервые)⁶⁶.

В базе данных по геномам крыс ('Rat Genome Database' [16]) для Lister имеется всего одна позиция. Об истоках линии исчерпывающих сведений обнаружить нигде не удалось. Согласно аналогичному краткому материалу в указанной базе геномов [16] и на сайте фирмы 'Charles River' [162], исходно линия была основана в Листеровском институте (Lister Institute). Далее в указанных источниках идут сведения о поступлении Lister на ряд фирм в 1990-х – 2000-х гг. Очевидно, однако, что начало было положено не позднее 1940-х гг., поскольку по крайней мере для 1950 г. уже имеется соответствующая публикация [88]⁶⁷.

В нашей базе имеются три экспериментальные работы, в которых были опубликованы кривые возраст–масса тела для крыс Lister. Одна – уже не раз рассматривавшееся сравнительное исследование самцов Clemens L.E. et al., 2014 [40] (для Lister оцифрованные точки на кривой роста по массе находятся в диапазоне от 100 до 500 г). Вторая – названная пионерская по раку щитовидной железы работа Doniach I., 1950 [88] (самцы и самки; для самцов полученные нами реперные вехи лежат в рамках 100–400 г). Третья – тезисы симпозиума Fell M.J. et al., 2004 [163]; эта публикация посвящена изучению показателей только у самок.

Крыс Lister ныне поставляют минимум два питомника: 'Charles River' (для представленной там кривой роста самцов реперные точки по массе – от 100 до 250 г) [162] и 'Envigo' (50–350 г) [164].

Для самцов Lister полученные показатели из единственной современной работы 2014 г. [40] хотя и были несколько ниже, чем для двух питомников (т.е. крысы в питомниках росли чуть медленнее), но незначительно (на 9–16 %). Для единственной известной нам работы нашего времени на самках Lister [163], в которой нашлись необходимые данные, отличия от показателей для питомников были тоже малы, но – обратны: крысы в питомниках росли чуть быстрее (на 5–29 %). В связи с малыми выборками все эти различия могут быть просто случайными, хотя и здесь вновь видны намеки на различие в динамике изменения массы тела для крыс в питомниках и в эксперименте.

При сравнении показателей роста контрольных крыс в исследовании 1950 г. [88] и во всех остальных, современных нам источниках после их объединения (работы и питомники), для самцов видны чрезвычай-

Возраст, нед

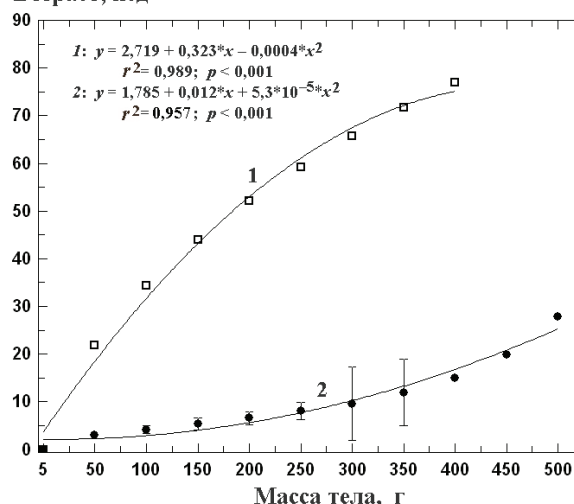


Рис. 11. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов Lister разных временных периодов. 1 – работа Doniach I., 1950. [88]; 2 – объединенные современные источники (из экспериментальной работы 2014 г. [40] и из двух питомников). По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

ные отличия (рис. 11). Такая же ситуация наблюдается и для самок (данные не представлены).

Может даже создаться впечатление, что I. Doniach в 1950 г. [88] перепутал месяцы с неделями (в оригинале указаны именно месяцы возраста). Но углубленный анализ текста, а также последующих работ указанного автора ([72] и др.), такую путаницу отрицает. Что же касается диеты, то в [88] указан корм, судя по всему стандартный для того времени: «С добавлением зелени». По какой причине отличия от современной динамики роста крыс Lister оказались столь велики, сказать трудно. Возможно, в период после Второй мировой войны на жесткой диете могли находиться не только люди, но и лабораторные животные. Ведь величина разницы показателей в работе 1950 г. [88] с современными нам данными больше, чем между параметрами линии Wistar от 1906–1932 гг. и от 2000-х гг. (ср. рис. 11 и рис. 3 выше).

На рис. 12 представлены «стандартные» кривые динамики роста для крыс линии Lister, полученные путем объединения показателей из недавних работ и питомников. Выборки, конечно, малы, но других данных у нас не имелось.

3.7. Long-Evans

Истоки линии и особенности ее использования.

Аутбредная линия hooded-крыс Long-Evans была выведена в 1915 г. (по другим данным – в 1910 г. [14]) в Калифорнии J.A. Long и H.M. Evans путем скрещивания самок Wistar с самцом дикой серой крысы [16, 17, 21, 22, 87].

Используется в нейробиологических, токсикологических, офтальмологических, поведенческих и др. исследованиях [17]. В базе данных по геномам крыс имеется 23 позиции, в большинстве – для узких по свойствам

⁶⁶ Israel Doniach (1911–2001); Великобритания [72, 88].

⁶⁷ Узнать из PubMed про самые первые работы нет возможности в связи с распространенностью слова 'Lister' в иных значениях. На более точное сочетание 'Lister hooded rat' первая публикация датируется только 1975 г.

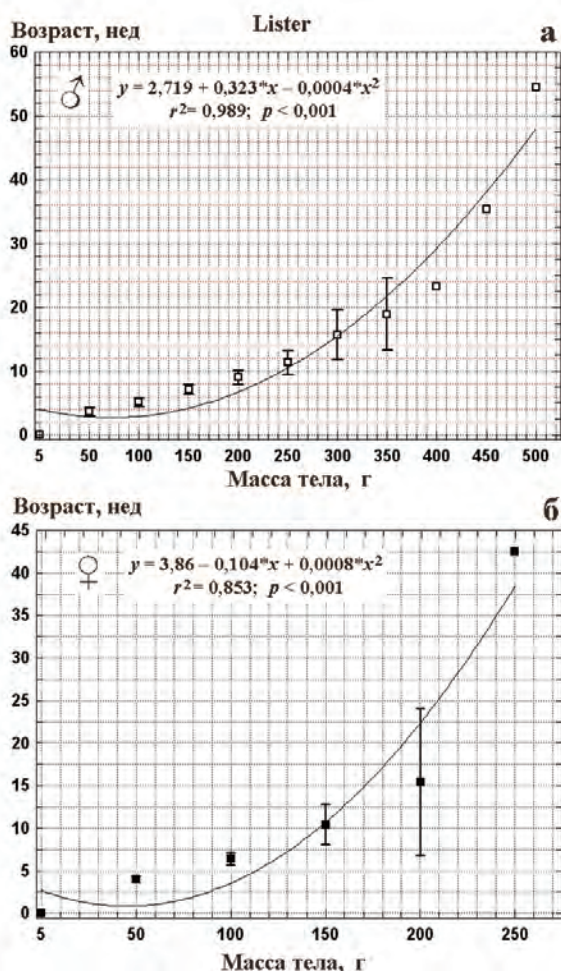


Рис. 12. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Lister, полученная путем объединения опубликованных данных (а – самцы; б – самки).

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

линий и сублиний в рамках Long-Evans [16], т.е. эти крысы достаточно распространены.

Тем не менее, данных и для этой линии обнаружено немного. Следует отметить относительно активное использование крыс Long-Evans в поведенческих и психологических исследованиях. Так, общепринятой методологией изучения агрессивности является тест на мурицидность (убийство мышей), предложенный в 1956 г. Р. Karli из Балтимора, первоначально для пасюков [165]. Подсчитывают, какой процент крыс в тех или иных условиях (или под воздействием того или иного препарата) убивает подсаженных мышей (обычно перегрызая шею)⁶⁸. Крысы таких мышей не едят; мурицидность – просто элемент поведения и состояния животных [165, 167]. В PubMed на июль 2017 г. нашлось 153 работы на слово ‘muricide’ (термин узкого значения, поэтому поиск дал, вероятно, только спец-

⁶⁸ Дикие крысы намного агрессивнее лабораторных альбиносов [14]; иногда тест на мурицидность проводят с другими животными, к примеру, с ежами под действием препаратов [166], а иногда вместо мышей используются лягушки [165, 167].

ифичные источники); по всему миру; значительная часть из Японии.

Среди прочего грузинскими авторами была показана связь между радиочувствительностью и агрессивным поведением крыс Wistar (исходно исследованная колония примерно на треть состояла из агрессивных особей): под действием рентгеновского излучения в дозах 1,5 и 3,5 Гр агрессивность животных падала, чего не наблюдалось для дозы в 1 Гр⁶⁹. Более агрессивные особи были и более радиочувствительны в связи, как предполагают (хотя и с оговорками), с низким содержанием эндогенных протекторов типа нейромедиатора (гормона «удовольствия») серотонина, тиолов и пр. [167].

Спонтанно гипертензивные крысы линии SHR были более агрессивны по тесту мурицидности, чем соответствующий контроль (Wistar Kyoto; см. выше) [168].

Среди 153 рефератов и названий в PubMed (1966–2017) на тему мурицидности далеко не для всех можно установить использованную линию крыс по представленной краткой информации. Для доступных данных наблюдалось следующее соотношение: Wistar – 13 публикаций, Long-Evans – 6, Sprague-Dawley – 3, для остальных изученных нами линий (см. выше) – ни одной. Иными словами, линия Long-Evans в таких опытах могла быть задействована, условно говоря, в два раза чаще, чем Sprague-Dawley, в то время как для первой в PubMed (на ‘Long-Evans rat’) в целом находится всего 16022 ссылки, а для второй (на ‘Sprague-Dawley rat’) – 296294 (в 18,5 раз больше).

Уже углубленный поиск (исходно вновь по ссылкам в PubMed) доступных нам *текстов* исследований мурицидности за последние 20 лет (за этот период число работ в указанной базе было всего 12; для девяти нашлись оригиналы) показал, что опыты на линии Wistar встретились 6 раз, а Long-Evans – 3 раза, причем никакие иные линии не фигурировали, даже наиболее распространенная Sprague-Dawley.

Таким образом, линия Long-Evans – вторая по частоте среди задействованных в опытах по поведению (если исходить из теста на агрессивность) и, судя по всему, психологии, оставляя позади Sprague-Dawley (последние, как отмечалось выше, далеко уступали крысам Long-Evans в когнитивных тестах [41]).

В отечественном справочнике 1983 г. [5] есть сведения, что поддерживающаяся в то время в питомниках СССР, в том числе в «Рапполово», hooded-линия Август также характеризовалась повышенной агрессивностью, стремлением к изоляции, большей чувствительностью к раздражителям и более выраженной пассивно-оборонительной реакцией, чем Wistar [5]. В справочнике [5] в данном контексте приведена ссылка

⁶⁹ Возможно, конечно, что начиная с некоторого уровня лучевой экспозиции крысам было уже не до мышей.

Таблица 11

Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов Long-Evans

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Bi S. et al., 2007, США [169]	2,83 (2010)	100	400
Chao P.-T. et al., 2011, США [170]	4,15 (2011)	250	500
Freudenberger C.B., 1932, США [21]	–	50	500
Kawagoe N. et al., 2016, Япония [171]	3,54 (2015/2016)	150	500
Moran T.H. et al., 1998, США [91]	2,39 (2000)	100	500
Poiley S.M., 1972, вероятно США [33] (цитировано по [34])	–	50	350
Turner K.M., Burne T.H.J., 2014, Австралия [41]	4,17 (2014)	50	300

Таблица 12

Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для самцов Long-Evans

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [22]	50	350
Envigo [172]	50	450
Harlan Laboratories [118]	50	350
Janvier Labs [127]	50	300

на работу Митрофанова И.И., 1974, но в списке литературы таковая там отсутствует⁷⁰.

Прошло около 40 лет, и можно видеть вполне сходную работу 2012 г., в которой изучали реакции крыс линий Wistar и Август на «мягкий стресс» [23]⁷¹. Но в этом случае картина была совершенно обратной: «У крыс Август, уровень тревожности которых на протяжении всего эксперимента был ниже, чем у Вистар, на фоне стресса выявлено только снижение ориентировочно-исследовательской деятельности в сочетании с усилением реакции на новизну по сравнению с контролем» [23].

Возможно, за прошедшие десятилетия многое в России изменилось наоборот, в том числе и поведение поддерживаемых линий крыс, как альбиносов Wistar, так и hooded-линии Август. Но все же, учитывая высокую задействованность hooded-крыс, в частности, в тестах на мурицидность, результаты работ прежних периодов представляются более отвечающими реальности.

Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников. Базы источников для самцов линии Long-Evans представлены в табл. 11 (работы) и табл. 12 (питомники). Для самок нужные кривые были найдены только в двух старых исследованиях: Freudenberger C.B., 1932 [21] и Poiley S.M., 1972 [33] (число поставляющих питомников, ясно, такое же, как для самцов).

На рис. 13 отображены зависимость возраст–масса тела для работы 1932 г. [21] и зависимости, полу-

Возраст, нед

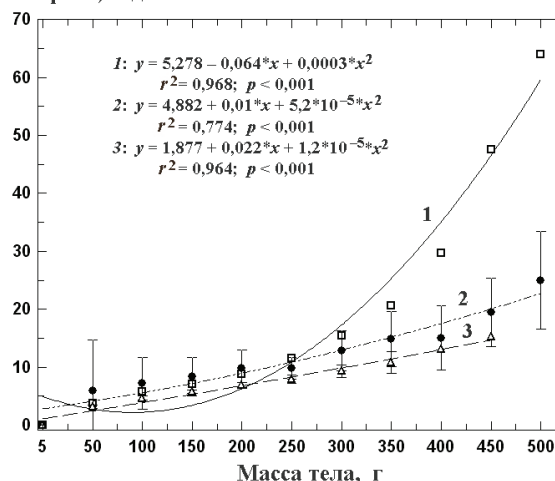


Рис. 13. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов линии Long-Evans разных временных периодов и из разных источников. 1 – работа Freudenberger C.B., 1932 [21]; 2 – современные экспериментальные работы на Long-Evans (1972–2016 гг.); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих Long-Evans.

По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

ченные на основе данных из работ и питомников отдельности. Вновь, как и в случае с линией Wistar 1906–1932 гг. (см. рис. 3), видны очень большие отличия для крыс раннего периода: они росли намного медленнее (ср. рис. 13, кривые 1 с 2 и 3). Видно также, что возраст достижения значений всех реперных масс для животных в питомниках меньше, чем в эксперименте. Иными словами, в отличие, скажем, от Sprague-Dawley (см. рис. 7 и табл. 7), крысы Long-Evans быстрее росли именно в питомниках. По U-тесту Манна-Уитни почти все отличия были статистически значимы или на самой грани значимости ($p = 0,05$), хотя по t -критерию такого и не наблюдалось (табл. 13).

⁷⁰ Попытки найти ссылку через Интернет к успеху не привели, хотя и обнаружилось иные исследования И.И. Митрофанова (с соавторами) прежних десятилетий на крысах Август.

⁷¹ Ссылок на работы И.И. Митрофанова, как и на справочник [5], в публикации [23] нет.

Таблица 13

Сравнение показателей возраста достижения реперных масс самцами линии Long-Evans из экспериментальных работ и из питомников*

Масса, г	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест
50	0,170	0,034
100	0,129	0,021
150	0,091	0,014
200	0,065	0,014
250	0,053	0,050
300	0,073	0,033
350	0,126	0,101

* Полуужирный шрифт – статистически значимые отличия ($p < 0,05$)

Для самок статистически сравнить данные двух работ совсем разных периодов (1932 г. [21] и 1972 г. [33]) с показателями питомников возможности не было. Но тенденция оказалась аналогичной: крысы 1930-х гг. весьма отставали в скорости роста от животных из руководства 1972 г., а последние, в свою очередь, от показателя для питомников (данные не приводятся).

В связи со значимыми и существенными отличиями в показателях роста крыс Long-Evans из работ и питомников на всем протяжении зависимостей, эти две группы для построения «стандартных» кривых рассматривались отдельно (данные же 1932 г. [21], понятно, не включались), а для самок использовались современные данные, т.е. только из питомников (рис. 14).

4. КАКИЕ КРЫСЫ РАСТУТ БЫСТРЕЕ: СРАВНЕНИЕ ВОЗРАСТА ДОСТИЖЕНИЯ РЕФЕРЕНСНОГО ЗНАЧЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА БЕСПОРОДНЫМИ И ЛИНЕЙНЫМИ КРЫСАМИ

В качестве единственной референсной величины массы тела при сравнении возрастов ее достижения были выбраны 200 граммов. Это объяснялось следующим.

Во-первых, конъюнктурой нашего упомянутого выше основного исследования эффектов ^{131}I на щитовидную железу, в том числе крыс [61]. Было определено среднее значение массы животных, использованных авторами находящейся в нашей базе 21 работы 1949–2017 гг.⁷² по изучению последствий экспозиции ^{131}I (как сказано, всего были задействованы четыре линии крыс, а также беспородные). Это значение составило 202 г (95 % CI: 173; 230 г).

Во-вторых, в связи с тем, что для ряда линий при построении «стандартных» кривых нами использовались объединенные данные для работ и питомников до их расхождения (для Wistar Hannover – 250–300 г, рис. 5; для Sprague-Dawley – 400 г, рис. 7 и табл. 7), то масса в 200 г заведомо не достигала уровня расхождений.

В-третьих, как было видно в предыдущем разделе, хотя масса в 200 г для самцов в настоящий пери-

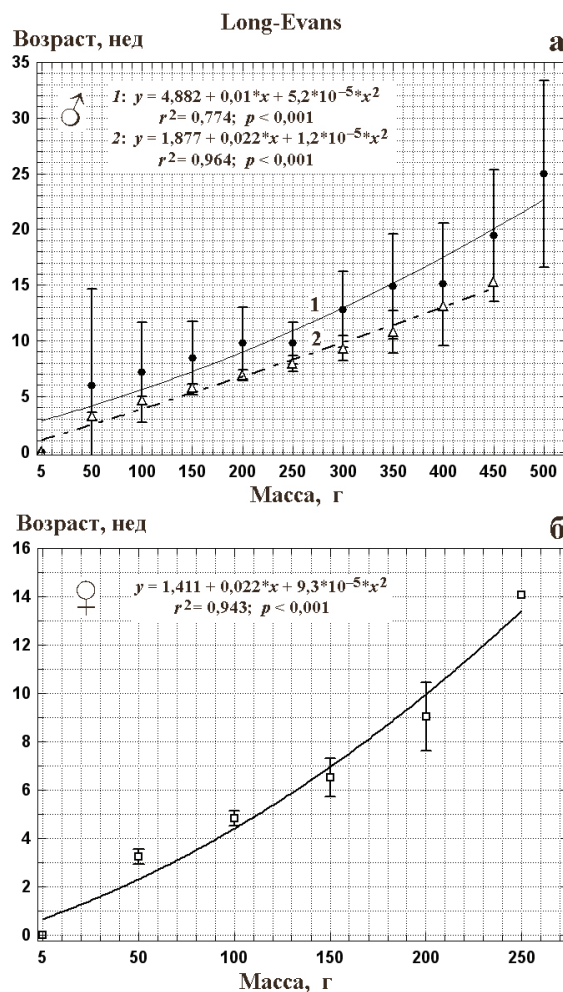


Рис. 14. Зависимость соотношения возраст–масса тела для линии Long-Evans, полученная путем объединения опубликованных данных. Самцы (а): 1 – экспериментальные работы; 2 – питомники; самки (б) – только питомники. По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

од и соответствует наступлению половой зрелости, она не настолько велика, чтобы не быть востребованной в экспериментах, в том числе связанных с тестами на естественную и модифицированную радиочувствительность (т.е. животные не чересчур зрелого возраста).

На рис. 15 представлены соответствующие сводные данные. Величина возраста достижения массы тела в 200 г вычислена из конкретных выборок после оцифровки первичных данных.

Отчетливо видны различия в скорости роста крыс разных линий; особенно заметны крайние отставания в этом плане для беспородных животных и для Wistar 1906–1932 гг. Выходит так, что самой быстрорастущей линией являются Wistar «образца» от 2000 гг.⁷³ и далее (по тенденции опережая даже самых больших по массе Sprague-Dawley), а самой медленно растущей (не считая беспородных и Wistar первой трети XX в.) – Long-Evans из экспериментальных работ, но – не из питомников. Применительно к последнему факту можно сделать

⁷² Еще в нескольких источниках характеристики крыс оказались недоступными.

⁷³ С одной работой 1980 г. [89].

Возраст (нед) достижения массы тела 200 г

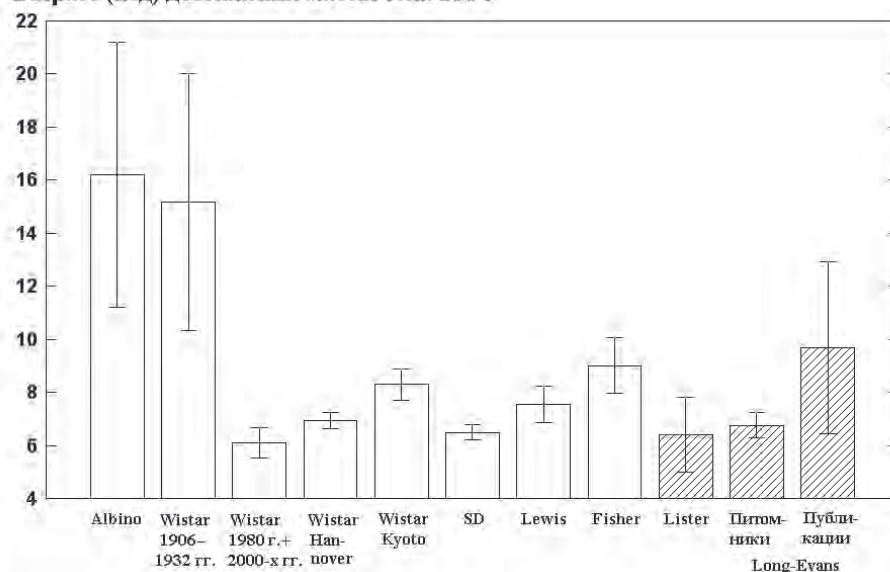


Рис. 15. Возраст (нед) достижения реперной массы тела в 200 г беспородными белыми и различными линейными крысами-самцами. Данные объединяющих исследований. Обозначения по месту: 'Albino' – беспородные альбиносы; SD – Sprague-Dawley. Подробности в тексте

очередное спекулятивное предположение. Возможно, линия Long-Evans, вследствие более лабильного психического статуса (см. выше соответствующий подраздел), хуже переносит стрессорные воздействия, неизбежно связанные даже с поступлением в лабораторные виварии из питомника и транспортировкой, а также с участием в опытах в качестве адекватного контроля (когда вводят физиологический раствор или проводят иные фоновые манипуляции). В питомниках крысы живут от рождения и без особых жизненных флуктуаций; подобных стрессов они не испытывают.

Вопрос о конкретных отличиях в скорости роста разных линий крыс, равно как и степень статистической значимости этих отличий, подробно здесь не рассматриваются. Необходимые каждому заинтересованному лицу ответы этого плана можно найти в табл. 14, в которой представлены значения p для попарных

сравнений показателей всех групп по t -критерию Стьюдента (левый треугольник таблицы) и U -тесту Манна-Уитни (правый треугольник таблицы).

Можно видеть, что даже при сверхжесткой границе для p ($9,3 \cdot 10^{-4}$), полученной вследствие поправки Бонферрони для 55 попарных сравнений, статистически значимы весьма многие отличия, в особенности от беспородных животных и животных раннего периода. Для множества остальных сравнений крайне выраженные тенденции к отличиям также очевидны.

Попытка выявить корреляции между представленными на рис. 15 показателями возраста достижения массы 200 г и радиочувствительностью конкретных линий крыс к успеху не привела. Для многих линий не удалось найти даже $LD_{50/30}$ для общего воздействия какой-либо редкоизирующей радиацией. Такие данные, конечно, есть для Wistar, к примеру [167], или же

Таблица 14

Попарное сравнение показателей возраста достижения массы 200 г линейными и беспородными крысами*

	Albino	Wistar до 1930-х гг.	Wistar современная	Wistar Hannover	Wistar Kyoto	Sprague-Dawley	Lewis	Fisher 344	Lister	Long-Evans питомники	Long-Evans публикации
	U – т е с т										
Albino		0,1834	<u>$5 \cdot 10^{-4}$</u>	0,002	0,006	<u>$2 \cdot 10^{-4}$</u>	0,005	0,002	0,028	0,014	0,036
Wistar до 1930-х гг.	0,709		0,001	0,003	0,009	<u>$6 \cdot 10^{-4}$</u>	0,008	0,006	0,037	0,020	0,060
Wistar современная	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$		0,010	0,003	0,128	0,007	<u>$2 \cdot 10^{-4}$</u>	0,477	0,080	0,002
Wistar Hannover	<u>$5 \cdot 10^{-5}$</u>	<u>$3 \cdot 10^{-5}$</u>	0,028		0,005	0,082	0,059	0,004	0,267	0,877	0,004
Wistar Kyoto	0,005	0,005	<u>$2 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$1 \cdot 10^{-4}$</u>		<u>$6 \cdot 10^{-4}$</u>	0,045	0,162	0,025	0,014	0,531
Sprague-Dawley	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$	0,168	0,080	<u>$1 \cdot 10^{-5}$</u>		0,007	<u>$2 \cdot 10^{-4}$</u>	0,779	0,152	<u>$9 \cdot 10^{-4}$</u>
Lewis	0,001	0,001	0,005	0,043	0,059	0,003		0,045	0,071	0,070	0,068
Fisher 344	<u>$8 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$9 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$6 \cdot 10^{-6}$</u>	<u>$5 \cdot 10^{-4}$</u>	0,289	$<10^{-6}$	0,031		0,033	0,021	0,947
Lister	0,011	0,010	0,500	0,184	0,003	0,934	0,056	0,014		0,289	0,068
Long-Evans питомники	0,005	0,004	0,162	0,758	0,001	0,300	0,093	0,012	0,340		0,014
Long-Evans публикации	0,025	0,033	<u>$2 \cdot 10^{-4}$</u>	0,006	0,246	<u>$9 \cdot 10^{-6}$</u>	0,071	0,477	0,084	0,065	

* Полуужирный шрифт – $p < 0,05$; полуужирный с подчеркиванием – отличия статистически значимы с учетом поправки Бонферрони для 55 сравнений ($p < 9,3 \cdot 10^{-4}$)

для беспородных крыс [85]. При углубленном поиске какую-то информацию можно обнаружить и для пространенной линии Sprague-Dawley ($LD_{50} = 8$ Гр для воздействия γ -излучения [173]⁷⁴), но более ничего не находится.

Есть, однако, сведения о клеточной радиочувствительности различных линий крыс в сравнительном аспекте. Выше не раз цитировалась американская работа Abuelhija M. et al., 2012 [97], в которой сравнивалась устойчивость к γ -излучению различных стадий сперматогенеза при общем облучении крыс линий Brown Norway, Fisher 344, Lewis, Long-Evans, SHR, Sprague-Dawley и Wistar Kyoto (подробно результаты сравнения полинейно были рассмотрены нами ранее, в разделе, посвященном Sprague-Dawley). Попытка связать показатели радиочувствительности сперматогенеза (из работы [97]⁷⁵) со скоростью роста исследованных нами линий (точнее, с возрастом достижения массы в 200 г – см. рис. 17) успехом вновь не увенчалась. Корреляция для пяти линий (напомним, что Brown Norway и SHR мы не включали в анализ) совершенно отсутствовала по ранговому тесту Спирмена ($r = 0,1$; $p = 0,873$). При сопоставлении конкретных значений (величина возраста в неделях и собственно число сперматогониев) по Пирсону связь тоже не выявлялась ($r = 0,224$ при $p = 0,718$).

Отметим, что авторам сравнительное исследование радиочувствительности сперматогенеза семи линий крыс 2012 г. [97] было бы полезно сопроводить сопоставлением с общей радиочувствительностью животных этих линий. Но никаких уместных ссылок подобного рода в названном исследовании нет; вероятно, авторам, как и нам, нигде не удалось найти ничего приемлемого.

Несмотря на неуспех в поиске корреляции с одним из видов клеточной радиочувствительности, важность в радиобиологическом аспекте выявленных отличий в возрасте достижения конкретной массы лабораторными крысами все же имеется. Она состоит во влиянии на адекватность выбора объекта исследования. При определении радиочувствительности отбор в сравниваемые опыты крыс разных линий, но – одной и той же «стандартной» массы, может приводить к гетерогенности по возрасту экспериментальных групп из разных работ. А, следовательно, и по устойчивости к лучевому воздействию. В этом смысле исторические контроли, как и в эпидемиологии [56], могут быть несостоятельными (что особо важно для синтетических, объединяющих исследований).

Действительно, как видно из рис. 17, возраст крыс, достигших массы 200 г, скажем, Wistar, отличается от показателей для Fisher 344 и Long-Evans (из экспериментальных работ) в 1,4 и 1,6 раза соответственно (на 2,9 и 3,7 нед). Более того, видны отличия почти на одну неделю (на 14 %) между Wistar и порой заменяющими

эту линию Wistar Hannover. Что же касается беспородных животных, то различия с современными Wistar настолько резки (в 2,7 раза; на 10 нед), что никакой возможности сопоставлять их радиочувствительность без учета конкретных соотношений возраст – масса тела нет. Но иной раз животных отбирают в опыт, исходя из рамок только стандартной массы, безотносительно линии-породы.

Отличия на 3, 4 и даже 10 нед, разумеется, могут быть ощутимы в плане колебаний возрастной радиочувствительности, о чем и свидетельствуют данные следующего раздела.

5. НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИДА «КРЫСА»

5.1. Возрастные периоды жизни

Вопрос о грациях в периодах жизни крыс занимал исследователей самого раннего периода, по крайней мере с 1906 г. [26]. В течение более чем столетия накопился ряд публикаций, наиболее важными из которых являются краткие обобщающие работы Pass D., Freeth G., 1993 [87] и Quinn R., 2005 [175], а также подробный разбор их в относительно недавних обзорах Sengupta P., 2011; 2013 [2, 27] и Andreolli N.A. et al., 2012 [176]. Все эти источники основываются, помимо некой информации из фундаментальных трудов, посвященных крысам [177, 178], преимущественно на данных более ранних, иногда – очень ранних [4, 28, 29, 179] исследований, в которых определялись те или иные биохимические [180], тканевые [181], физиологические [4, 28, 29, 179, 182, 183], анатомические [184] или поведенческие [185] особенности развития крысы.

Имеются и отечественные разработки. К примеру, по-видимому оригинальная из работы В.И. Западнюка от 1977 г. [186], которая в дополненном в 2000-х гг. виде представлена в украинском исследовании Поворознюк В.В. и др., 2011 [181]. Другой способ оценки, который также основывается на разработке 1970-х гг. (Махенько В.И., Никитин В.Н., 1977 [187]), приведен в сообщении Гелашвили О.А., 2008 [188]. Этот способ охватывает только периоды пренатального и постнатального развития, ограничиваясь возрастом крысы в 4 мес. Зарубежные обзоры последних лет по установлению возрастных периодов для крысы, как в журнальных вариантах [2, 27, 176], так и представленные on-line [189], воспроизводят данные из нескольких названных исходных публикаций, а основой остаются [87, 175].

Среднее время жизни крыс составляет, по разным данным:

2,7 года для самцов и 3,6 года для самок аутбредных линий. Инбредные имеют значительно меньшую длительность жизни [87]: 2–3,5 года [27, 87], 2,5–3,5 года [2], 3 года [175]. Максимальное значение для Wistar, согласно [14], 3,2 года для самцов и 3,8 лет для самок. Продолжительность жизни крыс Sprague-Dawley, как уже упоминалось, в среднем намного меньше – порядка 2 лет [3, 136, 139]. Что касается диких крыс *Rattus*

⁷⁴ Хотя в этом корейском исследовании [173] выживаемость самих крыс не изучали. Поэтому возможно, что в статье были приведены просто некие данные, общие для крыс.

⁷⁵ Число сперматогониев на 100 клеток Сертоли [97].

Таблица 15

**Сводка данных по определению периодов жизни крыс *Rattus norvegicus* (лабораторных и др.)
в зависимости от возраста и массы тела**

Авторы(ы) публикации, год и ссылка	Выводы авторов
Donaldson H.H., 1915; 1924 [4, 28, 29]	Пубертатный период (пол не указан): 3 мес (=13,05 нед) ¹ ²
Long J.A., Evans A.M., 1920 [190] (цитировано по [27])	Пубертатный период (пол не ясен ³): 53–142 дня (в среднем 76,5 дней = 10,9 нед)
Slonaker J.R., 1924 [178] (цитировано по [27])	Пубертатный период (пол не ясен): в среднем 80,6 дня (11,5 нед)
Freudenberger C.B., 1932 [21]	Пубертатный период (самки): Wistar: 36–66 дней (в среднем 46,9 дней = 6,7 нед); Long-Evans: 39–101 день (в среднем 52,7 дня = 7,5 нед)
Pass D. Freeth G., 1993 [87]. В этой работе использованы данные из монографии по крысам от 1979 г. [176] (есть второе издание от 2006 г. [135]) и из работы Weihe W.H. 1987 [177]. Воспроизведено в [27, 189] ⁵	Рождение: 5–6 г ⁴ ; Период отнятия от груди: 30–55 г; Пубертатный период (пол не указан): 150–200 г; Возраст 12 нед: 200–400 г (самцы); 150–270 г (самки); Взрослые: 300–800 г (самцы); 250–400 г (самки)
Korenbrot C.C. et al., 1977 [181]	Пубертатный период (самцы): 39–45 дней (=5,6–6,4 нед)
Chappel S.C., Ramaley J.A., 1985 [179]	Пубертатный период (самцы): 42–45 дней (=6–6,4 нед)
Engelbrecht J.T. et al. 2000 [182]	Пубертатный период, в среднем: самцы – 45,8 дней (=6,54 нед); самки – 36,1 дня (= 5,16 нед)
Kohn D.F., Clifford C.B., 2002 [191] (цитировано по [27]). Воспроизведено также в [175]	Пубертатный период (пол не ясен): с 6 нед (40–60 дней)
Koolhaas J.M., 2010 [14]	Пубертатный период (самцы) – 40–50 дней (5,7–7,1 нед); самки: 28–60 дней (4–8,6 нед)
Canadian Council on Animal Care in science, 1984 [3]	Пубертатный период (оба пола) – 50–60 дней (7,1–8,6 нед). Открытие влагалища у самок происходит двумя неделями позже. Самцы становятся производителями в возрасте не ранее 3 мес (=13,05 нед) или при массе 275–350 г
Adams N., Boice R., 1983 [184]. Воспроизведено в [2, 27, 175, 189]	«Социальная зрелость» ('social maturity'), самцы: 160–180 дней или 5–6 мес (22,9–25,7 нед)
Sengupta P., 2013 [2]	Репродуктивные параметры, возраст спаривания: самцы – 8–10 нед (250–300 г), самки – 8–10 нед (180–225 г). Периоды: неонатальный период – до 14 г (до 1 нед); до отнятия от груди – 14–45 г (3 нед); подростковый – 45–115 г (7 нед); «молодой взрослый» (young adult) – 115–300 г (9 нед); взрослый – далее
Махинько В.И., Никитин В.Н., 1977 [186] (цитировано по [187]) и Гелашвили О.А., 2008 [188]	Постнатальный онтогенез (возраст до 120 сут = 3,9 мес ⁶). Крыса возрастом 120 сут (пол не указан) соответствует позднему пубертатному периоду.
Западнюк В.И., 1977 [185], с дополнениями от 2000-х гг.; представлено в Поворознюк В.В. и др., 2011 [180]	Самцы: Ранний молочный – 0,25 мес; средний молочный 0,5 мес; поздний молочный – 1 мес; предпубертатный – 2 мес; пубертатный – 3–4 мес; репродуктивный – 5–7 мес; взрослый – 8–9 мес; зрелый ранний – 10–15 мес; зрелый поздний – 16–20 мес

¹ Напомним, что нами принималась величина 4,35 нед на один месяц (см. выше прим. 33).

² '...breeding begins at about three months' [4] (то же в других изданиях [28, 29]).

³ «Пол не ясен» означает, что оригинальная публикация недоступна, а в использованном обзоре данных из нее в других публикациях ([27, 186]) пол не указан.

⁴ Подборка других источников с массой крыс при рождении приведена выше в подразделе «Использованные литературные и коммерческие источники».

⁵ «Воспроизведено в [2], [27], [175] и [189]» означает, что исходные данные представлены в приведенных выше оригинальных работах (имевшихся у нас), а в [2, 27, 175, 189] они подробно рассматриваются с аутентичным отображением (хотя и могут быть отдельные несоответствия).

⁶ Расчет на количество месяцев проведен нами. Число дней в месяце принято за 30,5.

norvegicus, то 95 % из них живут не более одного года [27]. По другому источнику (правда, для полустественных – semi-natural – условий содержания) максимальное время жизни диких крыс составляет 600 дней (=1,64 года) для самцов и 700 дней (=1,92 года) для самок с медианным значением в 300 дней (=0,82 года) и 550 дней (=1,5 года) соответственно (Calhoun J.B., 1963 [190]; цитировано по [14]).

Возрастные периоды. Представим здесь наиболее известные работы⁷⁶ с соответствующими выводами для крыс *Rattus norvegicus*, причем, судя по некоторым

источникам [87, 189], без разделения на лабораторных и прочих животных. Хотя в других публикациях [2, 27] те же сводки расчетов, включая даже исходные [175], относят именно к лабораторным крысам (табл. 15)⁷⁷.

Из табл. 15 видна некоторая неоднородность временных показателей периодов развития крысы у разных авторов, но надо, вероятно, исходить из информации в последних основных работах [2, 27, 87, 175, 176], хотя они и опираются на более ранние исследования.

Относительно зарубежной сводки данных [2, 176, 189] надо сказать следующее. Первоначально она была

⁷⁶ Похоже, что это и есть все наиболее доступные и известные источники по теме.

⁷⁷ Данные о деталях эструса и т.п. не представлены; их можно найти в источниках, приведенных в табл. 15.

Таблица 16

Средние величины массы тела линейных крыс «по умолчанию» согласно [193]

Линия	Средняя масса тела, г; субхронический опыт		Средняя масса тела, г; хронический опыт	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Wistar	217	156	462	297
Sprague-Dawley	267	204	523	338
Fisher 344	180	124	380	229
Long-Evans	248	179	472	344

опубликована на посвященном крысам тематическом сайте [189]. Затем ее воспроизвели с соответствующей ссылкой Andreollo N.A. et al., 2012 [176], а потом, уже без ссылки, – Sengupta P., 2013 [2]. Последний источник, как и вторая публикация данного автора [27], представляется наиболее весомым. Возможно, что какой-то материал P. Sengupta и был взят для сайта [189]⁷⁸.

5.2. Какую величину принимать за среднюю массу тела крысы?

Значения для средней массы тела самцов и самок крыс конкретного возрастного периода были представлены в табл. 15. Однако в разного рода сравнительных межвидовых анализах (в том числе при синтетических исследованиях), а также при прикидочных оценках требуемых доз препаратов и расчете уровней экспозиций различными агентами, может понадобиться масса тела «абстрактной» крысы как таковой. Данных подобного рода обнаружено мало, поскольку (было видно и выше) крысы как каждого возраста, так и каждой линии данного возраста, характеризуются своей конкретной средней массой. Но есть несколько источников, которые как-то можно использовать в данном плане.

1) В сводке «Показатели для крыс/мышей по умолчанию» из документа по оценкам рисков в токсикологии Департамента окружающей среды Университета в Цинциннати [193] представлены средние значения для массы тела четырех линий крыс в условиях субхронического и хронического опытов (табл. 16).

2) В документе «Общераспространенные линии крыс», помещенном на сайт Университета Кентукки [17], для «просто крыс» указаны следующие величины массы тела: взрослый самец – 300–400 г, самка – 250–300 г (т.е. усредненно, 350 и 275 г).

3) На правительственном сайте канадской провинции Британская Колумбия, в разделе по защите окружающей среды, помещен документ 1996–2001 гг., содержащий в том числе информацию о массе тела всех животных указанной провинции [194]. Показатели для крыс имеют следующие диапазоны значений: самцы – 400–500 г, самки – «на 100 г меньше» (усредненно – 450 и 350 г). Скорее всего, имеется в виду максимальная масса диких крыс.

⁷⁸ В обоих источниках [27, 189] есть к тому же один и тот же специфический график усредненной кривой роста трех, вероятно домашних, судя по кличкам, крыс.

4) В одной из рассмотренных основополагающих публикаций по сопоставлению возрастных периодов жизни крысы и человека (Quinn R., 2005 [175]), указано, что «средняя масса взрослых самцов Sprague-Dawley при содержании на диете *ad libitum* достигает своего плато при значении в 550 г»⁷⁹. Ссылка дана на раздел сайта фирмы 'Harlan' от 2005 г. В каталоге данной фирмы от 2011 г. [118], который использовался нами для оцифровки графика, подобная информация обнаружена не была. Но в публикации Sengupta P., 2011 [27], где разбираются данные из работы Quinn R., 2005 [175], нашлись и «средние 550 г» и сам график «по материалам 'Harlan'» за 2005 г., с соответствующей ссылкой на эту фирму⁸⁰. Однако из него никак не следует плато для роста самцов Sprague-Dawley начиная с массы в 550 г, поскольку рост виден и далее (достигая, согласно нашей оцифровке, 592 г). Тем более, что, как было видно выше (см. рис. 7 и соответствующий раздел), никакого плато роста для Sprague-Dawley, как правило, не обнаруживается вплоть до массы порядка 900 г (эти крысы могут достигать даже большей массы, свыше 1 кг [43, 86, 136]).

Более нам нигде не встретилось что-либо близкое к определению «средняя масса крысы» (или той или иной линии крыс), включая отечественный справочник прежних лет [5]. И включая также общебиологические издания, к примеру энциклопедию «Жизнь животных» (том 6 издания 1971 г. и том 7 издания 1989 г.), а также различные словари по биологии либо просто энциклопедии. Учитывая глубину нашего охвата весомых источников именно по биометрии крыс, не давшую особых результатов, вряд ли названные данные как-то распространены. Наверняка существуют некие стандарты для крыс, к примеру, в токсикологических тестах, в экспериментах по изучению различных диет и пр., но эти стандарты могут иметь узкодисциплинарный характер и отличаться между собой.

Таким образом, понятие «средняя масса крысы как таковой» все же остается в значительной степени аб-

⁷⁹ 'The average adult male weight of a Sprague-Dawley rat fed *ad libitum* levels off at about 550 g' [175].

⁸⁰ Данный график в полностью аутентичном виде воспроизведен в буклете для Sprague-Dawley, но уже совсем иной фирмы – 'Taconic' (буклет не ранее 2014 г.) [195], причем в нем специально указано, что это – «контрольная кривая» для Sprague-Dawley от 'Taconic'. Откуда взялся упомянутый график, чей здесь приоритет-плагиат (или просто ошибка в названии фирмы в ссылке 2005 г. [175]), узнать, вероятно, уже не получится.

страктым⁸¹, хотя, на наш взгляд, целесообразно пользоваться данными из [193] (табл. 16), дифференцируя «на начало опыта» и «на конец длительного опыта». Возможно также как-то усреднять значения для той или иной линии крыс согласно представленным здесь выше «стандартным» графикам и соответствующим формулам. Но – учитывая возрастные периоды жизни этих животных, рассмотренные в предыдущем разделе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инициированная собственной утилитарной целью (сравнение в синтетических исследованиях, объединяющих опубликованные данные, эффектов ¹³¹I на щитовидную железу четырех линий крыс [61]), настоящая работа вышла далеко за указанные рамки. Основные результаты, тем не менее, находятся в сфере интересов радиобиологии, но полученные попутно «табельные», стандартизирующие данные, ряд доказанных статистически изменений, а также сводка данных по возрастным периодам жизни крысы, представляют важность и для других областей экспериментальных медико-биологических дисциплин, в том числе в историческом аспекте.

Для восьми наиболее известных линий крыс – альбиносов (Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344) и «капюшонных» ('hooded': Lister, Long-Evans), а также для беспородных альбиносов этого рода животных были проанализированы данные по кривым зависимости возраст–масса тела в норме, полученные в экспериментальных исследованиях и представленные в каталогах, проспектах или на сайтах мировых фирм и питомников, поставляющих лабораторных крыс. Данные, извлеченные из источников в «работах» и «питомниках» путем оцифровки оригинальных кривых или же взятые оттуда из таблиц и потом адаптированные, объединяли (при конечном построении графиков представляли Mean ± 95 % CI), а значения сравнивали между собой параллельно по параметрическому *t*-критерию Стьюдента и непараметрическому *U*-тесту Манна–Уитни.

Для половины проанализированных линий крыс (самцов и самок; подробно приводились данные только для первых) было обнаружено, что рост массы тела в «работах» и «питомниках» не совпадает (статистически значимо или в виде явных тенденций при относительно малых выборках), причем расхождение может начинаться или с некоторого момента, т.е. возраста, соответствующего достижению той или иной массы тела (Wistar Hannover, Sprague Dawley), или же практически сразу после рождения (Lewis, Long-Evans). И это – несмотря на декларации во всех экспериментальных ра-

ботах о соблюдении стандартных условий содержания контрольных крыс или крыс в норме (показатели которых и анализировались нами).

Данный феномен имеет практическое значение для выбора правильного объекта исследования естественной и модифицированной радиочувствительности. Действительно, несмотря на ряд иных, более сложных методов определения возраста крыс (см. в [2, 27]), наиболее распространенным остается оценка по массе тела исходя из неких стандартных кривых. Но отличия в возрасте при одной и той же массе тела животных в реальных экспериментах и в питомниках могут вносить ошибки в фоновую радиорезистентность. Как было показано уже достаточно давно для мышей [46, 47, 49, 196, 197] и крыс [48, 50, 53], радиочувствительность (по LD_{50/30} и пр.) очень сильно, можно сказать «драматически», зависит от возраста. Но при поступлении крыс из питомников объективный контроль в наиболее доступной форме можно осуществлять только на основании массы тела животных.

Важность учета показателя массы для сравнительных исследований, а также для работ с историческим контролем, состоит в том, что от массы тела зависит масса отдельных органов (в частности, щитовидной железы [4, 21, 24, 28, 29]); последний же показатель важен в плане внутренней дозиметрии, входя в обязательном порядке во все соответствующие дозиметрические расчеты [76]. Имеются и конкретные работы по результатам внутренней дозиметрии в зависимости от возраста [51] и массы тела [77] крыс; рассчитанные дозы могут сильно отличаться при варьировании указанных параметров.

Все сказанное, вероятно, некая научная банальность; тем не менее, она порой забывается. Так, известны примеры публикаций из области радиобиологии и внутренней дозиметрии щитовидной железы, в методической части которых фигурировала только масса крыс, без указания возраста [62–71], равно как и возраст без указания массы [72–75]. Хронологический разброс – от 1949 г. до 2015 г.

Определенный интерес представили также сравнительные исследования скорости роста для различных линейных и для беспородных крыс.

Важным выходом настоящего исследования явилось представление как бы стандартных, «табельных» кривых роста для беспородных и восьми линий аутбредных и инбредных крыс, полученных путем объединения и статистической обработки данных из всех доступных источников. Можно надеяться, что эта информация, актуальная, помимо справочного и свечного аспекта, для сравнительных и синтетических исследований, послужит неким продолжением как широко известных ранее «Таблиц Дональдсона» для массы тела и органов крыс Wistar от начала XX в. [4, 28, 29], так и столь же известного руководства S.M. Pooley от 1972 г. по стандартным кривым роста для 66 линий лабораторных животных, в том числе 21 линии крыс [33].

⁸¹ Но в качественном смысле это понятие однозначно существует, когда говорят, к примеру, что «крыса больше мыши», или «кролик больше крысы». Трудности же количественного характера возникают, когда встанет вопрос: «Во сколько раз» (и тогда потребуются масса крысы и кролика «как таковых»). К примеру, при введении того или иного препарата, в том числе радиоактивного, или при некой, пусть и грубой («видовой») оценке поглощенной дозы облучения (радиоэкология, радиационная гигиена).

Наконец, в настоящем исследовании была собрана сводка разрозненных данных по некоторым характеристикам вида «крысы»: средняя продолжительность жизни, возраст и масса для различных физиологических периодов развития, а также величина некой «стандартной» массы для крысы как вида. Что же касается сопоставления возрастных периодов жизни крысы и человека, то эти сведения можно найти в другой нашей публикации [198].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kuramoto T, Nakanishi S, Ochiai M, Nakagama H, Voigt B, Serikawa T. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43059. DOI: 10.1371/journal.pone.0043059.
- Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–630.
- Laboratory rats. In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. Available at: <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (Accessed 26.06.2017).
- Donaldson HH. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*). *Memoirs of The Wistar Institute of Anatomy and Biology*. № 6. Philadelphia, 1915. 300 p. Available at: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (Accessed 03.12.2017).
- Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. – Киев: Вища школа. Головное из-во, 1983. 383 с.
- Murphy J. Heteroplastic tissue grafting effected through Roentgen-ray lymphoid destruction. *J Am Med Assoc*. 1914;62(19):1459.
- Hewer EE. The direct and indirect effects of X-rays on the thymus gland and reproductive organs of white rats. *J Physiol*. 1916;50(7):438–458.
- Taylor HD, Witherbee WD, Murphy JB. Studies on X-ray effects. I. Destructive action on blood cells. *J Exp Med*. 1919;29(1):53–73.
- Mottram JC, Russ S. Lymphopenia following exposures of rats to 'soft' x-rays and the beta-rays of radium. *J Exp Med*. 1921;34(3):271–273.
- Baldwin WM. The increased absorption of x-rays by vitally stained white rats. *J Exp Med*. 1923;37(3):357–364.
- Warren SL, Whipple GH. Roentgen ray intoxication. IV. Intestinal lesions and acute intoxication produced by radiation in a variety of animals. *J Exp Med*. 1923;38(6):741–752.
- Sugiura K, Failla G. Some effects of radium radiations on white mice. *J Gen Physiol*. 1922;4(4):423–436.
- King HD. Studies on inbreeding. I. The effects in inbreeding on the growth and variability in the body weight of the albino rat. *J Exp Zool*. 1918;26(1):1–54.
- Koolhaas JM. The laboratory rat. In: 'The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals', Eighth Edition. Ed. by R. Hubrecht, & J. Kirkwood. University of Groningen. 2010. P. 311–326. Available at: <http://www.rug.nl/research/portal/files/2554075/2010UFAWHandbookKoolhaas.pdf>; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/pdf> (Accessed 03.12.2017).
- King HD. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it. *Anat Rec*. 1915;9(3):213–231. DOI: 10.1002/ar.1090090302.
- Rat Genome Database. Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. Available at: <http://rgd.mcw.edu/> (Accessed 26.06.2017).
- Commonly used strains of rats. DLAR: Site University of Kentucky. Available at: https://www.research.uky.edu/dlar/documents/Commonly_Used_Strains_of_Rats.pdf (Accessed 03.12.2017).
- Gorbman A. Functional and structural changes consequent to high dosages of radioactive iodine. *J Clin Endocrinol*. 1950;10(10):1177–1191. DOI: 10.1210/jcem-10-10-1177.
- Ковалевский К.Л. Лабораторное животноводство. – М.: Медгиз, 1958. 324 с.
- Smits BMG, Guryev V, Zeegers D, Wedekind D, Hedrich HJ, Cuppen E. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates. *BMC Genomics*. 2005;6. Paper 170 (10 p.). Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/6/170> (Accessed 03.12.2017). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-170>.
- Freudenberger CB. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat. *Am J Anat*. 1932;50(2):293–350.
- Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc., 2016. 49 p. Available at: http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (Accessed 03.12.2017).
- Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н. и др. Эффекты хронического мягкого стресса у крыс Вистар и Август: поведение и содержание моноаминов в стриатуме // Патогенез. 2012. Т. 10. № 2. С. 50–58.
- Hatai S. On the weights of the abdominal and the thoracic viscera, the sex glands, ductless glands and the eye balls of the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) according to body weight. *Am J Anat*. 1913;15(1):87–119. DOI: 10.1002/aja.1000150104
- Ferry EL. The rate of growth of the albino rat. *Anat Rec*. 1913;7(12):433–441.
- Donaldson HH. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body. In: 'Boas Anniversary volume'. NY: GE Stechert & Co, 1906. P. 5–26.
- Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? *Biomedicine International*. 2011;2:P. 81–89. Available at: <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (Accessed 26.06.2017).
- Donaldson HH. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. *American Anatomical Memoir of The Wistar Institute of Anatomy and Biology*, no. 6, Philadelphia, 1924. 469 p. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.). Available at: <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatareference00dona/ratdatareference00dona.pdf> (Accessed 03.12.2017).
- The rat; reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*), by Donaldson, Henry Herbert, 1857–1938. Published 1915. M. Bound reprints, Philadelphia (Publisher), 1986. 300 p.
- Conklin EG. Biographical memoir of Henry Herbert Donaldson (1857–1938). Presented to the Academy at the Autumn Meeting, 1938. *Biographical Memoirs*. V. XX. Eight memoir. National Academy of Sciences of the United States of America, 1938. 17 p. Available at: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/donaldson-henry.pdf> (Accessed 03.12.2017).
- ML-20 Artillery Tables (1937). Site 'Tanks Archives. Wednesday, 22 January 2014. Available at: <http://tankarchives.blogspot.ru/2014/01/ml-20-artillery-tables.html> (Accessed 03.12.2017).
- Асташкин Е.И., Ачкасов Е.Е., Афонин К.В. и др. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко и С.В.Ирачева. – М., 2010. 343 с. URL: <http://www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf> (дата обращения 03.12.2017).
- Poiley SM. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals. *Lab Anim Sci*. 1972;(22):5:758–779.
- Nutrient Requirements of the Laboratory Rat. In: 'Nutrient Requirements of Laboratory Animals'. Fourth Revised Edition, 1995. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture. National

- Research Council. – Washington, DC: National Academy Press. 1995. P. 11–79. Available at: <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (Accessed 03.12.2017).
35. Kurtz TW, Morris RC. Jr. Biological variability in Wistar-Kyoto rats. Implications for research with the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1987;10(1):127–131.
36. Klinger MM, MacCarter GD, Boozer CN. Body weight and composition in the Sprague Dawley rat: comparison of three outbred sources. *Lab Anim Sci*. 1996;46(1):67–70.
37. Evans SA, Messina MM, Knight WD, Parsons AD, Overton JM. Long-Evans and Sprague-Dawley rats exhibit divergent responses to refeeding after caloric restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(6):R1468–R1476. DOI: 10.1152/ajpregu.00602.2004.
38. Okamura T, Suzuki S, Ogawa T, Kobayashi J, Kusuoka O, Hata-yama K et al. (10 authors). Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of age. *J Toxicol Pathol*. 2011;24(4):195–205. DOI: 10.1293/tox.24.195.
39. Hayakawa K, Mimura Y, Tachibana S, Furuya M, Kodama T, Aoki T et al. (15 authors) A study for collecting background data on Wistar Hannover [CrI:WI(Han)] rats in general toxicity studies – comparative data to Sprague Dawley rats. *J Toxicol Sci*. 2013;38(6):855–873.
40. Clemens LE, Jansson EK, Portal E, Riess O, Nguyen HP. A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system. *Genes Brain Behav*. 2014;13(3):305–321. DOI: 10.1111/gbb.12093.
41. Turner KM, Burne THJ. Comprehensive behavioural analysis of Long Evans and Sprague-Dawley rats reveals differential effects of housing conditions on tests relevant to neuropsychiatric disorders. *PLoS One*. 2014;9(3):e93411. DOI: 10.1371/journal.pone.0093411.
42. Brower M, Grace M, Kotz CM, Koya V. Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Lab Anim Res*. 2015;31(4):166–173. DOI: 10.5625/lar.2015.31.4.166.
43. Massarelli R, Mansell P, Adamou A, Copeman C. Comparison of the long term effects on survival, body weight, and food consumption in two strains of rats used in toxicology studies given diets of 14 % or 18 % protein content. Charles River, Montreal. 2017. Available at: http://www.crivier.com/files/pdfs/nonsource/sot-2017/sot_2017_effects_of_protein_diet.aspx (Accessed 03.12.2017).
44. Papacostas-Quintanilla H, Ortiz-Ortega VM, Lopez-Rubalcava C. Wistar-Kyoto female rats are more susceptible to develop sugar binding: a comparison with Wistar rats. *Front Nutr*. 2017;4:Article 15. DOI: 10.3389/fnut.2017.00015.
45. Yarmonenko S.P., Wainson A.A. Radiobiology of Humans and Animals. – Moscow, Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (In Russ.)
46. Abrams HL. Influence of age, body weight, and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1951;76(4):729–732.
47. Crosfill ML, Lindop PJ, Rotblat J. Variation of sensitivity to ionizing radiation with age. *Nature*. 1959;183(4677):1729–1730. DOI: 10.1038/1831729a0.
48. Jones DCL, Kimeldorf DJ. Effect of age at irradiation on life span in the male rat. *Radiat Res*. 1964;22(1):106–115.
49. Storer JB. Acute responses to ionizing radiation. In: 'Biology of the laboratory mouse: by the staff of the Jackson Laboratory'. Ed. by EL Green. 2nd edition. New York: Blakiston Division, McGraw-Hill, 1966. 706 p.
50. Taceva J, Pospisil M. Age differences in the radiosensitivity of rats and their relationship to urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Radiobiol Radiother. (Berl)*. 1967;8(4):541–546.
51. Sikov MR. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid. *Radiat Res*. 1969;38(2):449–459. DOI: 10.2307/3572786.
52. Erickson BH, Martin PG. Influence of age on the response of rat stem spermatogonia to –radiation. *Biol Reprod*. 1973;8(5):607–612. Available at: <https://doi.org/10.1093/biolreprod/8.5.607>. (Accessed 03.12.2017).
53. Peters R, Sailer U, Peters K. Variability of the dose effect in the radio-biologic experimentation on animals. Second communication: influence of breed, sex, age as well as of infections on death rates and LD 50 values. *Strahlentherapie*. 1981;157(2):114–123. (In German.)
54. Shimada Y, Yasukawa-Barnes J, Kim RY, Gould MN, Clifton KH. Age and radiation sensitivity of rat mammary clonogenic cells. *Radiat Res*. 1994;137(1):118–123. DOI: 10.2307/3578800.
55. Борисов А.М., Гуляева Н.А., Рассказова Е.А. и др. ДНК-белковые шивки в ядрах и митохондриях клеток тканей крыс разного возраста после воздействия γ -излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 4. С. 377–382.
56. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с.
57. Synthetic Study. World Health Organization Centre for Health Development. A Glossary of terms for Community Health Care and Services for Older Persons. 2004. Cited on: 'The Rulebase Foundation'. Available at: https://definedterm.com/synthetic_study (Accessed 03.12.2017).
58. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек RET/PTC в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
59. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1999;28(1):1–9.
60. Friedenreich CM. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):86–87. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.86> (Accessed 03.12.2017).
61. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В. Риск рака щитовидной железы после воздействия 131I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 1. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 6. С. 25–49.
62. Feller DD, Chaikoff IL, Taurog A, Jones HB. The changes induced in iodine metabolism of the rat by internal radiation of its thyroid with I131. *Endocrinology*. 1949;45(5):464–479.
63. Goldberg RC, Chaikoff IL, Lindsay ST, Feller DD. Histopathological changes induced in the normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine. *Endocrinology*. 1950;46(1):72–90. DOI:10.1210/endo-46-1-72.
64. Potter GD, Taurog A, Chaikoff IL. The I 131-irradiated rat thyroid: its altered response to various stimuli and the changes induced in its iodine metabolism. *Endocrinology*. 1956;59(1):12–26. DOI: 10.1210/endo-59-1-12.
65. Dobyns BM, Didschenko I. Nuclear changes in thyroidal epithelium following radiation from radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(6):699–720. DOI: 10.1210/jcem-21-6-699
66. Буркина Л.Н., Смирнова Е.И., Курнаева В.П., Капитоненко И.П. Эмбриотоксическое действие 131I при однократном его введении. В кн.: «Материалы по токсикологии радиоактивных веществ». Под ред. А.А. Летавета, Л.Н. Буркиной. Вып. 8: Йод-131. – М.: Медицина, 1972. С. 175–202.
67. Book SA, McNeill DA, Parks NJ, Spangler WL. Comparative effects of iodine-132 and iodine-131 in rat thyroid glands. *Radiat Res*. 1980;81(2):246–253. DOI: 10.2307/3575400.
68. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V, Kornilovska I, Ushakova G, Witt M. The influence of low doses 131I-induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. *Exp Toxicol Pathol*. 1999;51(3):223–227. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(99\)80100-6](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(99)80100-6) (Accessed 03.12.2017).

69. Spetz J, Rudquist N, Forsell-Aronsson E. Biodistribution of free ¹²⁵I, ¹³¹I and ²¹¹At in rats. M.Sc. Thesis. Department of Radiation Physics University of Gothenburg. – Gothenburg, Sweden. June 16, 2010. – 32 p. Available at: http://radfys.gu.se/digitalAssets/1312/1312354_johan-spetz-thesis.pdf (Accessed 03.12.2017).
70. Spetz J, Rudqvist N, Forsell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of free ²¹¹At, ¹²⁵I- and ¹³¹I- in rats. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(9):657–664. DOI: 10.1089/cbr.2013.1483.
71. Сова Е.А., Дрозд И.П. Дозовообразование и цитогенетические эффекты в костном мозге крыс при длительном пероральном поступлении ¹³¹I // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2015. № 2 (14). С. 86–93.
72. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer.* 1953;7(2):181–202. DOI: 10.1038/bjc.1953.17.
73. Liu ZH, Fu CS, Li CM, Zhang Zh, Zhang T, Piao CG et al. (9 authors) ¹³¹I and ¹³²I carcinogenic effects in rat thyroid glands. *Chinese Med J.* 1982;95(9):641–648.
74. Стрельцова В.Н. К характеристике острого лучевого поражения при комбинированном воздействии радиоактивного йода и общего γ-облучения // В сб.: «Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. Под ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой. – М.: Медицина, 1972. С. 90–100.
75. Василенко И.Я., Классовский Ю.А. К вопросу о патогенезе и длительности скрытого периода образования опухолей эндокринных органов у животных и человека при поражении радиоизотопами йода // В кн.: «От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. – М.: Атомиздат. 1976. С. 233–236.
76. Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Г. Браунелла. Пер. с англ. под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова. – М.: Изд. ин. лит., 1958. 760 с.
77. Xie T, Zaidi H. Age-dependent small-animal internal radiation dosimetry. *Mol Imaging.* 2013;12(6):364–375.
78. Fitzgerald SM, Henegar JR, Brands MW, Henegar LK, Hall JE. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(2):R547–R552. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.2.R547.
79. Stewart CA. Growth of the body and the various organs of young albino rats after inanition for various periods. *Biol Bull.* 1916;31(1):16–51.
80. Taylor S, Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat. *J Endocrinol.* 1956;13(4):439–444.
81. Бурыкина Л.Н., Караджиев Г.Д. Зависимость йодпоглотительной функции щитовидной железы от возраста животных. В кн.: «Материалы по токсикологии радиоактивных веществ». Под ред. А.А. Летавета, Л.Н. Бурыкиной. Вып. 8: Йод-131. – М.: Медицина, 1972. С. 12–23.
82. Dhungel S, Mukerjee B. Longitudinal study of the effect of chronic stresses on postnatal growth of the body and its constituent part in male albino rat. *J Anat Soc India.* 2007;56(3):18–24.
83. Иванов М.Б., Свидерский О.А., Головкин А.И. и др. Нарушение физиологических функций при интоксикации нораборнаном // Биомедицинский журнал Medline ru. 2004. Т. 5. С. 45–50. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml> (дата обращения 03.12.2017).
84. Карлина М.В., Пожарицкая О.Н., Иванова С.А. Фармакокинетика куркуминоидов в составе препарата «Артрофлекс» // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т. 41. № 10. С. 3–5.
85. Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ. 2004. 992 с.
86. Martin B, Ji S, Maudsley S, Mattson MP. 'Control' laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(14):6127–6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
87. Pass D, Freeth G. The rat. *Anzcart News.* 1993;6(4):1–4.
88. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil and acetylaminofluorene upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer.* 1950;4(2):223–234.
89. Goodrick CL. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rat. I. Longevity, body weight and metabolic rate. *Gerontology.* 1980;26(1):22–33. DOI: 10.1159/000212390.
90. Tillery SI, Lehnert BE. Age-bodyweight relationships to lung growth in the F344 rat as indexed by lung weight measurements. *Lab Anim.* 1986;20(3):189–194. DOI: 10.1258/002367786780865610.
91. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt. 2):R618–R625.
92. Johnson M. Лабораторные мыши и крысы. Пер. с англ. К. Якимчука (Швеция). Labome. The World of Laboratories. 2015. URL: <http://www.labome.ru/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html> (дата обращения 03.12.2017).
93. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр. биохим. журн. 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790.
94. LABMGU. Medical research. Крысы // Сайт лаборатории MFGU. URL: <http://en.labmgmu.ru/wiki-preclinic/generals/principles/test-system/in-vivo/klaskifikaciya-laboratornykh-zhivotnykh/krysy/> (дата обращения 03.12.2017.)
95. Giknis MLA, Clifford CB. Reproductive parameters and fetal data from reproductive toxicity studies in the Charles River Wistar Hannover [CrI:WI(Han)] Rat. *Charles River Laboratories*, 2009. 29 p. Available at: [http://www.criver.com/files/pdfs/rms/wistarhan/rm_rm_r_wistar_han_reproductive_tox_studies_09-\(1\).aspx](http://www.criver.com/files/pdfs/rms/wistarhan/rm_rm_r_wistar_han_reproductive_tox_studies_09-(1).aspx) (Accessed 26.06.2017).
96. Питомник лабораторных животных «Пушино». Инбредные крысы: WKY и SHR. URL: <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/inbred/> (дата обращения 03.12.2017).
97. Abuelhija M, Weng CC, Shetty G, Meistrich ML. Differences in radiation sensitivity of recovery of spermatogenesis between rat strains. *Toxicol Lett.* 2012;126(2):545–553. DOI: 10.1093/toxsci/kfs021.
98. Abdelhalim MA, Al-Ayed MS, Moussa SA, Abd Al-Sheri Ael-H. The effects of gamma-radiation on red blood cell corpuscles and dimensional properties in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(5 Suppl):1819–1822.
99. Alimba CG, Bakare AA, Aina O.O. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate. *Resources and Environment.* 2012;2(4):150–163. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
100. Azooz OG, Farthing MJG, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001;281:R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
101. Caimari A, Oliver P, Rodenburg W, Keijer J, Palou A. Slc27a2 expression in peripheral blood mononuclear cells as a molecular marker for overweight development. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):831–839. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
102. Coelho MS, Passadore MD, Gasparetti AL, Bibancos T, Prada PO, Furukawa LL et al. (14 authors) High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2006;16:148–155. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
103. Debebe M, Afework M, Makonnen E, Debelia A, Geleta B, Gameda N. Evaluations of biochemical, hematological and histopathological parameters of subchronic administration of ethanol extract of Albizia Gummiifera Seed in albino Wistar rat. *J Clin Toxicol.* 2017;7. Paper 337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
104. Ghoneum MH, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L. Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protec-

- tion against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats. *Int J Biol Sci.* 2015;11(3):295–303. DOI: 10.7150/ijbs.10586.
105. Kozma RH, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Quirino dos Santos Lopes FDT, Guardia RC, Buzo HV et al. (12 authors) A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):46–54.
106. Patel SD. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats. *J Lab Anim Sci.* 2014;1(2). Available at: <http://www.lasaindia.in/journal.php> (Accessed 03.12.2017).
107. Salim EI. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol Lett.* 2010(September 1):913–924. DOI: 10.3892/ol.00000162.
108. Santiago HA, De Pierro LR, Reis RM, Caluz AG, Ribeiro VB, Volpon JB. Allometric relationships among body mass, MUZ-ZLE-tail length, and tibia length during the growth of Wistar rats. *Acta Cir Bras.* 2015;30(11):743–748. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
109. Silva JVA, Lins AMJAA, Amorim JAA, Pinto CF, Deiro TBJ, Oliveira JRM et al. (8 authors) Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats. *Int J Morphol.* 2008;26(1):51–62.
110. Teixeira FB, Santana LNdS, Bezerra FR, De Carvalho S, Fontes-Junior EA, Prediger RD et al. (9 authors) Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress. *PLoS ONE.* 2014;9(6). e101074. DOI: 10.1371/journal.pone.0101074.
111. Umeoka EH, Garcia SB, Antunes-Rodrigues J, Elias LL, Garcia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res.* 2011;1381:P. 141–147. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.042.
112. Wilson CR, Tran MK, Salazar KL, Young ME, Taegtmeier H. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats. *Biochem J.* 2007;406(3):457–467. DOI: 10.1042/BJ20070392.
113. Zhang S, Cheng X, Wang Y, Fan J, Li R, Zhou S et al. (15 authors) Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(5):4942–4966. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
114. Jorgensen T, Grunnet N, Quistorff B. One-year high fat diet affects muscle-but not brain mitochondria. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(6):943–950. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.27.
115. Kasanen I. The diet board – a novel method of dietary restriction for laboratory rats. Academic Dissertation. Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland and National Laboratory Animal Center University of Kuopio, Finland. Helsinki: Helsinki University Printing House, 2009. 108 p. Available at: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/19001/theditb.pdf?sequence=2> (Accessed 03.12.2017).
116. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. Available at: http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125 (Accessed 03.12.2017).
117. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. Available at: http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html (Accessed 03.12.2017).
118. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1, 2011. 56 p.
119. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (Accessed 03.12.2017).
120. Labat C, Cunha RSA, Challande P, Safar ME, Lacolley P. Respective contribution of age, mean arterial pressure, and body weight on central arterial distensibility in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1534–H1539. DOI: 10.1152/ajp-heart.00742.2005.
121. Scanbur Improving Life Sciences. Rat Wistar (outbred/Crl). Available at: [http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-\(outbredcrl\)](http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-(outbredcrl)) (Accessed 26.06.2017).
122. Российский национальный центр генетических ресурсов лабораторных животных на базе SPF-вивария ИЦиГ СО РАН. URL: <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (дата обращения 03.12.2017).
123. Питомник лабораторных животных «Пушино». Аутбредные крысы. SD (Sprague Dawley), Wistar. URL: <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (дата обращения 03.12.2017).
124. Charles River. Wistar Han Rat. Available at: <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-han-igs-rat> (Accessed 26.06.2017).
125. Envigo. Wistar. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/wistar-han-outbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
126. InVivos. Bringing life to your research. Resource Centre. Singapore. Traditional outbred rats. Wistar Hannover GALAS™. Available at: <http://www.invivos.com.sg/wh/> (Accessed 03.12.2017).
127. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. Available at: http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf (Accessed 03.12.2017).
128. Scanbur Improving Life Sciences. Rat Wistar Han IGS. (outbred/Crl). Available at: [http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-han-igsstar-\(outbredcrl\)](http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-han-igsstar-(outbredcrl)) (Дата Accessed 26.06.2017).
129. Taconic Model for Life. Wistar Hannover GALAS™ Outbred. Available at: <https://www.taconic.com/rat-model/wistar-hannover-galas> (Accessed 03.12.2017).
130. Charles River. Wistar Kyoto Rat. Available at: [http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-kyoto-\(wky\)-rat](http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-kyoto-(wky)-rat) (Accessed 03.12.2017).
131. Envigo. Wistar Kyoto inbred rat. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/inbred/wistar-kyoto-inbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
132. Рубанович А.В. Кошмар Бонферрони (множественные сравнения). Презентация лекции // Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. URL: <http://vigg.ru/institute/subdivisions/otdel-geneticheskoi-bezopasnosti/laboratorija-ehkologicheskoi-genetiki/rubanovich-presentations/> (дата обращения 03.12.2017).
133. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. № 3. С. 50–58.
134. Sprague surname, family crest & coats of arms. HouseOfName. Available at: <https://www.houseofnames.com/sprague-family-crest> (Accessed 03.12.2017).
135. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by MA Suckow, SH Weisbroth, CL Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2006. 912 p.
136. McCormick DL. Preclinical evaluation of carcinogenicity using the rodent two-year bioassay. In: 'A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development'. Ed. by AS Faqi. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2013. P. 423–435.
137. Oscari LB, Holloszy JO. Effects of weight changes produced by exercise, food restriction, or overeating on body composition. *J Clin Invest.* 1969;48(11):2124–2128. DOI: 10.1172/JCI106179.
138. Анисимов В.Н. Спонтанные опухоли у крыс различных линий // Вопросы онкологии. 1976. Т. 22. № 8. С. 98–110.
139. Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A et al. (10 authors) Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. *Exp Anim.* 2001;50(2):99–103.
140. Carney EW, Zablotny CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, Holsapple M. The effects of feed restriction

- during in utero and postnatal development in rats. *Toxicol Sci.* 2004;82(1):237–249. DOI: 10.1093/toxsci/kfh249.
141. Duffy PH, Seng JE, Lewis SM, Mayhugh MA, Aidoo A, Hatttan DG et al. (8 authors) The effects of different levels of dietary restriction on aging and survival in the Sprague-Dawley rat: implications for chronic studies. *Aging Clin Exp Res (Milano)*. 2001;13(4):263–272.
 142. Furnes MW, Zhao CM, Stenstrom B, Arum CJ, Tommeras K, Kulseng B, Chen D. Feeding behavior and body weight development: lessons from rats subjected to gastric bypass surgery or high-fat diet. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(Suppl 7):25–31.
 143. Han Zh-Z, Xu H-D, Kim K-H, Ahn T-H, Bae J-S, Lee J-Y et al. (15 authors) Reference data of the main physiological parameters in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. *Lab Anim Res*. 2010;26(2):153–164. (In Korean; Engl. abstracts, figures, tables)
 144. Hubert MF, Laroque P, Gillet JP, Keenan KP. The effects of diet, ad Libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2000;58(1):195–207.
 145. Kim YW, Kim JY, Park YH. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes*. 2006;55(3):716–724. Available at: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0917> (Accessed 03.12.2017).
 146. Lee MY, Seo CS, Cha SW, Shin HK. Safety assessment of Socheong-ryong-tang: subchronic toxicity study in Crl:CD Sprague Dawley rats. *Mol Med Rep*. 2014;9(6):2273–2282. DOI: 10.3892/mmr.2014.2114.
 147. Liang J, Pei XR, Zhang ZF, Wang N, Wang JB, Li Y. A chronic oral toxicity study of marine collagen peptides preparation from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) skin using Sprague-Dawley rat. *Mar Drugs*. 2012;10(1):20–34. DOI: 10.3390/md10010020.
 148. Spangenberg EM, Augustsson H, Dahlborn K, Essen-Gustavsson B, Cvek K. Housing-related activity in rats: effects on body weight, urinary corticosterone levels, muscle properties and performance. *Lab Anim*. 2005;39(1):45–57. DOI: 10.1258/0023677052886457.
 149. Zhang C, Li Y, Wang C. Extremely low-frequency magnetic exposure appears to have no effect on pathogenesis of Alzheimer's disease in aluminum-overloaded rat. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71087. DOI: 10.1371/journal.pone.0071087.
 150. Envigo. Sprague Dawley. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/sprague-dawley-outbred-rat/hsdsprague-dawley-sd/> (Accessed 03.12.2017).
 151. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/sdgrowth.html> (Accessed 03.12.2017).
 152. InVivos. Bringing life to your research. Resource Centre. Singapore. Traditional outbred rats. Sprague Dawley® NTac:SD. Available at: <http://www.invivos.com.sg/sd/> (Accessed 03.12.2017).
 153. Taconic Model for Life. 2017 Pricing Guide. Sprague Dawley® Outbred. Available at: <https://www.taconic.com/rat-model/sprague-dawley> (Accessed 03.12.2017).
 154. Yu C, Zhang Z, Liu Y, Zong Y, Chen Y, Du X et al. (11 authors) Toxicity of smokeless tobacco extract after 184-day repeated oral administration in rats. *Int J Environ Re. Public Health*. 2016;13(3):281. DOI: 10.3390/ijerph13030281.
 155. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Lewis. Available at: <http://harlanisrael.com/lew.pdf> (Accessed 03.12.2017).
 156. Autoimmune Disease Models. A Guidebook. Ed. by IR Cohen, A Miller. – San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1994. 329 p.
 157. Envigo. Lewis. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/inbred/lewis-inbred-rat/lew-ssnhsd/> (Accessed 03.12.2017).
 158. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/lewis.html> (Accessed 03.12.2017).
 159. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/f344.html> (Accessed 03.12.2017).
 160. King-Herbert A, Thayer K. NTP workshop: animal models for the NTP rodent cancer bioassay: stocks and strains--should we switch? *Toxicol Pathol*. 2006;34(6):802–805. DOI: 10.1080/01926230600935938
 161. Higa Y, Ohkubo A, Kitajima S, Hatori A, Kariya K. Studies on thyroid function in rat subjected to repeated oral administration with kojic acid. *J Toxicol Sci.* 2000;25(3):167–175.
 162. Charles River. Lister Hooded Rat Crl:LIS. Available at: <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/lister-hooded> (Accessed 26.06.2017).
 163. Fell MJ, Gibson R, McDermott E, Sisodia G., Neill JC, Marshall KM. The relationship between starting body weight and weight gain in female hooded-lister rats. University of Buckingham 3th Focused Meeting April 2004/ Proceedings of the British Pharmacological Society. Available at: <http://www.pa2online.org/Vol2Issue1abst026P.html> (Accessed 03.12.2017).
 164. Envigo. Lister hooded outbred rat. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/lister-hooded-outbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
 165. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behaviour*. 1956;10(1/2):81–103.
 166. Нуритдинов Э.Н., Нуриддинова М.И. Нейропептидные и диэнцефальные механизмы высшей нервной деятельности и спячки у позвоночных. – Самарканд, СамГУ, 2016. 151 с. URL: library.ziyounet.uz/uz/book/download/80582 (дата обращения 03.12.2017).
 167. Надареишвили К.И., Тодуа Ф.Т., Николаишвили М.М. и др. Агрессивное поведение и радиочувствительность крыс // Радиационная биология. Радиэкология. 2007. Т. 47. № 4. С. 481–492.
 168. Potegal M, Myers MM. Spontaneously hypertensive Wistar-derived male rats are more aggressive than those of their normotensive progenitor strain. *Behav Neural Biol*. 1989;51(2):247–261.
 169. Bi S, Chen J, Behles RR, Hyun J, Kopin AS, Moran TH. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R55–R63. DOI: 10.1152/ajpregu.00002.2007.
 170. Chao P.-T., Terrillion C.E., Moran T.H., Bi S. High-fat diet offsets the long-lasting effects of running-wheel access on food intake and body weight in OLETF rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2011. V. 300. P. R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010
 171. Kawagoe N, Kano O, Kijima S, Tanaka H, Takayanagi M, Urita Y. Investigation of metabolism of exogenous glucose at the early stage and onset of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats using [1, 2, 3-¹³C] glucose breath tests. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160177. DOI: 10.1371/journal.pone.0160177.
 172. Envigo. Long-Evans rat. Available at: [http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-\(blue-spruce\)-outbred-rat/](http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-(blue-spruce)-outbred-rat/) (Accessed 03.12.2017).
 173. Lee Y-K, Chang H-H, Kim W-R, Kim W-R, Kim JK, Yoon Y-D. Effect of gamma-radiation on ovarian follicles. *Arh. Hig. Rada. Toksikol*. 1998;49(2):147–153.
 175. Quinn R. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? *Nutrition*. 2005;21(6):775–777. DOI: 10.1016/j.nut.2005.04.002.
 176. Andreollo NA, dos Santos EF, Araujo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2012;25(1):49–51. Available at: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202012000100011> (Accessed 03.12.2017).
 177. The Laboratory Rat. Vol. 1. Biology and Diseases. Ed. by HJ Baker, JR Lindsey, SH Weisbroth. – New York, Academic Press, 1979.

178. Weihe WH. The laboratory rat. In: 'UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals'. 6th. Ed. by T Pool. Longman Scientific and Technical, Harlow, UK, 1987.
179. Slonaker JR. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat. *Am J Physiol.* 1924;68:294–315. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1924.68.2.294> (Accessed 03.12.2017).
180. Chappel SC, Ramaley JA. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat. *Biol Reprod.* 1985;32(3):567–573.
181. Povoroznyuk VV, Gopkalova IV, Grygorieva NV. Peculiarities of changes in the mineral density of the osseous tissue of albino Wistar rats depending on age and gender. *The Problems of Aging and Longevity (Kiev)*. 2011. V. 20. № 4. P. 393–401. Available at: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf (Accessed 14.11.2017). (In Russ.).
181. Поворознюк В.В., Гопкалова И.В., Григорьева Н.В. Особенности изменений минеральной плотности костной ткани у белых крыс линии Вистар в зависимости от возраста и пола // Пробл. старения и долголетия. 2011. Т. 20. № 4. С. 393–401. URL: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf (дата обращения 14.11.2017).
182. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod.* 1977;17(2):298–303. Available at: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298> (Accessed 03.12.2017).
183. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res.* 2000;48(6):803–807. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
184. Ruth EB. Metamorphosis of the pubic symphysis. I. The white rat (*Mus norvegicus albinus*). *Anat Rec.* 1935;64(1):1–7. DOI: 10.1002/ar.1090640102.
185. Adams N, Boice R. A longitudinal study of dominance in an outdoor colony of domestic rats. *J Comp Psychol.* 1983;97(1):24–33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7036.97.1.24> (Accessed 14.11.2017).
186. Западнюк В.И. Гериатрическая фармакология. – Киев: Здоров'я, 1977. 340 с.
187. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // В кн.: «Эволюция темпов индивидуального развития животных». – М.: Наука, 1977. С. 249–266.
188. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 4 (22). С. 125–126.
189. Rat Behavior and Biology. Sections: a) 'Biological Statistics of the Norway Rat'. Available at: <http://www.ratbehavior.org/Stats.htm> and b) 'How old is a rat in human years?' Available at: <http://www.ratbehavior.org/RatYears.htm> (Accessed 15.11.2017. According to data from [78], in 2011 the site and material already existed. The site is copyrighted from 2003–2004).
190. Calhoun J.B. The Ecology and Sociology of the Norway Rat. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Bethesda, Maryland: US Government Printing Office, 1963. 288 p.
191. Long JA, Evans AM. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat. *Anat Rec.* 1920;18:244.
192. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: 'Laboratory animal medicine'. 2nd. Ed. by JG Fox, LC Anderson, FM Loew, FW Quimby. – New York: Academic Press, 2002. P. 121–165.
193. Rat/Mouse Default Values. Terra Tools (Independent non-profit science for public health protection) Toxicology excellence for risk assessment joined the Department of Environmental Health, at the University of Cincinnati's, College of Medicine on August 1, 2015. Available at: <http://www.tera.org/Tools/rat-mousevalues.pdf> (Accessed 26.06.2017).
194. Animal weight and their food and water requirements. Environment Protection Division. Resource Document 1996 (minor updates 2001). Government of British Columbia. Available at: <http://www.env.gov.bc.ca/wat/wq/reference/foodandwater.html> (Accessed 03.12.2017).
195. Sprague Dawley® Rat. Preferred for safety and efficacy, surgical modifications and reproductive studies. Info booklet. Taconic Biosciences inc. (According to sources in booklet this material was created not 2014). 11 p. Available at: <https://www.taconic.com/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf> (Accessed 03.12.2017).
196. Spalding JF, Trujillo TT. Radiosensitivity of mice as a function of age. *Radiat Res.* 1962;16(2):125–129. DOI: 10.2307/3571191.
197. Spalding JF, Johnson OS, Archuleta RF. Acute radiosensitivity as a function of age in mice. *Nature.* 1965;208(5013):905–906. DOI: 10.1038/208905a0.
198. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 5–27.
- Для цитирования:** Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. 41 с. URL: http://www.medradiol.ru/DOI:10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674

Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, E.S. Zubenkova¹, A.A. Wainson², A.P. Biryukov¹, A.S. Samoylov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru;

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow

Abstract

For random-bred albino rat and for eight most known rat lines (Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister and Long-Evans) a brief review of the origins and features was made, and data on the age–weight dependences in norm obtained from experimental works and presented in the materials of firms and nurseries were analysed. The data extracted from the sources by digitizing the original curves or taken from there from the tables were combined (Mean $\pm$ 95% Confidence Intervals), and the values were compared in parallel along the Student's *t*-test and the Mann–Whitney *U*-test.

For half the rat lines (males and females) it was found that the body weight growth in works and nurseries does not coincide (statistically significant or in the form of distinct trends), and the discrepancy can began either from a certain time moment (Wistar Hannover, Sprague Dawley), or almost immediately after birth (Lewis, Long-Evans).

The detected phenomenon has practical significance for the object selection for radiosensitivity investigation. Differences in age at the same weight of animals in the experiment and in nurseries can cause errors in background radioresistance. A review of the studies on dependence of the radiosensitivity on the age of irradiated rats was performed with the reproduction of a number of published data in a graphic form and it was concluded that a mistake in the age of rats even for a few weeks can strongly affect the radiosensitivity. It is noted that the importance of taking into account the body mass index is due to the dependence on it of the mass of internal organs, the magnitude of which is affected, among other things, on the results of internal dosimetry.

Distribution by growth intensity (an age of achievement of weight 200 g) for males is follows: Wistar > Sprague-Dawley = Lister > Long-Evans (from nurseries) > Wistar Hannover > Lewis > Wistar Kyoto > Fisher 344 > Long-Evans (from works) > Wistar from 1906–1932 > random-bred albino.

As a result of the study, standard, tabular growth curves for random-bred rat and eight mentioned rat strains obtained by combining and statistical processing of data from all available sources were also presented. This material continues the traditions of Donaldson's Tables (H.H. Donaldson, 1915) and the growth standards for laboratory animal lines in work of S.M. Pooley (1972).

The report of the individual data by some characteristics of a rat species is presented: average life expectancy, age and weight for various physiological periods of the development, and also a certain 'standard' weight for a rat as a species.

Key words: *random-bred and pure-bred rat strains, Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister, Long-Evans, standard weight growth curve, age-dependent radiosensitivity*

CONTENT

1. Introduction: a brief historical review, the actuality of the problem, the formation of the aim and tasks of the study

- 1.1. The origins of the use of rats in biology and medicine, in particular, in radiobiology
- 1.2. The history of breeding of the first laboratory lines of rats. Wistar and others
- 1.3. Ancestral source of linear rats and their genetics
- 1.4. Attempts to standardize the lines of rats by body weight and internal organs. Donaldson's Tables of 1915 and later reference materials
- 1.5. The need to unify rodents by age and body weight for radiobiological experiments and for synthetic studies
- 1.6. Purpose and objectives of the study

2. Materials and methods

- 2.1. The investigated lines of rats
- 2.2. Used literary and commercial sources
 - Experimental studies
 - Prospectuses, catalogs and websites of firms and nurseries
- 2.3. The method of extraction and processing of primary data
- 2.4. Statistical processing and presentation of final data
- 2.5. Conflict of interest and the possibility of subjective biases

3. The results of the combined analysis of the data for age and body weight relationship for random-bred and linear rats

- 3.1. Random-bred white rats
- 3.2. Wistar. The 'traditional' line and Wistar Hannover and Wistar Kyoto sub-lines
 - The origins of lines and their features
 - Parameters of the Wistar line in experimental works of different periods and in nurseries
 - Comparison of the dynamics of body weight growth for the Wistar Hannover and Wistar Kyoto lines in experimental works and in nurseries
 - Comparison of the relationship between age and body weight for the Wistar, Wistar Hannover and Wistar Kyoto lines
- 3.3. Sprague-Dawley
 - The origins of the line and its features
 - Comparison of growth curves for experimental works and nurseries
- 3.4. Lewis
- 3.5. Fisher (Fisher 344; F344)
- 3.6. Lister
- 3.7. Long-Evans
 - The origins of the line and the features of its use
 - Comparison of growth curves for experimental works and nurseries

4. What rats are growing faster: comparison of age for reaching the reference value of body weight by random-bred and linear rats

5. Some characteristics of the rat species

5.1. Age periods of life

Average life time

Age periods

5.2. What is the value for the average body weight of a rat?

Conclusion

List of literature (198 sources, for Russian sources there is a translation into English)

Tables (16)

Figures (15)

Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow). 2018. V. 63. № 3. On-line Application. URL: <http://www.medradiol.ru>

REFERENCES

- Kuramoto T, Nakanishi S, Ochiai M, Nakagama H, Voigt B, Serikawa T. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43059. DOI: 10.1371/journal.pone.0043059.
- Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–630.
- Laboratory rats. In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. Available at: <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (Accessed 26.06.2017).
- Donaldson HH. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*). *Memoirs of The Wistar Institute of Anatomy and Biology*. № 6. Philadelphia, 1915. 300 p. Available at: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (Accessed 03.12.2017).
- Zapadnuk IP, Zapadnuk VI, Zakharia EA, Zapadnuk BV. The Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiment. 3rd ed. – Kiev: Vishcha school. Head Publishing, 1983. 383 p. (In Russ.)
- Murphy J. Heteroplastic tissue grafting effected through Roentgen-ray lymphoid destruction. *J Am Med Assoc*. 1914;62(19):1459.
- Hewer EE. The direct and indirect effects of X-rays on the thymus gland and reproductive organs of white rats. *J Physiol*. 1916;50(7):438–458.
- Taylor HD, Witherbee WD, Murphy JB. Studies on X-ray effects. I. Destructive action on blood cells. *J Exp Med*. 1919;29(1):53–73.
- Mottram JC, Russ S. Lymphopenia following exposures of rats to 'soft' x-rays and the beta-rays of radium. *J Exp Med*. 1921;34(3):271–273.
- Baldwin WM. The increased absorption of x-rays by vitally stained white rats. *J Exp Med*. 1923;37(3):357–364.
- Warren SL, Whipple GH. Roentgen ray intoxication. IV. Intestinal lesions and acute intoxication produced by radiation in a variety of animals. *J Exp Med*. 1923;38(6):741–752.
- Sugiura K, Failla G. Some effects of radium radiations on white mice. *J Gen Physiol*. 1922;4(4):423–436.
- King HD. Studies on inbreeding. I. The effects in inbreeding on the growth and variability in the body weight of the albino rat. *J Exp Zool*. 1918;26(1):1–54.
- Koolhaas JM. The laboratory rat. In: 'The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals', Eighth Edition. Ed. by R. Hubrecht, & J. Kirkwood. University of Groningen. 2010. P. 311–326. Available at: <http://www.rug.nl/research/portal/files/2554075/2010UFAWHandbookKoolhaas.pdf>; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/pdf> (Accessed 03.12.2017).
- King HD. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it. *Anat Rec*. 1915;9(3):213–231. DOI: 10.1002/ar.1090090302.
- Rat Genome Database. Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. Available at: <http://rgd.mcw.edu/> (Accessed 26.06.2017).
- Commonly used strains of rats. DLAR: Site University of Kentucky. Available at: https://www.research.uky.edu/dlar/documents/Commonly_Used_Strains_of_Rats.pdf (Accessed 03.12.2017).
- Gorbman A. Functional and structural changes consequent to high dosages of radioactive iodine. *J Clin Endocrinol*. 1950;10(10):1177–1191. DOI: 10.1210/jcem-10-10-1177.
- Kovalevsky KL. Laboratory Animal Husbandry. – Moscow: Medgiz, 1958. 324 p. (In Russ.)
- Smits BMG, Guryev V, Zeegers D, Wedekind D, Hedrich HJ, Cuppen E. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates. *BMC Genomics*. 2005;6. Paper 170 (10 p.). Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/6/170> (Accessed 03.12.2017). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-170>.
- Freudenberger CB. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat. *Am J Anat*. 1932;50(2):293–350.
- Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc., 2016. 49 p. Available at: http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (Accessed 03.12.2017).
- Krupina NA, Khlebnikova NN, Orlova IN, Popkova EV, Rodina VI, Kryzhanovsky GN. Effects of chronic mild stress in Wistar and August rats: behavior and monoamine content in the striatum. *Patogenez ('Pathogenesis'; Moscow)*. 2012;10(2):50–58. (In Russ. Engl. abstract.)
- Hatai S. On the weights of the abdominal and the thoracic viscera, the sex glands, ductless glands and the eye balls of the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) according to body weight. *Am J Anat*. 1913;15(1):87–119. DOI: 10.1002/aja.1000150104
- Ferry EL. The rate of growth of the albino rat. *Anat Rec*. 1913;7(12):433–441.
- Donaldson HH. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body. In: 'Boas Anniversary volume' NY: GE Stechert & Co, 1906. P. 5–26.
- Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? *Bio-medicine International*. 2011;2:P. 81–89. Available at: <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (Accessed 26.06.2017).
- Donaldson HH. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. American Anatomical Memoir of The Wistar Institute of Anatomy and Biology, no. 6, Philadelphia, 1924. 469 p. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.). Available at: <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatareference00dona/ratdatareference00dona.pdf> (Accessed 03.12.2017).
- The rat; reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*), by Donaldson, Henry Herbert, 1857–1938. Published 1915. M. Bound reprints, Philadelphia (Publisher), 1986. 300 p.
- Conklin EG. Biographical memoir of Henry Herbert Donaldson (1857–1938). Presented to the Academy at the Autumn Meeting, 1938. Biographical Memoirs. V. XX. Eight memoir. National Academy of Sciences of the United States of America, 1938. 17 p. Available at: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/donaldson-henry.pdf> (Accessed 03.12.2017).
- ML-20 Artillery Tables (1937). Site 'Tanks Archives. Wednesday, 22 January 2014. Available at: <http://tankarchives.blogspot.ru/2014/01/ml-20-artillery-tables.html> (Accessed 03.12.2017).

32. Astashkin EI, Achykasov EE, Aphonin KV, Berzin IA, Beskova TB, Bolotskikh LA et al. (38 authors) Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology. Ed. by NN Karkishchenko and SV. Grachev. Moscow, 2010. 343 p. Available at: <http://www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf>. (Accessed 26.10.2017.) (In Russ.)
33. Poiley SM. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals. *Lab Anim Sci.* 1972;(22):5:758–779.
34. Nutrient Requirements of the Laboratory Rat. In: 'Nutrient Requirements of Laboratory Animals'. Fourth Revised Edition, 1995. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture. National Research Council. – Washington, DC: National Academy Press. 1995. P. 11–79. Available at: <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (Accessed 03.12.2017).
35. Kurtz TW, Morris RC. Jr. Biological variability in Wistar-Kyoto rats. Implications for research with the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 1987;10(1):127–131.
36. Klinger MM, MacCarter GD, Boozer CN. Body weight and composition in the Sprague Dawley rat: comparison of three outbred sources. *Lab Anim Sci.* 1996;46(1):67–70.
37. Evans SA, Messina MM, Knight WD, Parsons AD, Overton JM. Long-Evans and Sprague-Dawley rats exhibit divergent responses to refeeding after caloric restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(6):R1468–R1476. DOI: 10.1152/ajpregu.00602.2004.
38. Okamura T, Suzuki S, Ogawa T, Kobayashi J, Kusuoka O, Hatayama K et al. (10 authors). Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of age. *J Toxicol Pathol.* 2011;24(4):195–205. DOI: 10.1293/tox.24.195.
39. Hayakawa K, Mimura Y, Tachibana S, Furuya M, Kodama T, Aoki T et al. (15 authors) A study for collecting background data on Wistar Hannover [CrI:WI(Han)] rats in general toxicity studies – comparative data to Sprague Dawley rats. *J Toxicol Sci.* 2013;38(6):855–873.
40. Clemens LE, Janssen EK, Portal E, Riess O, Nguyen HP. A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system. *Genes Brain Behav.* 2014;13(3):305–321. DOI: 10.1111/gbb.12093.
41. Turner KM, Burne THJ. Comprehensive behavioural analysis of Long Evans and Sprague-Dawley rats reveals differential effects of housing conditions on tests relevant to neuropsychiatric disorders. *PLoS One.* 2014;9(3):e93411. DOI: 10.1371/journal.pone.0093411.
42. Brower M, Grace M, Kotz CM, Koya V. Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Lab Anim Res.* 2015;31(4):166–173. DOI: 10.5625/lar.2015.31.4.166.
43. Massarelli R, Mansell P, Adamou A, Copeman C. Comparison of the long term effects on survival, body weight, and food consumption in two strains of rats used in toxicology studies given diets of 14 % or 18 % protein content. Charles River, Montreal. 2017. Available at: http://www.criver.com/files/pdfs/nonsource/sot-2017/sot_2017_effects_of_protein_diet.aspx (Accessed 03.12.2017).
44. Papacostas-Quintanilla H, Ortiz-Ortega VM, Lopez-Rubalcava C. Wistar-Kyoto female rats are more susceptible to develop sugar binding: a comparison with Wistar rats. *Front Nutr.* 2017;4:Article 15. DOI: 10.3389/fnut.2017.00015.
45. Yarmonenko S.P., Wainson A.A. Radiobiology of Humans and Animals. – Moscow, Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (In Russ.)
46. Abrams HL. Influence of age, body weight, and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951;76(4):729–732.
47. Crossfill ML, Lindop PJ, Rotblat J. Variation of sensitivity to ionizing radiation with age. *Nature.* 1959;183(4677):1729–1730. DOI: 10.1038/1831729a0.
48. Jones DCL, Kimeldorf DJ. Effect of age at irradiation on life span in the male rat. *Radiat Res.* 1964;22(1):106–115.
49. Storer JB. Acute responses to ionizing radiation. In: 'Biology of the laboratory mouse: by the staff of the Jackson Laboratory'. Ed. by EL Green. 2nd edition. New York: Blakiston Division, McGraw-Hill, 1966. 706 p.
50. Taceva J, Pospisil M. Age differences in the radiosensitivity of rats and their relationship to urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Radiobiol Radiother. (Berl).* 1967;8(4):541–546.
51. Sikov MR. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid. *Radiat Res.* 1969;38(2):449–459. DOI: 10.2307/3572786.
52. Erickson BH, Martin PG. Influence of age on the response of rat stem spermatogonia to -radiation. *Biol Reprod.* 1973;8(5):607–612. Available at: <https://doi.org/10.1093/biolreprod/8.5.607>. (Accessed 03.12.2017).
53. Peters R, Sailer U, Peters K. Variability of the dose effect in the radio-biologic experimentation on animals. Second communication: influence of breed, sex, age as well as of infections on death rates and LD 50 values. *Strahlentherapie.* 1981;157(2):114–123. (In German.)
54. Shimada Y, Yasukawa-Barnes J, Kim RY, Gould MN, Clifton KH. Age and radiation sensitivity of rat mammary clonogenic cells. *Radiat Res.* 1994;137(1):118–123. DOI: 10.2307/3578800.
55. Borisov AM, Guliaeva NA, Rasskazova EA, Ploskonosova II, Gaznev AI. DNA-protein cross-links in nuclei and mitochondria of tissue cells from rats of various age exposed to gamma-radiation. *Radiats Biol Radioecol. ('Radiation biology. Radioecology', Moscow).* 2004;44(4):377–382. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
56. Vlasov V.V. Epidemiology. Second Edition, rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russ.)
57. Synthetic Study. World Health Organization Centre for Health Development. A Glossary of terms for Community Health Care and Services for Older Persons. 2004. Cited on: 'The Rulebase Foundation'. Available at: https://definedterm.com/synthetic_study (Accessed 03.12.2017).
58. Ushenkova LN, Koterov AN, Biryukov AP. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma. *Radiats Biol Radioecol. ('Radiation biology. Radioecology', Moscow).* 2015;55(4):355–388. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
59. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999;28(1):1–9.
60. Friedenreich CM. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):86–87. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.86> (Accessed 03.12.2017).
61. Koterov AN, Ushenkova LN, Biryukov AP, Uyba VV. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 1. Actual problems and statement of tasks for series of researches. *Medits Radiologiya Radiat Bezopasnost ('Medical Radiology and Radiation Safety', Moscow).* 2016;61(6):25–49. (In Russ. Engl. abstract.)
62. Feller DD, Chaikoff IL, Taurog A, Jones HB. The changes induced in iodine metabolism of the rat by internal radiation of its thyroid with I131. *Endocrinology.* 1949;45(5):464–479.
63. Goldberg RC, Chaikoff IL, Lindsay ST, Feller DD. Histopathological changes induced in the normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine. *Endocrinology.* 1950;46(1):72–90. DOI:10.1210/endo-46-1-72.
64. Potter GD, Taurog A, Chaikoff IL. The I 131-irradiated rat thyroid: its altered response to various stimuli and the changes induced in its iodine metabolism. *Endocrinology.* 1956;59(1):12–26. DOI: 10.1210/endo-59-1-12.

65. Dobyns BM, Didtschenko I. Nuclear changes in thyroidal epithelium following radiation from radiiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21(6):699–720. DOI: 10.1210/jcem-21-6-699
66. Burykina LN, Smirnova EI, Kurnaeva VP, Kapitonenko IP. Embryotoxic action of ¹³¹I at its single administration. In: 'Materials on Toxicology of Radioactive Substances'. Ed. by AA Letavet, LN Burykina. Issue. 8: Iodine-131. – M: Meditsina, 1972. P. 175–202. (In Russ.)
67. Book SA, McNeill DA, Parks NJ, Spangler WL. Comparative effects of iodine-132 and iodine-131 in rat thyroid glands. *Radiat Res.* 1980;81(2):246–253. DOI: 10.2307/3575400.
68. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V, Kornilovska I, Ushakova G, Witt M. The influence of low doses ¹³¹I-induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. *Exp Toxicol Pathol.* 1999;51(3):223–227. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(99\)80100-6](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(99)80100-6) (Accessed 03.12.2017).
69. Spetz J, Rudquist N, Forsell-Aronsson E. Biodistribution of free ¹²⁵I, ¹³¹I and ²¹¹At in rats. M.Sc. Thesis. Department of Radiation Physics University of Gothenburg. – Gothenburg, Sweden. June 16, 2010. – 32 p. Available at: http://radfys.gu.se/digitalAssets/1312/1312354_johan-spetz-thesis.pdf (Accessed 03.12.2017).
70. Spetz J, Rudqvist N, Forsell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of free ²¹¹At, ¹²⁵I- and ¹³¹I- in rats. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(9):657–664. DOI: 10.1089/cbr.2013.1483.
71. Sova EA, Drozd IP. Dose formation and cytogenetic effects in the bone marrow of rats with long-term ingestion of ¹³¹I. *Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel).* 2015(2; 14):86–93. (In Russ. Engl. abstract.)
72. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer.* 1953;7(2):181–202. DOI: 10.1038/bjc.1953.17.
73. Liu ZH, Fu CS, Li CM, Zhang Zh, Zhang T, Piao CG et al. (9 authors) ¹³¹I and ¹³²I carcinogenic effects in rat thyroid glands. *Chinese Med J.* 1982;95(9):641–648.
74. Strel'tsova VN. To the characteristic of acute radiation damage at the combined effect of radioactive iodine and total gamma irradiation. In: 'Biological action of external and internal sources of radiation'. Ed. by Yu.I. Moskalev, V.S. Calistratova. M: Meditsina, 1972. P. 90–100. (In Russ.)
75. Vasilenko Ila., Klassovskii IuA. On the issue of the pathogenesis and duration of the latent period of the formation of tumors of endocrine organs in animals and humans when affected by radioisotopes of iodine. In: 'From the Radiobiological Experiment to Man'. Ed. by YuI Moskalev. Moscow: Atomizdat. 1976. P. 233–236. (In Russ.)
76. Hine GJ, Brownell GL. (eds) *Radiation dosimetry.* – New York: Academic Press. 1956. (Translated in Russian ed. by NG Gusev, KA Truhanov. – Moscow, Izdatelstvo Inostrannaya Literatura, 1958. 760 p.)
77. Xie T, Zaidi H. Age-dependent small-animal internal radiation dosimetry. *Mol Imaging.* 2013;12(6):364–375.
78. Fitzgerald SM, Henegar JR, Brands MW, Henegar LK, Hall JE. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(2):R547–R552. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.2.R547.
79. Stewart CA. Growth of the body and the various organs of young albino rats after inanition for various periods. *Biol Bull.* 1916;31(1):16–51.
80. Taylor S, Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat. *J Endocrinol.* 1956;13(4):439–444.
81. Burykina LN, Karadzhiev GD. Dependence of iodine-free thyroid function on the animal age. In: 'Materials on toxicology of radioactive substances'. Ed. by AA Letavet, LN Burykina. Issue. 8: Iodine-131. M: Meditsina, 1972. P. 12–23. (In Russ.)
82. Dhungel S, Mukerjee B. Longitudinal study of the effect of chronic stresses on postnatal growth of the body and its constituent part in male albino rat. *J Anat Soc India.* 2007;56(3):18–24.
83. Ivanov MB, Svidersky OA, Golovko AI, Shilov YuV, Nosov AV, Sidorov SP. The disturbance of physiological functions with norbornene intoxication. *Biomeditsinskii Zhurnal Medline ru* ('Biomedical Journal Medline ru'). 2004. V. 5. P. 45–50. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml>. (Accessed 03.12.2017). (In Russ.)
84. Karlina MV, Pozharitskaya ON, Ivanova SA. Pharmacokinetics of circuminoids contained in Arthroflex preparation. *Pharmaceutical Chemistry Journal (Moscow).* 2007;41(10):513–515. (In Russ. Engl. abstract.)
85. *Radiation Medicine.* Ed. by LA Il'yin. In four volumes. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT., 2004. 992 p. (In Russ.)
86. Martin B, Ji S, Maudsley S, Mattson MP. 'Control' laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(14):6127–6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
87. Pass D, Freeth G. The rat. *Anzcart News.* 1993;6(4):1–4.
88. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil and acetylaminofluorene upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer.* 1950;4(2):223–234.
89. Goodrick CL. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rat. I. Longevity, body weight and metabolic rate. *Gerontology.* 1980;26(1):22–33. DOI: 10.1159/000212390.
90. Tillery SI, Lehnert BE. Age-bodyweight relationships to lung growth in the F344 rat as indexed by lung weight measurements. *Lab Anim.* 1986;20(3):189–194. DOI: 10.1258/002367786780865610.
91. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt. 2):R618–R625.
92. Johnson M. Laboratory mice and rats. Labome. The World of Laboratories. 2015. Available at: <http://www.labome.ru/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html> (Accessed 03.12.2017).
93. Kokunin VA. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukr Biokhim Zh.* ('Ukrainian Journal of Biochemistry; Kiev). 1975;47(6):776–791. (In Russ.)
94. LABMGMU. Medical research. Rats. Site Laboratory MGMU. Available at: <http://en.labmgmu.ru/wiki-preclinic/general/principles/test-system/in-vivo/klassifikaciya-laboratornykh-zhivotnykh/krysy/> (Accessed 03.12.2017). (In Russ.)
95. Giknis MLA, Clifford CB. Reproductive parameters and fetal data from reproductive toxicity studies in the Charles River Wistar Hannover [Cr:WI(Han)] Rat. Charles River Laboratories, 2009. 29 p. Available at: [http://www.criver.com/files/pdfs/rms/wistarhan/rm_rm_r_wistar_han_reproductive_tox_studies_09-\(1\).aspx](http://www.criver.com/files/pdfs/rms/wistarhan/rm_rm_r_wistar_han_reproductive_tox_studies_09-(1).aspx) (Accessed 26.06.2017).
96. Nursery of laboratory animals 'Puschino'. Inbred rats: WKY и SHR. Available at: <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/inbred/> (Accessed 26.06.2017). (In Russ.)
97. Abuelhija M, Weng CC, Shetty G, Meistrich ML. Differences in radiation sensitivity of recovery of spermatogenesis between rat strains. *Toxicol Lett.* 2012;126(2):545–553. DOI: 10.1093/toxsci/kfs021.
98. Abdelhalim MA, Al-Ayed MS, Moussa SA, Abd Al-Sheri Ael-H. The effects of gamma-radiation on red blood cell corpuscles and dimensional properties in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(5 Suppl):1819–1822.
99. Alimba CG, Bakare AA, Aina O.O. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate. *Resources and Environment.* 2012;2(4):150–163. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
100. Azooz OG, Farthing MJG, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001;281:R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
101. Caimari A, Oliver P, Rodenburg W, Keijer J, Palou A. Slc27a2 expression in peripheral blood mononuclear cells as a mo-

- lecular marker for overweight development. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):831–839. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
102. Coelho MS, Passadore MD, Gasparetti AL, Bibancos T, Prada PO, Furukawa LL et al. (14 authors) High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2006;16:148–155. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
 103. Debebe M, Afework M, Makonnen E, Debelia A, Geleta B, Gemedi N. Evaluations of biochemical, hematological and histopathological parameters of subchronic administration of ethanol extract of *Albizia Gummifera* Seed in albino Wistar rat. *J Clin Toxicol*. 2017;7. Paper 337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
 104. Ghoneum MH, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L. Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protection against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats. *Int J Biol Sci*. 2015;11(3):295–303. DOI: 10.7150/ijbs.10586.
 105. Kozma RH, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Quirino dos Santos Lopes FDT, Guardia RC, Buzo HV et al. (12 authors) A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):46–54.
 106. Patel SD. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats. *J Lab Anim Sci*. 2014;1(2). Available at: <http://www.lasaindia.in/journal.php> (Accessed 03.12.2017).
 107. Salim EI. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol Lett*. 2010(September 1):913–924. DOI: 10.3892/ol.00000162.
 108. Santiago HA, De Pierro LR, Reis RM, Caluz AG, Ribeiro VB, Volpon JB. Allometric relationships among body mass, MUZZLE-tail length, and tibia length during the growth of Wistar rats. *Acta Cir Bras*. 2015;30(11):743–748. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
 109. Silva JVA, Lins AMJAA, Amorim JAA, Pinto CF, Deiro TBJ, Oliveira JRM et al. (8 authors) Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats. *Int J Morphol*. 2008;26(1):51–62.
 110. Teixeira FB, Santana LNdS, Bezerra FR, De Carvalho S, Fontes-Junior EA, Prediger RD et al. (9 authors) Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress. *PLoS ONE*. 2014;9(6). e101074. DOI: 10.1371/journal.pone.0101074.
 111. Umeoka EH, Garcia SB, Antunes-Rodrigues J, Elias LL, Garcia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res*. 2011;1381:P. 141–147. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.042.
 112. Wilson CR, Tran MK, Salazar KL, Young ME, Taegtmeier H. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats. *Biochem J*. 2007;406(3):457–467. DOI: 10.1042/BJ20070392.
 113. Zhang S, Cheng X, Wang Y, Fan J, Li R, Zhou S et al. (15 authors) Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(5):4942–4966. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
 114. Jorgensen T, Grunnet N, Quistorff B. One-year high fat diet affects muscle-but not brain mitochondria. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(6):943–950. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.27.
 115. Kasanen I. The diet board – a novel method of dietary restriction for laboratory rats. Academic Dissertation. Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland and National Laboratory Animal Center University of Kuopio, Finland. Helsinki: Helsinki University Printing House, 2009. 108 p. Available at: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/19001/theditb.pdf?sequence=2> (Accessed 03.12.2017).
 116. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. Available at: http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125 (Accessed 03.12.2017).
 117. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. Available at: http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html (Accessed 03.12.2017).
 118. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1, 2011. 56 p.
 119. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (Accessed 03.12.2017).
 120. Labat C, Cunha RSA, Challande P, Safar ME, Lacolley P. Respective contribution of age, mean arterial pressure, and body weight on central arterial distensibility in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1534–H1539. DOI: 10.1152/ajp-heart.00742.2005.
 121. Scanbur Improving Life Sciences. Rat Wistar (outbred/Crl). Available at: [http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-\(outbredcrl\)/](http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-(outbredcrl)/) (Accessed 26.06.2017).
 122. The Russian National Center for Genetic Resources of Laboratory Animals based on the SPF-vivarium of the Institute of Ecology and Genetics of the SB RAS. Available at: <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (Accessed 10.12.2017). (In Russ.)
 123. Nursery of laboratory animals 'Puschino'. Outbred rats: SD (Sprague Dawley), Wistar. Available at: <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (Accessed 26.06.2017). (In Russ.)
 124. Charles River. Wistar Han Rat. Available at: <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-han-igs-rat> (Accessed 26.06.2017).
 125. Envigo. Wistar. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/wistar-han-outbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
 126. InVivos. Bringing life to your research. Resource Centre. Singapore. Traditional outbred rats. Wistar Hannover GALAS™. Available at: <http://www.invivos.com.sg/wh/> (Accessed 03.12.2017).
 127. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. Available at: http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf (Accessed 03.12.2017).
 128. Scanbur Improving Life Sciences. Rat Wistar Han IGS. (outbred/Crl). Available at: [http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-han-igsstar-\(outbredcrl\)/](http://www.scanburresearch.com/research-models/standard/rats/rat-wistar-han-igsstar-(outbredcrl)/) (Accessed 26.06.2017).
 129. Taconic Model for Life. Wistar Hannover GALAS™ Outbred. Available at: <https://www.taconic.com/rat-model/wistar-hannover-galas> (Accessed 03.12.2017).
 130. Charles River. Wistar Kyoto Rat. Available at: [http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-kyoto-\(wky\)-rat](http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-kyoto-(wky)-rat) (Accessed 03.12.2017).
 131. Envigo. Wistar Kyoto inbred rat. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/inbred/wistar-kyoto-inbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
 132. Rubanovich AV. 'Bonferroni Nightmare' (multiple comparisons). Presentation of the lecture. N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. Available at: <http://vigg.ru/institute/subdivisions/otdel-geneticheskoi-bezopasnosti/laboratorija-ehkologicheskoi-genetiki/rubanovich-presentations/> (Accessed 03.12.2017). (In Russ.)
 133. Grijbovsky AM. Analysis of three and more independent group of quantitative data. *Ekologiya Cheloveka* ('Human Ecology'; Arkhangelsk). 2008. № 3. P. 50–58. (In Russ.)
 134. Sprague surname, family crest & coats of arms. HouseOfName. Available at: <https://www.houseofnames.com/sprague-family-crest> (Accessed 03.12.2017).
 135. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by MA Suckow, SH Weisbroth, CL Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2006. 912 p.
 136. McCormick DL. Preclinical evaluation of carcinogenicity using the rodent two-year bioassay. In: 'A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development'. Ed. by AS Faqi. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford,

- San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2013. P. 423–435.
137. Oscai LB, Holloszy JO. Effects of weight changes produced by exercise, food restriction, or overeating on body composition. *J Clin Invest.* 1969;48(11):2124–2128. DOI: 10.1172/JCI106179.
 138. Anisimov VN. Spontaneous tumors in rats of different lines. *Vopr. Onkol.* ('Oncology Questions'; St. Petersburg). 1976;22(8):98–110. (In Russ.)
 139. Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A et al. (10 authors) Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. *Exp Anim.* 2001;50(2):99–103.
 140. Carney EW, Zablony CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, Holsapple M. The effects of feed restriction during in utero and postnatal development in rats. *Toxicol Sci.* 2004;82(1):237–249. DOI: 10.1093/toxsci/kfh249.
 141. Duffy PH, Seng JE, Lewis SM, Mayhugh MA, Aidoo A, Hattan DG et al. (8 authors) The effects of different levels of dietary restriction on aging and survival in the Sprague-Dawley rat: implications for chronic studies. *Aging Clin Exp Res (Milano).* 2001;13(4):263–272.
 142. Furnes MW, Zhao CM, Stenstrom B, Arum CJ, Tommeras K, Kulseng B, Chen D. Feeding behavior and body weight development: lessons from rats subjected to gastric bypass surgery or high-fat diet. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(Suppl 7):25–31.
 143. Han Zh-Z, Xu H-D, Kim K-H, Ahn T-H, Bae J-S, Lee J-Y et al. (15 authors) Reference data of the main physiological parameters in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. *Lab Anim Res.* 2010;26(2):153–164. (In Korean; Engl. abstracts, figures, tables)
 144. Hubert MF, Laroque P, Gillet JP, Keenan KP. The effects of diet, ad Libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2000;58(1):195–207.
 145. Kim YW, Kim JY, Park YH. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes.* 2006;55(3):716–724. Available at: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0917> (Accessed 03.12.2017).
 146. Lee MY, Seo CS, Cha SW, Shin HK. Safety assessment of So-cheong-ryong-tang: subchronic toxicity study in Crl:CD Sprague Dawley rats. *Mol Med Rep.* 2014;9(6):2273–2282. DOI: 10.3892/mmr.2014.2114.
 147. Liang J, Pei XR, Zhang ZF, Wang N, Wang JB, Li Y. A chronic oral toxicity study of marine collagen peptides preparation from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) skin using Sprague-Dawley rat. *Mar Drugs.* 2012;10(1):20–34. DOI: 10.3390/md10010020.
 148. Spangenberg EM, Augustsson H, Dahlborn K, Essen-Gustavsson B, Cvek K. Housing-related activity in rats: effects on body weight, urinary corticosterone levels, muscle properties and performance. *Lab Anim.* 2005;39(1):45–57. DOI: 10.1258/0023677052886457.
 149. Zhang C, Li Y, Wang C. Extremely low-frequency magnetic exposure exposure appears to have no effect on pathogenesis of Alzheimer's disease in aluminum-overloaded rat. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71087. DOI: 10.1371/journal.pone.0071087.
 150. Envigo. Sprague Dawley. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/sprague-dawley-outbred-rat/hsdsprague-dawley-sd/> (Accessed 03.12.2017).
 151. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/sdgrowth.html> (Accessed 03.12.2017).
 152. InVivos. Bringing life to your research. Resource Centre. Singapore. Traditional outbred rats. Sprague Dawley® NTac:SD. Available at: <http://www.invivos.com.sg/sd/> (Accessed 03.12.2017).
 153. Taconic Model for Life. 2017 Pricing Guide. Sprague Dawley® Outbred. Available at: <https://www.taconic.com/rat-model/sprague-dawley> (Accessed 03.12.2017).
 154. Yu C, Zhang Z, Liu Y, Zong Y, Chen Y, Du X et al. (11 authors) Toxicity of smokeless tobacco extract after 184-day repeated oral administration in rats. *Int J Environ Re. Public Health.* 2016;13(3):281. DOI: 10.3390/ijerph13030281.
 155. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Lewis. Available at: <http://harlanisrael.com/lew.pdf> (Accessed 03.12.2017).
 156. Autoimmune Disease Models. A Guidebook. Ed. by IR Cohen, A Miller. – San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1994. 329 p.
 157. Envigo. Lewis. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/inbred/lewis-inbred-rat/lew-ssnhsd/> (Accessed 03.12.2017).
 158. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/lewis.html> (Accessed 03.12.2017).
 159. Hilltop Lab Anim Inc. Available at: <http://hilltoplabs.com/public/f344.html> (Accessed 03.12.2017).
 160. King-Herbert A, Thayer K. NTP workshop: animal models for the NTP rodent cancer bioassay: stocks and strains--should we switch? *Toxicol Pathol.* 2006;34(6):802–805. DOI: 10.1080/01926230600935938
 161. Higa Y, Ohkubo A, Kitajima S, Hatori A, Kariya K. Studies on thyroid function in rat subjected to repeated oral administration with kojic acid. *J Toxicol Sci.* 2000;25(3):167–175.
 162. Charles River. Lister Hooded Rat Crl:LIS. Available at: <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/lister-hooded> (Accessed 26.06.2017).
 163. Fell MJ, Gibson R, McDermott E, Sisodia G., Neill JC, Marshall KM. The relationship between starting body weight and weight gain in female hooded-lister rats. University of Buckingham 3th Focused Meeting April 2004/ Proceedings of the British Pharmacological Society. Available at: <http://www.pa2online.org/Vol2Issue1abst026P.html> (Accessed 03.12.2017).
 164. Envigo. Lister hooded outbred rat. Available at: <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/lister-hooded-outbred-rat/> (Accessed 03.12.2017).
 165. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behaviour.* 1956;10(1/2):81–103.
 166. Nuritdinov EN, Nuriddinova MI. Higher nervous activity and neuromuscular and diencephalon mechanisms of winter sleep in the vertebras. – Samarkand, SamGU, 2016. 151 p. Available at: library.ziyouet.uz/uz/book/download/80582 (Accessed 03.12.2017). (In Russ. English abstract.)
 167. Nadareishvili KSh, Todua FT, Nikolaishvili MM, Iordanishvili GS, Ormotsadze GL, Melitauri NN et al. (8 authors) Aggressive behaviour and radiosensitivity in rats. *Radiats Biol Radioecol.* ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2007;47(4):481–492. (In Russ. Engl abstract. PubMed.)
 168. Potegal M, Myers MM. Spontaneously hypertensive Wistar-derived male rats are more aggressive than those of their normotensive progenitor strain. *Behav Neural Biol.* 1989;51(2):247–261.
 169. Bi S, Chen J, Behles RR, Hyun J, Kopin AS, Moran TH. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(1):R55–R63. DOI: 10.1152/ajpregu.00002.2007.
 170. Chao P.-T., Terrillion C.E., Moran T.H., Bi S. High-fat diet offsets the long-lasting effects of running-wheel access on food intake and body weight in OLETF rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 300. P. R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010
 171. Kawagoe N, Kano O, Kijima S, Tanaka H, Takayanagi M, Urita Y. Investigation of metabolism of exogenous glucose at the early stage and onset of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats using [1, 2, 3-¹³C] glucose breath tests. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160177. DOI: 10.1371/journal.pone.0160177.
 172. Envigo. Long-Evans rat. Available at: [http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-\(blue-spruce\)-outbred-rat/](http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-(blue-spruce)-outbred-rat/) (Accessed 03.12.2017).

173. Lee Y-K, Chang H-H, Kim W-R, Kim W-R, Kim JK, Yoon Y-D. Effect of gamma-radiation on ovarian follicles. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 1998;49(2):147–153.
 175. Quinn R. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? *Nutrition.* 2005;21(6):775–777. DOI: 10.1016/j.nut.2005.04.002.
 176. Andreollo NA, dos Santos EF, Araujo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(1):49–51. Available at: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202012000100011> (Accessed 03.12.2017).
 177. The Laboratory Rat. Vol. 1. Biology and Diseases. Ed. by HJ Baker, JR Lindsey, SH Weisbroth. – New York, Academic Press, 1979.
 178. Weihe WH. The laboratory rat. In: 'UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals'. 6th. Ed. by T Pool. Longman Scientific and Technical, Harlow, UK, 1987.
 179. Slonaker JR. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat. *Am J Physiol.* 1924;68:294–315. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1924.68.2.294> (Accessed 03.12.2017).
 180. Chappel SC, Ramaley JA. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat. *Biol Reprod.* 1985;32(3):567–573.
 181. Povoroznyuk VV, Gopkalova IV, Grygorieva NV. Peculiarities of changes in the mineral density of the osseous tissue of albino Wistar rats depending on age and gender. *The Problems of Aging and Longevity (Kiev).* 2011. V. 20. № 4. P. 393–401. Available at: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf (Accessed 14.11.2017). (In Russ.).
 182. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod.* 1977;17(2):298–303. Available at: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298> (Accessed 03.12.2017).
 183. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res.* 2000;48(6):803–807. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
 184. Ruth EB. Metamorphosis of the pubic symphysis. I. The white rat (*Mus norvegicus albinus*). *Anat Rec.* 1935;64(1):1–7. DOI: 10.1002/ar.1090640102.
 185. Adams N, Boice R. A longitudinal study of dominance in an outdoor colony of domestic rats. *J Comp Psychol.* 1983;97(1):24–33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7036.97.1.24> (Accessed 14.11.2017).
 186. Zapadnuk VI. Geriatric pharmacology. – Kiev: Zdorov'ya, 1977. 340 p. (In Russ.).
 187. Makhin'ko VI, Nikitin VN. Growth constants and functional periods of postnatal development of albino rats. 'Evolutsiya tempov individual'nogo razvitiya zhivotnykh' ('Evolution of Rates of Animal Individual Development'). – Moscow: Nauka, 1977. P. 249–266. (In Russ.).
 188. Gelashvily OA. Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat's ontogenesis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2008(4; 22):125–126. (In Russ. Engl. abstract.)
 189. Rat Behavior and Biology. Sections: a) 'Biological Statistics of the Norway Rat'. Available at: <http://www.ratbehavior.org/Stats.htm> and b) 'How old is a rat in human years?' Available at: <http://www.ratbehavior.org/RatYears.htm> (Accessed 15.11.2017. According to data from [78], in 2011 the site and material already existed. The site is copyrighted from 2003–2004).
 190. Calhoun J.B. The Ecology and Sociology of the Norway Rat. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Bethesda, Maryland: US Government Printing Office, 1963. 288 p.
 191. Long JA, Evans AM. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat. *Anat Rec.* 1920;18:244.
 192. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: 'Laboratory animal medicine'. 2nd. Ed. by JG Fox, LC Anderson, FM Loew, FW Quimby. – New York: Academic Press, 2002. P. 121–165.
 193. Rat/Mouse Default Values. Terra Tools (Independent non-profit science for public health protection) Toxicology excellence for risk assessment joined the Department of Environmental Health, at the University of Cincinnati's, College of Medicine on August 1, 2015. Available at: <http://www.tera.org/Tools/rat-mousevalues.pdf> (Accessed 26.06.2017).
 194. Animal weight and their food and water requirements. Environment Protection Division. Resource Document 1996 (minor updates 2001). Government of British Columbia. Available at: <http://www.env.gov.bc.ca/wat/wq/reference/foodandwater.html> (Accessed 03.12.2017).
 195. Sprague Dawley® Rat. Preferred for safety and efficacy, surgical modifications and reproductive studies. Info booklet. Taconic Biosciences inc. (According to sources in booklet this material was created not 2014). 11 p. Available at: <https://www.taconic.com/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf> (Accessed 03.12.2017).
 196. Spalding JF, Trujillo TT. Radiosensitivity of mice as a function of age. *Radiat Res.* 1962;16(2):125–129. DOI: 10.2307/3571191.
 197. Spalding JF, Johnson OS, Archuleta RF. Acute radiosensitivity as a function of age in mice. *Nature.* 1965;208(5013):905–906. DOI: 10.1038/208905a0.
 198. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP. The relationship between the age of the most used laboratory animals (mice, rats, hamster and dogs) and age of human: actuality for the age radiosensitivity problem and the analysis of published data. *Medit. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2018;63(1):5–27. (In Russ. Engl. abstract.)
- For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP, Samoylov AS. Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2, Supply) 41 p. (In Russ.) URL: <http://www.medradiol.ru/>. DOI: 10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674