

**А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, Э.С. Зубенкова¹, А.А. Вайнсон², И.Е. Андрианова¹,
С.Н. Лукьянова¹, А.М. Лягинская¹, В.Н. Мальцев¹, Л.А. Ильин¹, А.С. Самойлов¹, В.В. Уйба¹**

АКСЕЛЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДАННЫХ ЗА СТОЛЕТИЕ В АСПЕКТЕ ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ С РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

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

А.Н. Котеров – зав. лабораторией, д.б.н.; Л.Н. Ушенкова – в.н.с., к.б.н.; Э.С. Зубенкова – в.н.с., к.б.н.; А.А. Вайнсон – рук. группы, д.б.н., проф.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; С.Н. Лукьянова – г.н.с., д.б.н., проф.; А.М. Лягинская – г.н.с., д.б.н., проф.; В.Н. Мальцев – в.н.с., д.м.н., профессор; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; В.В. Уйба – д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Обзорно-синтетическое исследование опубликованных данных о росте и развитии лабораторных крыс (беспородные белые, Wistar и Long–Evans) в зависимости от периода их разведения начиная с 1906 г.

Материал и методы: Для расчетов и обобщающего анализа использовали литературные данные о динамике роста и возрастных периодах крыс.

Результаты: Обнаружена акселерация по показателям возраст – масса тела для линейных животных: в условиях полных диет *ad libitum* крысы современного периода сейчас растут в несколько раз быстрее, чем животные разведения 1906–1932 гг. Для беспородных крыс зарегистрирована только тенденция к акселерации. В широком временном диапазоне за более чем столетие для самцов Wistar выявлена обратная линейная корреляция между годом разведения животных и возрастом (в неделях) наступления пубертатного периода (по тесту Спирмена: $r = -0,952$; $p = 0,00026$; по критерию Пирсона: $r = -0,950$; $p = 0,0003$). Отмечалась также прямая корреляция между массой тела крыс на момент наступления половой зрелости и годом их разведения (по тесту Спирмена: $r = 0,975$; $p = 0,005$; по критерию Пирсона: $r = 0,927$; $p = 0,023$). Обсуждаются возможные причины акселерации лабораторных крыс, которые вряд ли аналогичны факторам, предположительно вызывающим известную «акселерацию роста» у человека (изменения в естественном и искусственном освещении, эффект гетерозиса, улучшение социально-гигиенических условий, рост потока информации, потепление климата, изменение геомагнитного или радиационного фона и пр.). По-видимому, помимо вероятности специальной и/или подсознательной селекции в течение столетия, стимуляция акселерации крыс может объясняться «увеличением жизненного пространства и ресурсов» вследствие улучшения стандартов содержания животных в современный период (меньшее число животных в клетке или вообще индивидуальное содержание). На нелинейных животных такие стандарты могут распространяться по экономическим соображениям в меньшей степени.

Выводы: Показано, что опубликованные даже 30 с небольшим лет назад и, тем более, 50 лет назад, физиологические, анатомические, возможно, поведенческие и прочие стандарты и закономерности для линейных крыс, включая, вероятно, и радиочувствительность, следует с осторожностью переносить на животных нынешнего разведения.

Ключевые слова: линейные и беспородные крысы, Wistar, Long–Evans, акселерация роста, пубертатный период, масса тела, радиочувствительность

Поступила 20.04.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

Введение

Понятие «акселерация развития» впервые было предложено Е.В. Кохом в 1953 г. (Koch E.W., 1953; Германия) при сравнении биометрических данных детей и подростков XIX и XX вв. [1]. С этого времени акселерация у людей, под которой понимается ускорение роста, физического развития и полового созревания от столетия к столетию и даже от десятилетия к десятилетию, была продемонстрирована в ряде исследований. Подробные обзоры феноменологии указанного процесса, а также гипотезы о возможных механизмах его применительно к человеку, можно найти в доступных русско- [2–4] и англоязычных [5] источниках (приведены только некоторые). Нашей задачей здесь не является углубленное рассмотрение подобной информации. Перечислим только наиболее распространенные медико-биологические и социальные гипотезы о механизмах акселерации:

- «Солнечная» гипотеза (влияние активности Солнца и освещенности) [1, 4].
- Урбанизация (включая искусственное освещение) [1, 3].
- Эффект гетерозиса из-за все большего генетического перемешивания популяций [3, 4].

- Улучшение социально-гигиенических условий [3–5], в т.ч. в плане питания и меньшей заболеваемости (показано, например, влияние на длину тела человека перенесенных в детстве патологий дыхательных и пищеварительных путей [5]).
- Так называемый «рост потока информации» [4].
- Потепление климата [6].
- Увеличение напряженности геомагнитного фона [7, 8].
- Повышение уровня радиационного фона за счет испытаний ядерного оружия [2–4].

Относительно последнего, и, как видим по источникам, весьма популярного пункта, следует сказать, что эта гипотеза не проходит по количественным параметрам действующего фактора. Действительно, можно получить стимуляцию роста семян, а также роста тела мелких лабораторных животных за счет воздействия ионизирующей радиации в малых дозах (радиационный гормезис [9–12]). Но мощность дозы гормезисных воздействий все же заведомо, на порядки, превышает тот радиационный фон, который наблюдается на Земле после испытаний ядерного оружия; см., к примеру, соответствующие градации эффектов от дозы и мощности дозы в работе [13].

Описан способ, позволяющий искусственно добиться акселерации лабораторных крыс. Так, соглас-

но данным О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавского (2014 г. [14] и др.), путем уменьшения численности пометов у крыс можно получить животных, имеющих явные признаки акселерации: увеличения массы тела и гонад, а также показателей развития последних.

Но акселерация лабораторных крыс, помимо специально формируемой путем направленного воздействия [14], может иметь и естественный характер, не будучи связанной ни с объективными, ни с субъективными намерениями исследователей, живших в разные эпохи. Это затрудняет сравнение данных, полученных на крысах в различные десятилетия. Так, соответствующие формулы для зависимости прироста массы тела и внутренних органов от возраста были выведены еще на заре исследований первых линейных животных этого вида (Wistar; 1906) [15–22]. На основе так называемых «Таблиц Дональдсона» (Henry Herbert Donaldson, США) от 1915–1924 гг. [20, 21], отображающих соотношения возраста и массы тела (органов) для крыс линии Wistar, в дальнейшем проводились многочисленные исследования в области питания, токсикологии и пр., требующие стандартизации объектов [22, 23]. В 1972 г. в работе Poiley S.M., 1972 (США) [24], появилось, можно сказать, расширенное продолжение «Таблиц Дональдсона». В ней приведены данные по росту массы тела для 66 линий ('strains and stocks') экспериментальных животных «в норме», в т.ч. для 18 инбредных и 3 аутбредных линий крыс [24].

Если лабораторные животные, в частности крысы, также подвержены спонтанной акселерации, то, как сказано, сравнение данных для разных временных периодов может быть некорректным применительно к различным дисциплинам, от анатомии животных до токсикологии и вопросов питания (например, могут оказаться нестабильными значения LD_{50} для различных агентов и воздействий). Специфика радиобиологии и радиационной эпидемиологии (экспериментальные исследования для которой являются необходимым критерием подтверждения биологического правдоподобия статистически выявляемых ассоциаций [25]) также требует унификации возрастных и физиологических характеристик животных. К примеру, от массы тела зависит масса щитовидной железы [16–21, 23], а величина последней отражается на поглощенной дозе радиойода в этом органе [26]. Есть и конкретные публикации, посвященные результатам внутренней дозиметрии в зависимости от возраста и массы тела облученных крыс [27, 28]. Понятно, что если соотношения между достигнутым возрастным периодом и массой тела или внутренних органов окажутся различными для исследований разных десятилетий («акселерация», или, напротив, «ретардация» [1–5]), то выведенные на их основе медико-биологические закономерности не могут быть распространены на результаты современных работ. Что же касается заключений исследований с так называемым «историческим контролем» [29], то таковые становятся заведомо несостоятельными.

Представленная публикация является попутным фрагментом других наших синтетических исследований [30, 31]. (Категория «синтетические» [29], или

«объединяющие» [32], исследования включает простой и систематический обзор, мета-анализ, pooled-анализ (точный русский перевод отсутствует) и проспективное мультицентровое исследование. Общее для названных подходов – тот или иной объединительный статистический анализ уже опубликованных данных или же суммирование, часто на основе специальных приемов, информации из разных источников [29, 32–34].)

Целью настоящей работы было изучение вопроса об акселерации (по критериям прироста массы тела и достижения пубертатного возраста) лабораторных крыс двух наиболее старых и/или распространенных линий (Wistar; выведенных в 1906 г. [15, 20, 21] и Long-Evans; 1910 г. или 1915 г. [23, 35]), а также нелинейных лабораторных животных данного вида.

Материал и методы

Пол животных из проанализированных выборок

В связи с естественными ограничениями в объеме настоящей публикации, акцент в ней сделан на представлении данных для самцов, поскольку это основной пол, используемый в экспериментах, к примеру, по определению радиочувствительности видов. Для самок имеется сильная зависимость радиочувствительности от фазы полового цикла [36], что обуславливает неомогенность и нестабильность подобных выборок (аналогичная феноменология должна наблюдаться и для других экспериментальных дисциплин). Тем не менее, анализ зависимостей для самцов и самок проводился одинаково полно, и все данные, расчеты и графики имеются для обоих полов, хотя для самок и не представлены в полном виде.

Использованные литературные и коммерческие источники

Экспериментальные исследования. Применительно к публикациям, включающим кривые зависимости возраст–масса тела для линейных и беспородных крыс, поиск осуществлялся по ключевым словам ('growth curve', 'body weight' и пр.) в базе данных PubMed и непосредственно через Google. Ряд работ обнаружен 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 животных разных линий и пр.), так и определение влияния на этот параметр ряда факторов (в порядке убывания числа источников: питания, токсичности, физиологических, нейро-гуморальных, физических, стрессорных и др.), а также защитных агентов при различных состояниях. В случае изучения каких-либо воздействий для анализа брали показатели контрольных животных.

Иной раз для анализируемой работы не было возможности узнать возраст крыс в начале опыта (могла указываться только «первичная» масса тела, от которой и строилась потом кривая динамики изменений). Подобные работы в исследование не включали. Равно как не включали и те контрольные группы, над кото-

рыми проводились серьезные манипуляции (ложная операция, введение необычного растворителя, например, масла, и пр.).

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. 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. [20, 22]). В данном плане условно принималась гомогенность выборки. Главным здесь представляется то, что крысы в процессе роста, по крайней мере, не испытывали недостатка в корме (*'ad libitum'*) и, вероятно, в его физиологических составляющих, раз эти животные считались авторами «контрольными» в экспериментах с воздействиями или репрезентативными в опытах по изучению их роста.

Включенные в наше исследование экспериментальные источники в целом принадлежали к периоду после 2000 г. Группа ранних публикаций (1906–1932 гг.) насчитывает семь работ; всего шесть источников относятся к периоду с 1950-х гг. до 2000 г. Очевидно, однако, что значительный пласт аналогичных исследований за 50–60 лет оказался не выявленным, но поиск дополнительных источников не дал результатов.

Объединяемые нами данные из различных работ нередко включали публикации, 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 могли быть найдены.

Каталоги, проспекты и сайты фирм-питомников. Использовался соответствующий материал (как правило, графики прироста массы тела от возраста; в некоторых случаях – аналогичные по задачам таблицы) с сайтов основных мировых и отечественных фирм и питомников (далее именуются в основном объединительно как «питомники»), поставляющих в т.ч. крыс. 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, а информацию о современных стандартах роста тела крыс было необходимо учесть.

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 или рекламном проспекте. В подобных случаях были использованы, по возможности, последние данные; ниже все такие источники указаны конкретно.

Методика извлечения и обработки первичных данных

Для сравнения скорости роста животных по данным из разных источников использовали два методологических подхода:

а) Простое сравнение кривых прироста массы тела в зависимости от возраста животных на основе исходных данных в анализируемых источниках.

б) Обратный подход, когда методологической задачей являлся ответ на вопрос: при каком возрасте в сравниваемых источниках достигается определенный (выбранный, реперный) уровень массы тела?

Во втором случае, при наличии в источнике графика с кривой возраст (абсцисса) – масса тела (ордината), он оцифровывался с шагом шкалы для массы в 50 г (т.е. определялись возрасты достижения массы тела в 50, 100, 150 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 $\pm 1-2$ стандартными отклонениями (как в материалах 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. В этом случае сначала на основе таких табличных данных строился график в два этапа. На первом этапе осуществлялась аппроксимация кривой (программа IBM SPSS, ver. 20), т.е. выбор оптимальной зависимости для описания экспериментальных точек (наиболее статистически значимой среди линейной, квадратичной, логарифмической и экспоненциальной функций). Принималось, что в месяце 4,35 нед, исходя из 12 мес/365 дней в году.

При аппроксимации и последующем построении кривых зависимости массы тела от возраста показатели последнего определялись с момента рождения. То есть временная точка – «0 нед» – добавлялась, если таковой не было в оригинале публикации (точнее, добавлялось значение 0,001 нед, чтобы было возможно построение логарифмической и экспоненциальной зависимостей). Масса самцов крыс при рождении, по разным данным, имеет следующие значения:

- Jackson C.M., Lowrey L.G., 1912 [16]; Jackson C.M., 1913; 1915 [17, 18] – 4,2–5,88 г. Среднее 5,08 г (беспородные белые).
- King H.D., 1915 [22] – 4,41–4,71 г. Середина диапазона 4,6 г (Wistar).
- Donaldson H.H., 1915 [20] – 4,8 г (Wistar).
- Ковалевский К.Л., 1958 [37] – 5,3 г (беспородные белые).
- Pass D., Freeth G., 1993 [38] – 5–6 г. Середина диапазона 5,5 г (пол и линия не указаны).
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007 [39] – 5,2 г (беспородные белые).
- Koolhaas J.M., 2010 [35] – 4,5–6 г. Середина диапазона – 5,3 г (пол не указан; Wistar).
- Sengupta P., 2013 [40] – 5 г (без разделения на пол; линия крыс не указана).

Согласно приведенным данным, среднее значение массы тела новорожденных самцов составило 5,1 г. Для самок, исходя из соответствующих источников, было получено почти то же самое значение. Во избежание ненужной точности при расчетах во всех случаях бралась масса при рождении, равная 5 г.

На втором этапе, в соответствии с выбранной функцией, строился график с помощью программы Statistica, ver. 10, который затем, при необходимости, мог также оцифровываться. Либо, как отмечалось выше, с шагом шкалы в 50 г для массы тела перед объединением данных из различных источников, либо с иными целями (указаны ниже).

Статистическая обработка и представление конечных данных

При объединении данных из различных источников, выборки из показателей возрастов для каждого реперного значения массы тела, кратного 50 г (см. выше), объединяли и подвергали описательному статистическому анализу. Выборочная проверка показала, что в большинстве случаев распределения не отличались от нормальных. Элиминацию выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене [41]. Для определения значимости различий выборок применяли параллельно *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна–Уитни.

Все использованные типы статистического анализа (за исключением аппроксимации кривых), а также построение графиков, проводили с помощью программы Statistica, ver. 10. На графиках представлены Mean \pm 95 % CI (средние и 95 %-е доверительные интервалы).

Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

Конфликт интересов отсутствует; возможность субъективных уклонов маловероятна. Настоящее исследование выполнено попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России и не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований либо ограничений от официальных лиц либо организаций, или же иных внешних объективных/субъективных вмешивающихся факторов.

Результаты

Соотношения возраст – масса тела для беспородных белых крыс разных периодов разведения

Крысы-альбиносы известны уже с давнего времени: в монографии [20] упоминается в этом плане 1658 г. как «беспородный». Согласно [42], начиная с XVII в., альбиносов показывали в зоопарках-зверинцах; есть такие сведения и для конца XVIII в. [40]. Белых крыс держали также в качестве домашних питомцев (данные 1836 г., цитировано по [20]). Самые ранние публикации, посвященные научным экспериментам на крысах, появились, по сведениям из [42], в 1850 г.

Все лабораторные крысы, как линейные, так и беспородные, являются альбиносами, происходящими от

дикой серой крысы (пасюк: *Rattus norvegicus*), которая иногда называется «коричневой норвежской крысой» ('Brown Norway rat') [20, 21, 35, 40, 43]. Точное время появления мутации альбинизма неизвестно [35], но согласно исследованиям однонуклеотидных полиморфизмов в геноме диких (*Rattus norvegicus*) и 36 инбредных линий лабораторных крыс, значительная часть гаплотипов все еще совпадает; это свидетельствует о недавнем расхождении и об едином источнике возникновения изученных линий [44].

В настоящий временной период исследования на беспородных (нелинейных – 'random bred') белых крысах проводятся нечасто, но примеры этого все же имеются [39], в т.ч. в российских работах [45, 46].

Данных о более или менее полной динамике роста массы тела в зависимости от возраста для нелинейных крыс-альбиносов обнаружено относительно мало, и почти все публикации – старые или относительно старые: шесть источников для самцов и четыре – для самок:

- Jackson C.M., Lowrey L.G., 1912, США [16]; Jackson C.M., 1913; 1915, США [17, 18]; (самцы и самки; исходно – таблицы). Изучалась оригинальная авторская популяция; в анализ нами брались объединенные усредненные данные из всех трех публикаций.
- Stewart C.A., 1916, США (самцы и самки; исходно – графики) [47].
- Ковалевский К.Л., 1958, СССР (самцы и самки; исходно – таблица) [37] (цитировано по [43]).
- Taylor S., Poulson E., 1956, Великобритания (самцы; исходно – график) [48].
- Западнюк И.П. и др., 1983, СССР (самцы и самки; исходно – таблица) [43].
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007, Индия, импакт-фактор журнала 0,11 (2011) (самцы; исходно – таблица) [39].

Только один питомник (отечественный «LAVMGMU – лаборатория МГМУ») приводил на своем сайте кривые возраст – масса тела для беспородных белых крыс. В настоящее время (начало 2018 г.) указанный Web-материал уже недоступен. Впрочем, эти данные немногим отличались от опубликованных в справочнике 1983 г. [43]. Еще один российский питомник («Рапполово») поставляет в настоящее время нелинейных крыс, но необходимой информации о кривых роста не приводит.

На рис. 1 представлены кривые зависимости возраст – масса тела для самцов нелинейных белых крыс, построенные на основе названных источников разных периодов.

На первый взгляд, из рис. 1 следует некая тенденция к искомой акселерации беспородных крыс: животные из наиболее старых работ (1912–1915 гг.) [16–18] росли намного медленнее, и достигали меньшей максимальной массы, чем животные из работы 2007 г. [39]. Но между указанными крайними значениями никакой зависимости показателей роста от времени разведения крыс не наблюдается: данные работы 1916 г. [47] никак не выпадают из представленных в более поздних источниках.

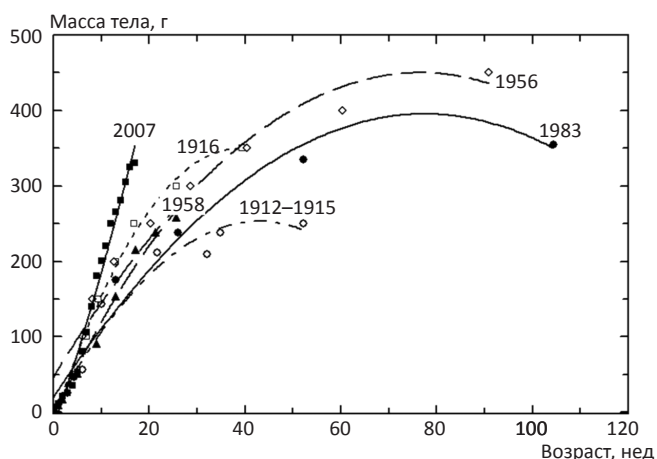


Рис. 1. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов беспородных белых крыс по данным из источников различных временных периодов (перечень в тексте). Для построения кривых регрессии использованы квадратичные уравнения. По оси абсцисс – возраст, нед; по оси ординат – масса тела, г

Путем оцифровки кривых из рис. 1 был определен возраст достижения крысами разных периодов разведения массы тела в 200 г. (масса в 150–200 г. для самцов соответствует наступлению половой зрелости – базовая ссылка по крысам для настоящего времени [38]). Не выявилось, однако, статистически значимой обратной корреляции между годом разведения крыс и оцененным возрастом достижения массы в 200 г.: линейная корреляция по Пирсону: $r = -0,380$; $p = 0,454$; непараметрическая корреляция по Спирмену: $r = -0,429$; $p = 0,397$.

Таблица 1

Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов «традиционной» линии Wistar*

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Ранние работы 1906–1932 гг.			
Donaldson H.H. et al., 1906, США (по монографии 1915 г. [20])	–	50	250
Ferry E.L., 1913, США [51] (цитировано по [20])	–	50	250
Freudenberger C.B. et al., 1932, США [23]	–	50	400
King H.D., 1915, США [52] (цитировано по [20])	–	50	300
King H.D., 1918, США [22]	–	50	300
Современные работы (1980 г. + с 2000-х гг.)			
Goodrick C.L., 1980, США [53]	–	200	650
Azooz O.G. et al., 2001, Великобритания [54]	2,83 (2010)	100	200
Coelho M.S. et al., 2006, Бразилия [55]	3,57 (2011)	50	400
Wilson C.R. et al., 2007, США [56]	4,371 (2008)	250	800
Silva J.V.A. et al., 2008, Бразилия [57]	0,21 (2008)	50	50
Caimari A. et al., 2010, Испания [58]	0,38 (2010)	300	450
Salim E.I., 2010, Египет [59]	1,14 (2013)	100	400
Umeoka E.H. et al., 2011, Бразилия [60]	3,96 (2011)	50	400
Alimba C.G. et al., 2012, Нигерия [61]	0,342 (2012)	100	150
Clemens L.E. et al., 2014, Германия [62]	4,32 (2014)	150	600
Kozma R.H. et al., Бразилия, 2014 [63]	1,268 (2013)	450	600
Patel S.D., 2014, Индия [64]	Нет данных	100	200
Teixeira F.B. et al., 2014, Бразилия [65]	3,234 (2014)	100	150
Santiago H.A. et al., 2015, Бразилия [66]	0,5 (2015/2016)	100	600
Ghoneum M.H. et al., 2015, США – Египет [67]	4,13 (2015)	100	300
Zhang S. et al., 2015, Китай [68]	2,035 (2015)	250	450
Debebe M. et al., 2017, Эфиопия [69]	2,33 (2015)	200	250

Примечание: * Для работ [53, 66, 69] исходные данные представлены в таблицах; для остальных источников – в виде графиков

Попытка объединить данные проанализированных работ по разным временным периодам – 1912–1916 гг.; 1956–1958 гг.; 1983 г. и 2007 гг., к успеху не привела; корреляции значимости не достигли (по Пирсону: $r = -0,473$; $p = 0,527$; по Спирмену: $r = -0,4$; $p = 0,6$).

Для самок исходных данных, как сказано, было меньше, причем отсутствовал важный источник последнего периода (аналогичный работе 2007 г. [39] для самцов). Анализ остальных данных показал, что самки разведения 1912–1915 гг. [16–18], как и самцы, росли медленнее, чем животные, исследованные в остальных трех работах 1916, 1958 и 1983 г. [37, 43, 47]. Однако самки в 1916 г. [47] не отличались по динамике роста от крыс более поздних периодов [37, 43].

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на некоторую тенденцию к акселерации нелинейных белых крыс в течение последнего столетия, твердых доказательств этому феномену получено не было.

Соотношения возраст – масса тела для крыс линии Wistar разных периодов разведения

Нами исследованы данные только для так называемой «традиционной» аутбредной линии Wistar, основанной в 1906 г. в Вистаровском институте (Wistar Institute) в Филадельфии (США) исследователями Хелен Кинг (Helen Dean King) [22] и уже упоминавшимся Генри Дональдсоном [15, 20, 21]. Между тем, согласно базе данных по геномам крыс ('Rat Genome Database' [49]), ныне для одних только линий и сублиний в рамках Wistar находится порядка 300 наименований (аутбредных и инбредных). После основной линии

Таблица 2

Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для самцов «традиционной» линии Wistar*

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Animal Resource Centre [70]	50	400
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [71]	50	350
CLEA Japan Inc. [72]	100	450
Harlan Laboratories [73]	50	400
Hilltop Lab Animals Inc. [74]	50	850
Iffa-Credo; взято из публикации [75]**	100	700
Scanbur [76]	50	450
Питомник ИЦиГ СО РАН [77]	50	400
Питомник «Пушино» [78]	50	300

Примечание: * В исходных материалах фирм 'Animal Resource Centre' [70] и 'Iffa-Credo' [75] данные представлены в таблице или в тексте; в остальных источниках – в виде графиков.

** В работе [75] приведены массы тела на момент поставки из питомника 'Iffa-Credo' крыс различных возрастов (5–78 нед)

наиболее распространены и поставляются многими фирмами сублиния Wistar Hannover, которая поддерживается независимо от исходных Wistar уже более 90 лет [50], а также сублиния Wistar Kyoto, выведенная в 1971 г. от Wistar в качестве нормотензивного контроля к спонтанно гипертензивной линии SHR [35].

Эти две распространенные сублинии нами не рассматриваются.

В табл. 1 и 2 представлены выборки источников (экспериментальные работы и данные из питомников соответственно) для самцов крыс «традиционной» линии Wistar.

Из табл. 1 видно, что соответствующие современные исследования на Wistar, в отличие от первоначального периода, более часто проводятся в развивающихся странах. Но импакт-факторы журналов с подобными публикациями отнюдь не малы, и почти все из них превышают показатели большинства российских изданий по медико-биологическим проблемам. Таким образом, по крайней мере формально наша выборка должна считаться состоящей из адекватных источников.

При обработке данных на «выскакивающие» величины (см. раздел «Материал и методы») целиком выпали показатели для работ Ghoneum M.H. et al., 2015

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*

Реперная масса тела, г	Ранний период – современные работы		Ранний период – питомники	
	<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	0,035	0,037	0,004	0,006
100	0,092	0,104	2×10⁻⁴	0,006
150	0,173	0,194	9×10⁻⁵	0,003
200	2×10⁻⁴	0,008	3×10⁻⁴	0,003
250	2×10⁻⁵	0,006	5×10⁻⁵	0,006
300	4×10⁻⁵	0,019	2×10⁻⁴	0,013

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

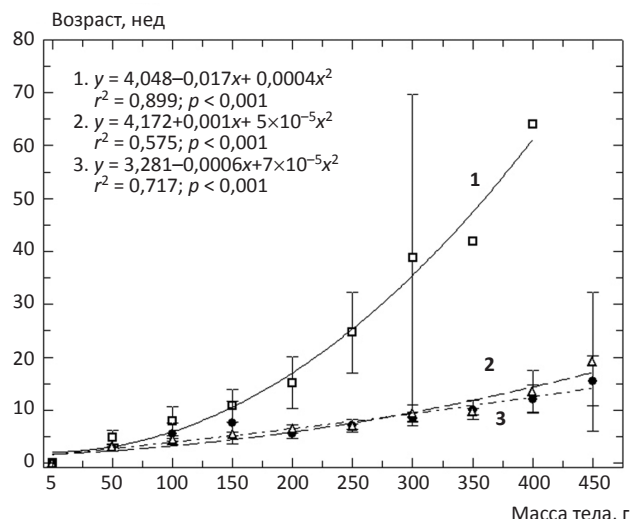


Рис. 2. Зависимость соотношения возраст–масса тела у самцов Wistar «традиционной» линии в разных временных периодах и из разных источников. 1 – Wistar 1906–1932 гг.; 2 – современные экспериментальные работы на Wistar (1980 г. + от 2000 гг.); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих крыс Wistar. По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

[67] и Debebe M. et al., 2017 [69], а также большинство точек из работ Patel S.D., 2014 [64] и Salim E.I., 2010 [59]. При этом прямой зависимости выпадения от величины импакт-фактора журнала не наблюдается (скорее, зависимость обратная).

На рис. 2 отражены объединенные данные для самцов 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 современными нам во много раз медленнее (ср. кривую 1 с кривыми 2 и 3 на рис. 2). Было проведено статистическое сравнение параметров возраста, соответствующих реперным величинам массы (т.е. кратным 50 г; см. раздел «Материал и методы») для трех приведенных на рис. 2 групп. В этом случае уровень вероятности для статистической значимости, в соответствии с поправкой Бонферрони [79], понижается до $p = 0,017 (1 - 0,95^{1/n})$, где *n* – число сравнений [79]). Основные результаты представлены в табл. 3.

Из данных, приведенных в табл. 3, очевидны многие значимые и околосзначимые различия, особенно для относительно зрелого возраста животных с более высокими величинами массы тела. Показатели питом-

ников отличаются от показателей ранних работ более выражено по сравнению с группой современных исследований (аналогичная зависимость обнаружена и для самок; данные не представлены). Фактом остается ускорение прироста массы тела крыс Wistar за последние десятилетия сравнительно с исходными линиями первой трети XX в.

Соотношения возраст – масса тела для крыс линии Long–Evans разных периодов

Хотя, как сказано, все лабораторные крысы являются альбиносами серой дикой крысы [20, 35, 40, 43], тем не менее, некоторые линии имеют полутемную окраску: черную (темную) голову и часть туловища, как бы «капюшон» ('black hooded strains' [23, 35, 42, 49]). Наиболее известная (и первая) такая линия – аутбредная Long–Evans – была выведена в Калифорнии J.A. Long и Н.М. Evans в начале XX в. (в 1910 г. или в 1915 г., точные данные не найдены [23, 35]) путем скрещивания самок Wistar с самцом дикой серой крысы [23, 35, 49, 80].

Относительно происхождения чисто белых крыс и крыс с «капюшоном» полезно привести последние генетические данные. В работе 2012 г. [42] показано, что все 117 изученных в этом исследовании линий альбиносов содержат определяющую альбинизм мутацию в гене тирозиназы (Arg299His, миссенс-мутация), и это указывает на единое происхождение. С другой стороны, вставка ERV (эндогенный ретровирус) в первый интрон гена *Kit* в ассоциированном с hood-фенотипом *H*-локусе, вкуче с определенным длинным концевым повтором, характерны для всех окрашенных линий. Обнаружено, что точно такие же изменения (вставка ретровирусной последовательности и повтор) присутствуют в геноме всех 117 изученных линий крыс-альбиносов. Последнее, как отмечено в [42], «строго указывает», что мутация, вызвавшая альбинизм, исходно возникла в геноме крыс с «капюшоном», т.е., что hood-крысы являются предшественниками. (Но в работе [42] никак не обсуждается факт выведения упомянутой выше hood-линии Long–Evans от белых

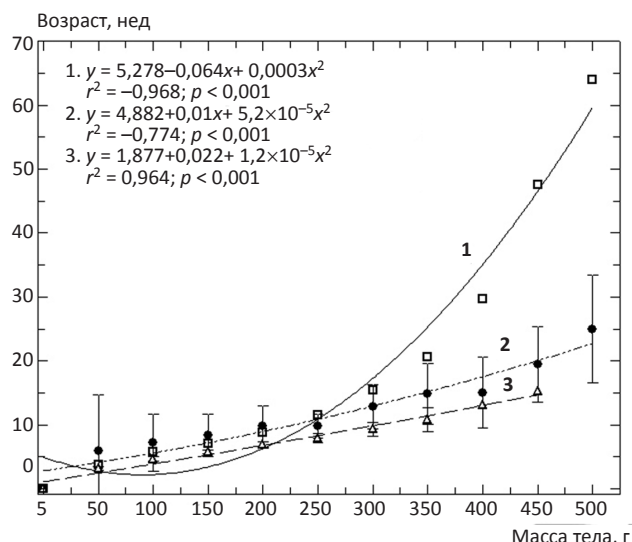


Рис. 3. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов линии Long–Evans в разных временных периодах и из разных источников. 1 – работа Freudenberger С.В., 1932 [23]; 2 – современные экспериментальные работы на крысах Long–Evans (1972–2016); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих крыс Long–Evans. По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

крыс Wistar и дикой серой крысы всего порядка 100 лет назад.)

Поскольку линия Long–Evans выведена немногим позже, чем линия Wistar, то для нее также имеются некоторые данные по динамике роста массы тела в прежние эпохи.

Подборки экспериментальных источников и материалов из фирм и питомников, отражающие динамику роста массы тела самцов Long–Evans, приведены в табл. 4. Подобной информации значительно меньше, чем для линии Wistar.

Для самок нужные кривые были найдены только в двух названных старых исследованиях: 1932 г. [23] и 1972 г. [24] (число питомников, поставляющих самок Long–Evans, ясно, такое же, как и самцов).

В отличие от данных 1932 г. [23], значения из работы Poiley S.M., 1972 [24] никак не выпадали из более

Таблица 4

Экспериментальные источники и материалы из фирм и питомников с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов Long–Evans*

Авторы публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Экспериментальные исследования			
Freudenberger С.В., 1932, США [23]	–	50	500
Poiley S.M., 1972, вероятно США [24] (цит. по [81])	–	50	350
Moran T.H. et al., 1998, США [82]	2,39 (2000)	100	500
Bi S. et al., 2007, США [83]	2,83 (2010)	100	400
Chao P.-T. et al., 2011, США [84]	4,15 (2011)	250	500
Turner K.M., Burne T.H.J., 2014, Австралия [85]	4,17 (2014)	50	300
Kawagoe N. et al., 2016, Япония [86]	3,54 (2015/2016)	150	500
Материалы из фирм и питомников			
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [80]	–	50	350
Envigo [87]	–	50	450
Harlan Laboratories [73]	–	50	350
Janvier Labs [88]	–	50	300

Примечание: * Исходные материалы во всех источниках были представлены в виде графиков

поздних выборок, поэтому экспериментальные данные для самцов за период 1972–2016 гг. мы объединяли. Сравнительные результаты представлены на рис. 3.

Вновь, как и в случае с линией Wistar для 1906–1932 гг. (см. выше рис. 2), видны очень большие отличия для крыс раннего периода: животные росли намного медленнее (ср. рис. 3, кривую 1 с 2 и 3; аналогичные по тенденциям данные были получены и для самок; не приводятся). Из рис. 3 видно, что возраст достижения значений всех реперных масс для животных в питомниках меньше, чем в эксперименте (по *U*-тесту Манна-Уитни почти все отличия возрастов достижения реперных масс были статистически значимы или на самой грани значимости ($p = 0,05$), хотя по *t*-критерию Стьюдента такого и не наблюдалось; данные не представлены). Иными словами, крысы Long–Evans в питомниках растут быстрее, что может объясняться, вероятно, их большей чувствительностью к стрессорным воздействиям по сравнению с линией Wistar (в питомниках изменения окружающей среды на протяжении жизни крыс явно меньше). В этом плане можно отметить активное использование крыс Long–Evans в поведенческих и психологических исследованиях. Так, общепринятой методологией оценки естественной и модифицируемой агрессивности является тест на мурицидность (убийство подсаживаемых мышей), предложенный в 1956 г. Р. Karli из Балтимора, первоначально для пасюков [89]. Поиск в PubMed на ‘muricide’ (узкий и специфичный термин) демонстрирует, что от-

носительный вклад крыс Long–Evans в массив исследований по тесту мурицидности намного больше вклада этой линии в работы на крысах как таковых.

В отечественном справочнике 1983 г. [43] есть сведения, что поддерживающаяся в то время в питомниках СССР hooded-линия Август (т.е. с «капюшоном», как и Long–Evans) также характеризовалась повышенной агрессивностью, стремлением к изоляции, большей чувствительностью к раздражителям и более выраженной пассивно-оборонительной реакцией, чем Wistar.

Акселерация лабораторных крыс по критерию наступления пубертатного периода

Итак, нами установлено, что скорость роста линии Wistar в 1906–1932 гг. значительно, в разы, и статистически значимо отставала от показателя современного нам периода, преимущественно 2000-х гг. (рис. 2). Сходная тенденция обнаружена и для крыс Long–Evans (рис. 3). Однако различия носили не только количественный, но и качественный характер, выражающийся в более быстром наступлении пубертатного периода. Соответствующие данные для лабораторных крыс сведены в табл. 5.

В табл. 5 не вошли два нередко цитируемых в профильных работах [91] исследования, в которых также представлен возраст наступления пубертатного периода у самцов крыс (5,57–6,43 нед [96] и 6–6,43 нед [97]). Но в обеих этих работах использовалась линия

Таблица 5

Возраст наступления половой зрелости для лабораторных крыс в разные временные периоды разведения (самцы и условно самцы)

Источник	Возраст наступления пубертатного периода у самцов, нед	Масса тела наступления пубертатного возраста, полученная путем оцифровки кривой возраст–масса тела из оригинала, г
Donaldson H.H., 1915 [20] (Wistar)	13,05	151
Long J.A., Evans A.M., 1920 [90] (цитировано по [91]) (линия крыс неизвестна)	10,9	Источник недоступен
Slonaker J.R., 1924 [92] (цитировано по [91]) (вероятно Wistar)	11,5	Источник недоступен
Freudenberger C.B., 1932 [23] (Wistar)	6,7 для самок. Перерасчет для самцов – 9,2*	184
Canadian Council on Animal Care in Science, 1984 [94] (лабораторные крысы как таковые)	Оба пола: 7,1–8,6 нед (середина диапазона 7,85). «Открытие влагалища у самок происходит двумя неделями позже» [94]	Данные в оригинале не приведены
Engelbrecht J. T. et al. 2000 [93] (Wistar)	В среднем: самцы: 6,54; самки – 5,16 нед	201,7 (величина из оригинала)
Монография Kohn D.F., Clifford C.B., 2002 [95] (цитировано по [91]) (вероятно, лабораторные крысы как таковые)	6,0	207 (величина, полученная нами на основе объединенной кривой для самцов Wistar**)
Koolhaas J.M., 2010 [35] (лабораторные крысы как таковые, хотя в источнике рассматриваются в основном характеристики Wistar)	Самцы: 5,7–7,1 (середина диапазона 6,4); самки (открытие влагалища): 4–8,6 нед, середина диапазона 6,3 нед)	207 (величина, полученная нами на основе объединенной кривой для самцов Wistar**)

Примечание:

* Исходя из источников [35] и [93], можно сравнить периоды наступления пубертатного возраста у самцов и самок крыс. Согласно [35] (см. последнюю строку здесь в таблице), пубертатный период у самцов в среднем наступает в возрасте 6,4 нед, а открытие влагалища у самок – в среднем на 6,3 нед жизни. Поскольку последний момент, судя по документу [94] (см. пятую строку здесь в таблице), наступает на 2 нед позже половой зрелости, то, следовательно, таковая у самок крыс, по источнику [35], должна наступать на 4,3 нед от рождения. Таким образом, по [35], пубертатный возраст у самцов должен наступать позже, чем у самок, в 6,4 : 4,3 = 1,49 раза. Исходя же из работы [93] (см. здесь в таблице шестую строку), соответствующий коэффициент пересчета составляет 1,27. Для оценки возраста пубертатного периода у самцов Wistar по публикации 1932 г. [23], где представлены данные только для овуляции у самок, нами был использован средний коэффициент пересчета из двух рассмотренных работ [35, 93], который составил 1,38.

** Поскольку параметры кривых роста массы тела в зависимости от возраста самцов «традиционной» линии Wistar не отличались значимо для современных экспериментальных работ, с одной стороны, и для материалов из фирм и питомников, с другой стороны (перечень источников см. выше в табл. 1 и 2; см. также рис. 2), то нами была выведена, после статистической обработки выборок, объединенная, «стандартная» кривая прироста массы тела для современных самцов Wistar как таковых (данные не представлены). Исходя из оцифровки этой объединенной кривой, построенной на основе 25 источников после 2000 г. плюс одной работы 1980 г., нами и была выведена масса тела, соответствующая указанному возрасту наступления пубертатного периода

Sprague–Dawley; животные этой линии отличаются самыми большими размерами (могут достигать массы свыше 1 кг [98]), быстрым ростом и созреванием [99]. Понятно, что включать сведения для подобных крыс в подборку данных по, преимущественно, Wistar, не представлялось целесообразным.

Из табл. 5 следует, что возраст наступления половой зрелости лабораторных крыс-альбиносов значительно снижается на протяжении более чем 100 лет. И, в то же время, масса тела на момент достижения зрелости растет (что наглядно представлено на рис. 4).

Имеется очень сильная, статистически значимая обратная корреляция между годом разведения крыс и возрастом начала пубертатного периода. При расчете по тесту Спирмена: $r = -0,952$; $p = 0,00026$; при расчете по критерию Пирсона: $r = -0,950$; $p = 0,0003$ ($y = 127,72 - 0,061x$). Зарегистрирована также прямая корреляция между массой тела крыс этого возраста и годом их разведения (пять значений; см. табл. 5 и рис. 4): по тесту Спирмена: $r = 0,975$; $p = 0,005$; по критерию Пирсона: $r = 0,927$; $p = 0,023$ ($y = -785,5 + 0,495x$).

Поскольку для работы Freudenberger С.В., 1932 [23] возраст пубертатного периода для самцов был получен нами путем перерасчета значения для самок (см. первое примечание к табл. 5), а для источника [94] имелись данные только для обоих полов вкуче (использованы как «условно самцы»), то были рассчитаны корреляционные зависимости после элиминации из выборки этих двух источников. Высокая значимость обратной корреляции между величиной пубертатного возраста и годом разведения крыс сохранилась: по тесту Спирмена $r = -0,886$; $p = 0,019$, по критерию Пирсона $r = -0,978$; $p = 0,001$. Такая же картина наблюдалась и с зависимостью массы тела на момент достижения возраста полового созревания от года публикации. Удаление из выборки для массы тела значения в 184 г (вновь исследование [23]; см. табл. 5) не привело к снижению силы положительной корреляции, скорее наоборот (по Спирмену: $r = 0,975$; $p = 0,005$; по Пирсону: $r = 0,997$; $p = 0,003$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования доказана акселерация наиболее распространенных и/или наиболее старых линий лабораторных крыс (именно линейных, а не беспородных альбиносов). Динамика роста животных линий Wistar и Long–Evans ныне значительно увеличилась по сравнению с первой третью XX в. (рис. 2 и 3). Сравнительно с показателями более чем столетней давности половая зрелость у самцов Wistar наступает в два с лишним раза меньшем возрасте, а масса животных в этот момент стала в 1,4 раза большей (табл. 5, рис. 4). Более того, очевидна строгая, статистически значимая линейная зависимость между указанными показателями и годом разведения крыс даже в некоей аналоговой шкале, на всем изученном нами временном протяжении, начиная с 1906 г. и заканчивая настоящим периодом (рис. 4).

Полученные данные по акселерации лабораторных крыс (и, шире, экспериментальных животных) вряд ли

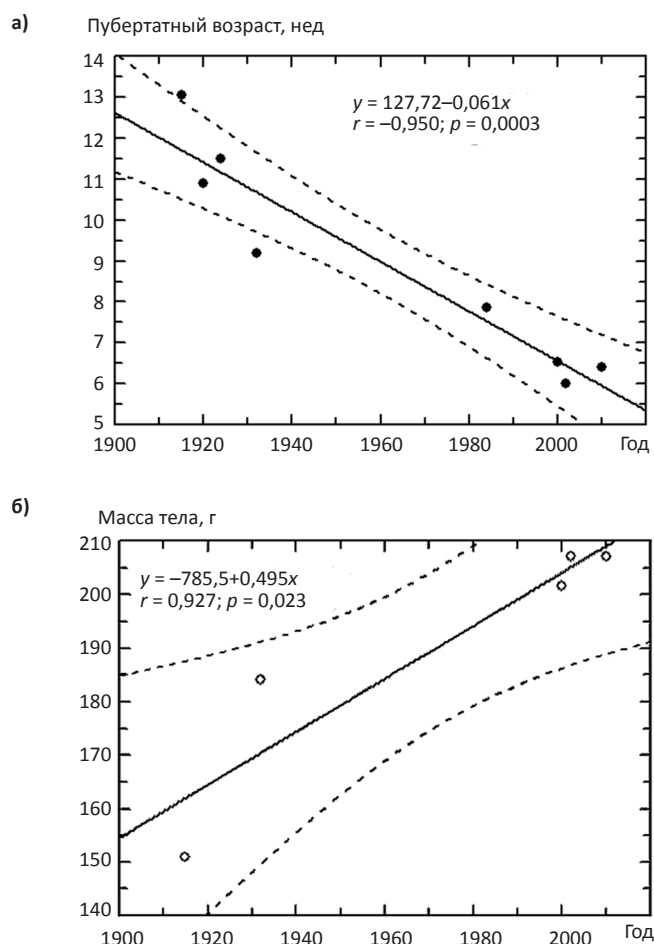


Рис. 4. Зависимость возраста и массы тела на момент наступления пубертатного периода от года разведения линейных крыс (преимущественно Wistar; самцы и условно самцы; подробности в тексте). По оси абсцисс – год; по оси ординат: а – возраст, нед; б – масса тела, г. Пунктир – 95 % CI

являются пионерными; на этот эффект наверняка уже обращали внимание, хотя нам так и не удалось найти никаких подобных источников, ни научных, ни научно-популярных, ни в СМИ (причем на двух языках). Тем не менее, для крыс вряд ли до этого было выполнено соответствующее исследование в подобном масштабе, с использованием оригиналов публикаций более чем столетней давности.

Наша работа, впрочем, имеет определенную неполноту. Как уже отмечалось, использованные источники представлены преимущественно или ранними работами, или материалами после 2000 г. Значительный пласт публикаций, в частности для широко используемой линии Wistar, явно оказался не востребованным, но попытки расширить выборку за счет дополнительного поиска успеха не имели.

Тем не менее, доказательства акселерации, подкрепленные статистически, оказались налицо.

Относить к данному феномену для крыс те же возможные причины, что и для акселерации человека [1–8] (см. «Введение»), как и наоборот, вряд ли правильно. Для человека трудно предположить влияние направленной генетической селекции (евгеника как офици-

альная доктрина осталась все же в первой трети XX в. [100]), а для крыс сомнительны столь значительные последствия, скажем, иного питания, чем 100 лет назад (тем более, что в старых исследованиях компоненты питания перечислены; диета выглядит сбалансированно [20, 22, 23]). Кроме того, в стандартных условиях это питание обычно давалось животным *ad libitum*.

Возможно, налицо эффекты специальной и/или подсознательной селекции. На это указывает, в частности, практически отсутствующая акселерация для относительно современных нам, но беспородных крыс-альбиносов (1950–2007 гг. [37, 39, 43, 48]). Сравнение данных для крыс этого периода с показателями из работ начала XX в. дало противоречивые результаты. Если крысы из цикла работ 1912–1915 гг. [16–18] действительно отставали в росте от животных более современного периода, то крысы из аналогичного по хронологии исследования Stewart C.A., 1916 [47] не имели отличий по соответствующим характеристикам.

Слабый эффект у беспородных животных делает маловероятной гипотезу о влиянии использования в современных вивариях новых антисептических условий и/или лекарственных препаратов.

Выше упоминались данные О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавского (2014 г. [14]), согласно которым путем уменьшения численности помета у белых крыс (линия не указана; вероятно, Wistar, если исходить из другого исследования названных авторов [101]), можно получить акселерацию животных, выражающуюся в увеличении массы тела и гонад, вкупе с более быстрым созреванием последних, причем и для самцов, и для самок [14, 101]. Эти результаты отчасти укладываются в рамки более ранних исследований (которые О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавским [14, 101] не цитируются). Так, согласно работе Englee E.T. et al., 1937 [102], возраст половой зрелости для самок крыс (линия также не указана) значительно зависит от размера помета, из которого они происходят. При размере помета в 2–3 животных средний возраст первого эструса у самок составляет 6,65 нед; при помете в 4–5 крысят – 7,56 нед, а если помет насчитывает 10–11 голов – то 11,1 нед. Хотя эти данные практически не подтвердились, в исследовании Blunn C.T., 1939 [103] для самок крыс линии BC2 не было статистически значимых отличий ни в величинах возраста полового созревания, ни в значениях массы тела при происхождении из пометов почти всех размеров. Только самки из самого большого помета (9–11 голов) имели отдельные отличия от крыс других пометов, причем не от всех.

Тем не менее, предположение о стимуляции акселерации за счет, так сказать, «увеличения жизненного пространства и ресурсов» все же остается, на наш взгляд, приоритетным. Поскольку современные стандарты содержания крыс предусматривают малое число животных в клетке (или вообще индивидуальное) [94, 104], то, возможно, именно этот фактор отличается от условий 50–100-летней давности. Хотя узнать точно, сколько животных содержалось в одной клетке («cage») согласно стандартам 1912–1939 гг., не удалось: в доступных нам первоисточниках этого времени

[16–18, 20–23, 47, 102, 103] подобные данные не были обнаружены.

Отметим здесь, что на беспородных крыс современные стандарты содержания, вероятно, распространяются менее жестко (нет экономического смысла).

В целом, мы не настаиваем на своей гипотезе; возможны и другие объяснения. Следует напомнить, что целью работы было установление феноменологии, а не поиск ее причин.

Подводя итог, можно дать рекомендацию, согласно которой опубликованные даже 30 с небольшим лет назад (см. выше строку 5 в табл. 5) и, тем более, 50 лет назад, физиологические, анатомические, возможно, поведенческие и прочие стандарты и закономерности для линейных крыс, включая, вероятно, и радиочувствительность, следует с осторожностью переносить на современных животных. Хотя крысы в лабораториях, в отличие от человека, и представляются на первый взгляд менее подверженными хроно-изменениям, в действительности это оказалось не так.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koch E.W. Die Akzeleration und Retardation des Wachstums und ihre Beziehungen zum Erreichbaren Hochstalter des Menschen // Dtsch. Gesundheitsw. 1953. Vol. 8. № 49. P. 1492–1501.
2. Волкова В.Г. Акселерация населения. – М.: Изд-во МГУ. 1988. 70 с.
3. Есаков С.А. Возрастная анатомия и физиология (курс лекций) – Ижевск: ГОУВПО «Удмуртский государственный университет». 2010. 196 с.
4. Лазинская О.В. Морфологические особенности развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации // Дис. канд. биол. наук. Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ. Хабаровск. 2016. 205 с. http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat_Lazinskaya.pdf (дата обращения 14.05.2018).
5. Hatton T.J. How have Europeans grown so tall? // Oxf. Econ. Pap. 2014. Vol. 66. № 2. P. 349–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxep/gpt030>.
6. Mills C.A. Temperature influence over human growth and development // Hum. Biol. 1950. Vol. 22. № 1. P. 71–74.
7. Василик П.В. Системный анализ влияния магнитного поля Земли на рост и развитие человека // Кибернетика и вычисл. техника. Вып. 45. – Киев. 1979. С. 12–21.
8. Кузин В.В., Никитюк Б.А. Интегративная биосоциальная антропология. – М.: ФОН. 1996. 220 с.
9. Luckey T.D. Hormesis with Ionizing Radiation. – CRC Press, Boca Raton, FL. 1980. 222 pp.
10. Planel H., Soleilhavoup J.P., Tixador R. et al. Influence on cell proliferation of background Radiation or exposure to very low chronic gamma radiation // Health Phys. 1987. Vol. 52. № 5. P. 571–578.
11. Кузин А.М. Радиационный гормезис. В кн.: Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ. 2004. С. 861–871.
12. Calabrese E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship // EMBO Reports. 2004. Vol. 5 (Special issue). P. S37–S40. DOI: 10.1038/sj.embor.7400222.
13. Рождественский Л. Медико-биологические аспекты действия низких уровней радиации // Бюлл. по атомной энергии. 2004. № 3. P. 43–48.
14. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние акселерации на показатели развития головного мозга крыс // Дальневост. мед. журн. 2014. № 3. С. 83–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-akselratsii-na-pokazateli-razvitiya-golovnogo-mozga-krysa> (дата обращения 14.05.2018).

15. Donaldson H.H. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body // In: Boas Anniversary volume. — N.Y.: G.E. Stechert & Co. 1906. P. 5–26.
16. Jackson C.M., Lowrey L.G. On the relative growth of the component parts (head, trunk, and extremities) and systems (skin, skeleton, musculature and viscera) of the albino rat // *Anat. Record*. 1912. Vol. 6. № 12. P. 449–474. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090061202>.
17. Jackson C.M. Postnatal growth and variability of the body and of the various organs in the albino rat // *Amer. J. Anat.* 1913. Vol. 15. № 1. P. 1–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150102>.
18. Jackson C.M. Changes in the relative weights of the various parts, systems and organs of young albino rats held at constant body weight by underfeeding for various periods // *J. Exper. Zool.* 1915. Vol. 19. № 2. P. 99–156. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400190202>.
19. 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 // *Amer. J. Anat.* 1913. Vol. 15. № 1. P. 87–119. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150104>.
20. Donaldson H.H. 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 pp. <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (дата обращения 14.05.2018).
21. Donaldson H.H. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. American Anatomical Memoir of the Wistar Institute of Anatomy and Biology, #6, Philadelphia. 1924. 469 pp. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.). <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatadateference00dona/ratdatadateference00dona.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
22. King H.D. 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. Vol. 26. № 1. P. 1–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400260102>.
23. Freudenberger C.B. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat // *Amer. J. Anat.* 1932. Vol. 50. № 2. P. 293–350.
24. Pooley S.M. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals // *Lab. Anim. Sci.* 1972. Vol. 22. № 5. P. 758–79.
25. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? // *Proc. Roy. Soc. Med.* 1965. Vol. 58. P. 295–300.
26. 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.
27. Sikov M.R. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid // *Radiat. Res.* 1969. Vol. 38. № 2. P. 449–459. DOI: [10.2307/3572786](https://doi.org/10.2307/3572786).
28. Xie T., Zaidi H. Age-dependent small-animal internal Radiation dosimetry // *Mol. Imaging*. 2013. Vol. 12. № 6. P. 364–75. DOI: [10.2310/7290.2013.00053](https://doi.org/10.2310/7290.2013.00053).
29. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 464 с.
30. 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. P. 25–49.
31. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. 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. P. 5–27. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014.
32. 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 // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
33. Friedenreich C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies // *Epidemiology*. 1993. Vol. 4. № 4. P. 295–302.
34. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9. DOI: [10.1093/ije/28.1.1](https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1).
35. Koolhaas J.M. 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. DOI: [10.1002/9781444318777.ch22](https://doi.org/10.1002/9781444318777.ch22). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary> (дата обращения 14.05.2018).
36. Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. 992 с.
37. Ковалевский К.Л. Лабораторное животноводство. — М.: Медгиз. 1958. 324 с.
38. Pass D., Freeth G. The rat // *Anzcart News*. 1993. Vol. 6. № 4. P. 1–4.
39. 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. Vol. 56. № 3. P. 18–24.
40. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's // *Int. J. Prev. Med.* 2013. Vol. 4. № 6. P. 624–630.
41. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790.
42. Kuramoto T., Nakanishi S., Ochiai M. et al. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. № 8. P. e43059. DOI: [10.1371/journal.pone.0043059](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043059).
43. 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.
44. Smits B.M.G., Guryev V., Zeegers D. et al. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates // *BMC Genomics*. 2005. Vol. 6: P. 170 (10 pp.). DOI: [10.1186/1471-2164-6-170](https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-170).
45. Иванов М.Б., Свицерский О.А., Головки А.И. и соавт. Нарушение физиологических функций при интоксикации норборнаном // *Биомед. журнал Medline ru*. 2004. Т. 5. С. 45–50. <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml> (дата обращения 14.05.2018).
46. 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.
47. Stewart C.A. Growth of the body and the various organs of young albino rats after inanition for various periods // *Biol. Bull.* 1916. Vol. 31. № 1. P. 16–51.
48. Taylor S., Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat // *J. Endocrinol.* 1956. Vol. 13. P. 439–444.
49. Rat Genome Database // Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. <http://rgd.mcw.edu/> (дата обращения 14.05.2018).
50. Okamura T., Suzuki S., Ogawa T. et al. Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of age // *J. Toxicol. Pathol.* 2011. Vol. 24:195–205. DOI: [10.1293/tox.24.195](https://doi.org/10.1293/tox.24.195).
51. Ferry E.L. The rate of growth of the albino rat // *Anat. Rec.* 1913. Vol. 7. № 12. P. 433–41.
52. King H.D. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it // *Anat. Rec.* 1915. Vol. 9. № 3. P. 213–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090090302>.
53. Goodrick C.L. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rat. I. Longevity, body weight and metabolic rate // *Gerontology*. 1980. Vol. 26. № 1. P. 22–33. DOI: [10.1159/000212390](https://doi.org/10.1159/000212390).
54. Azooz O.G., Farthing M.J. G., Savage M.O., Ballinger A.B. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis // *Amer. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp.*

- Physiol. 2001. Vol. 281. № 5. P. R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
55. Coelho M.S., Passadore M.D., Gasparetti A.L. et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 148–155. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
56. Wilson C.R., Tran M.K., Salazar K.L. et al. 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. Vol. 406. № 3. P. 457–67. DOI: 10.1042/BJ20070392.
57. Silva J.V.A., Lins A.M.J.A.A., Amorim J.A.A. et al. Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats // *Int. J. Morphol.* 2008. Vol. 26. № 1. P. 51–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022008000100009>.
58. 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. Vol. 34. № 5. P. 831–839. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
59. Salim E.I. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay // *Oncol. Lett.* 2010. Vol. 1. № 5. P. 913–924. DOI: 10.3892/ol.00000162.
60. Umeoka E.H., Garcia S.B., Antunes-Rodrigues J. et al. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain // *Brain Res.* 2011. Vol. 1381/ P. 141–147.
61. Alimba C.G., Bakare A.A., Aina O.O. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate // *Resources and Environment*. 2012. Vol. 2. № 4. P. 150–163. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
62. Clemens L.E., Jansson E.K., Portal E., Riess O., Nguyen H.P. 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. Vol. 13. № 3. P. 305–321. DOI: 10.1111/gbb.12093.
63. Kozma R.H., Alves E.M., Barbosa-de-Oliveira V.A. et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats // *J. Bras. Pneumol.* 2014. Vol. 40. № 1. P. 46–54. DOI: 10.1590/S1806-37132014000100007.
64. Patel S.D. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats // *J. Lab. Anim. Sci.* 2014. Vol. 1. № 2. <http://www.lasaindia.in/journal.php> (дата обращения 14.05.2018).
65. Teixeira F.B., Da Silva Santana L.N., Bezerra F.R. et al. Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 6. P. e101074. DOI: 10.1371/journal.pone.0101074.
66. Santiago H.A., De Pierro L.R., Reis R.M. et al. Allometric relationships among body mass, MUZZLE-tail length, and tibia length during the growth of Wistar rats // *Acta Cir. Bras.* 2015. Vol. 30. № 11. P. 743–748. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
67. Ghoneum M.H., Badr El-Din N.K., Abdel Fattah S.M. Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protection against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats // *Int. J. Biol. Sci.* 2015. Vol. 11. № 3. P. 295–303. DOI: 10.7150/ijbs.10586.
68. Zhang S., Cheng X., Wang Y. et al. Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015. Vol. 12. № 5. P. 4942–4966. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
69. Debebe M., Afework M., Makonnen E. et al. 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. Vol. 7. P. 337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
70. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125 (дата обращения 14.05.2018)
71. Charles River Research Models and Services (Catalog) // Charles River Laboratories Japan Inc.. 2016. 49 pp. http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (дата обращения 14.05.2018).
72. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html (дата обращения 14.05.2018).
73. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1. 2011. 56 pp.
74. Hilltop Lab. Anim. Inc. <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (дата обращения 14.05.2018).
75. Labat C., Cunha R.S.A., Challande P. et al. Respective contribution of age, mean arterial pressure, and body weight on central arterial distensibility in SHR // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. H1534–H1539. DOI: 10.1152/ajp-heart.00742.2005.
76. Scanbur Improving Life Sciences. Research Models and Services. http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017_SCB_WEB.pdf (дата обращения 14.05.2018).
77. Российский национальный центр генетических ресурсов лабораторных животных на базе вивария ИЦиГ СО РАН. <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (дата обращения 14.05.2018).
78. Питомник лабораторных животных «Пушино». Аутбредные крысы. SD (Sprague Dawley), Wistar. <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (дата обращения 14.05.2018).
79. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // *Экология человека*. 2008. № 3. С. 50–58.
80. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc. 2016. 49 pp. http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (дата обращения 14.05.2018).
81. 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, D.C.: National Academy Press. 1995. P. 11–79. <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (дата обращения 14.05.2018).
82. Moran T.H., Katz L.F., Plata-Salaman C.R., Schwartz G.J. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors // *Amer. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. № 3 Pt 2. P. R618–R625. <https://pdfs.semanticscholar.org/7fdd/d907e5c63990188d6106a015db2bef3316e1.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
83. Bi S., Chen J., Behles R.R. et al. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 1. P. R55–R63. DOI: 10.1152/ajp-regu.00002.2007.
84. 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 // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 300. № 6. P. R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010.
85. Turner K.M., Burne T.H.J. 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. Vol. 9. № 3. P. e93411. DOI: 10.1371/journal.pone.0093411.
86. 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. Vol. 11. № 8. P. e0160177. DOI: 10.1371/journal.pone.0160177.
87. Envigo. Long–Evans rat. [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/) (дата обращения 14.05.2018).
88. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf (дата обращения 14.05.2018).

89. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis // *Behaviour*. 1956. Vol. 10. № 1/2. P. 81–103.
90. Long J.A., Evans A.M. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat // *Anat. Rec.* 1920. Vol. 18:244.
91. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? // *Biomed. Internat.* 2011. Vol. 2. P. 81–89. <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (дата обращения 14.05.2018).
92. Slonaker J.R. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat // *Amer. J. Physiol.* 1924. Vol. 68. P. 294–315.
93. Engelbregt M.J., Houdijk M.E., Popp-Snijders C., Delemarre-van de Waal H.A. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats // *Pediatr. Res.* 2000. Vol. 48. № 6. P. 803–7. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
94. Laboratory rats // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Vol. 2. 1984. <https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
95. Kohn D.F., Clifford C.B. Biology and diseases of rats // In: *Laboratory animal medicine*. 2nd. Ed. by J.G. Fox, L.C. Anderson, F.M. Loew, F.W. Quimby. – New York: Academic Press. 2002. P. 121–165.
96. Korenbrot C.C., Huhtaniemi I.T., Weiner R.I. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat // *Biol. Reprod.* 1977. Vol. 17. № 2. P. 298–303. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298>.
97. Chappel S.C., Ramaley J.A. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat // *Biol. Reprod.* 1985. Vol. 32. № 3. P. 567–573.
98. Martin B., Ji S., Maudsley S., Mattson M.P. 'Control' laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. № 14. P. 6127–6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
99. *The Laboratory Rat*. Second edition. Ed. by M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2006. 912 pp.
100. Юдин Т.И. (профессор Казанского университета). Евгеника. – М.: Издание М. и С. Сабашниковых. 1928. 288 с.
101. Рыжавский Б.Я., Ткач О.В. Развитие головного мозга крыс при акселерации: морфологические особенности и закономерности // *Дальневост. мед. журн.* 2016. № 2. P. 84–88. <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-golovnogo-mozga-kryis-pri-akseleratsii-morfologicheskie-osobennosti-i-zakonomernosti> (дата обращения 14.05.2018).
102. Engle E.T., Grafts R.C., Zeithaml C.E. First estrus in rats in relation to age, weight, and length // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937. Vol. 37. P. 427–432.
103. Blunn C.T. The age of rats at sexual maturity as determined by their genetic constitution // *Anat. Rec.* 1939. Vol. 74. № 2. P. 199–213. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090740209>.
104. ARRPP Guideline 20: Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions. Animal Research Review Panel, Sydney. 2007. 74 p. https://www.animaethics.org.au/_data/assets/pdf_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf (дата обращения 14.05.2018).

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Андрианова И.Е., Лукьянова С.Н., Лягинская А.М., Мальцев В.Н., Ильин Л.А., Самойлов А.С., Уйба В.В. Акселерация лабораторных крыс: синтетическое исследование данных за столетие в аспекте возможной связи с радиочувствительностью // *Мед радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. №4. С. 5–20.

DOI: 10.12737/article_5c0b88579b10a6.86596118

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 6. P. 5–20

Radiation Biology

DOI: 10.12737/article_5c0b88579b10a6.86596118

Acceleration of Laboratory Rats: Synthetic Study of Data for the Century in the Aspect of Possible Relationship with Radiosensitivity

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, E.S. Zubenkova¹, A.A. Wainson², I.E. Andrianova¹, S.N. Luk'yanova¹, A.M. Lyaginskaya¹, V.N. Mal'tsev¹, L.A. Ilyin¹, A.S. Samoylov¹, V.V. Uiba¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru;
2. N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

A.N. Koterov – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; A.A. Wainson – Head of Group, Dr. Sci. Biol., Prof.; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; S.N. Luk'yanova – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; A.M. Lyaginskaya – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; L.A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; V.V. Uiba – Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

Purpose: A synthetic study of published data on the growth and development of laboratory rats (albino random-bred, Wistar and Long-Evans) depending on the period of their breeding since 1906 was carried out.

Material and methods: Data for the dynamics of growth and age periods of rats were used for calculations and general analysis.

Results: Acceleration in terms of age–weight indices for strain animals was found: in conditions of complete diets *ad libitum* the contemporary rats grew several times faster than the bred ones of 1906–1932. For random-bred rats only the tendency to acceleration was obtained. For more than a century, the Wistar males showed an inverse linear correlation between the breeding year and the age (in weeks) at the of the onset of puberty period (according to the Spearman test: $r = -0.952$; $p = 0.00026$; Pearson's criterion: $r = -0.950$, $p = 0.0003$). There was also a direct correlation between the body mass of rats at the time of puberty onset and the year of their breeding (according to the Spearman test: $r = 0.975$; $p = 0.005$; Pearson criterion: $r = 0.927$; $p = 0.023$). The possible reasons for the acceleration of laboratory growth of rats, which are unlikely to be analogous to the factors presumably causing the known 'growth acceleration' in humans (changes in natural and artificial lighting, the effect of heterosis, improvement of socio-hygienic conditions, the growth of information flow, warming of the climate, change in the geomagnetic or radiation background, etc.) were discussed. Apparently, in addition to the probability of special and/or subconscious selection during century, the stimulation of rat acceleration may be explained by the 'increase in living space and resources' due to improved standards for keeping animals in the modern period

(fewer animals in the cage or even an individual cage). In random-bred animals such standards can be apply for economic reasons to a lesser extent.

Conclusions: It is concluded that the physiological, anatomical, possibly behavioral and other standards and patterns for strain rats, including, possibly, its radiosensitivity, published even 30 years ago, and especially more than 50 years ago, should be cautiously transferred to the animals grown under present-day conditions.

Key words: *random-bred and strain rats, Wistar, Long–Evans, acceleration of growth, pubertal period, body weight, radiosensitivity*

REFERENCE

- Koch EW. Die Akzeleration und Retardation des Wachstums und ihre Beziehungen zum Erreichbaren Hochalter des Menschen. Dtsch Gesundheitsw. 1953;8(49):1492–501.
- Volkova VG. Acceleration of the population. – Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1988. 70 p. Russian.
- Esakov SA. Age anatomy and physiology (course of lectures) – Izhevsk: VPU 'Udmurt State University', 2010. 196 p. Russian.
- Lazinskaya OV. Morphological features of development of the cerebral cortex of rats during experimental acceleration. Dissertation PhD. (Candidate of Biological Sciences). Khabarovsk, 2016. 205 p. http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat_Lazinskaya.pdf (address data 14.05.2018). Russian.
- Hatton TJ. How have Europeans grown so tall? Oxf Econ Pap. 2014;66(2):349–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/oep/gpt030>.
- Mills CA. Temperature influence over human growth and development. Hum Biol. 1950;22(1):71–4.
- Vasilik PV. System analysis of the influence of the Earth's magnetic field on human growth and development. Cybernetics and Computer Technology. 1979. Issue. 45. P. 12–21. Russian.
- Kuzin VV, Nikityuk BA. Integrative biosocial anthropology. – Moscow: PHON, 1996. 220 p. Russian.
- Luckey TD. Hormesis with Ionizing Radiation. – CRC Press, Boca Raton, FL, 1980. 222 p.
- Planel H, Soleilhavoup JP, Tixador R, Center A, Croute F, Caratero C, Gaubin Y. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low chronic gamma radiation. Health Phys. 1987;52(5):571–8.
- Kuzin AM. Radiation Hormesis // In: 'Radiation Medicine'. Ed. by L.A. Ilyin. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT. 2004. P. 861–871. Russian.
- Calabrese EJ. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship. EMBO Reports. 2004;5(Special issue):S37–S40. DOI: 10.1038/sj.embor.7400222.
- Rozhdstvensky L. Medical-biological aspects of low levels radiation effects. The Bulletin on Atomic Energy (Moscow). 2004(3):43–48. Russian.
- Tkach OV, Ryzhavsii BYa. Acceleration effect on rats brain development. Far Eastern Medical Journal (Khabarovsk). 2014. № 3. P. 83–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-akseleratsiina-pokazatelyi-razvitiya-golovnogo-mozga-krysa> (address data 14.05.2018). (In Russian. English Abstract.)
- Donaldson HH. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body // In: Boas Anniversary volume. N.Y.: G.E. Stechert & Co, 1906. P. 5–26.
- Jackson CM, Lowrey LG. On the relative growth of the component parts (head, trunk, and extremities) and systems (skin, skeleton, musculature and viscera) of the albino rat. Anat Record. 1912;6(12):449–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090061202>.
- Jackson CM. Postnatal growth and variability of the body and of the various organs in the albino rat. Amer J Anat. 1913;15(1):1–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150102>.
- Jackson CM. Changes in the relative weights of the various parts, systems and organs of young albino rats held at constant body weight by underfeeding for various periods. J Exper Zool. 1915;19(2):99–156. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400190202>.
- 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: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150104>.
- 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. <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (дата обращения 14.05.2018).
- 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.). <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatareference00dona/ratdatareference00dona.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400260102>.
- 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.
- Pooley SM. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals. Lab Anim Sci. 1972;22(5):758–79.
- Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58:295–300.
- Hine GJ, Brownell GL. (eds) Radiation dosimetry. – New York: Academic Press. 1956. (Translated in Russian ed. by N.G. Gusev, KA. Truhanov. – Moscow, Izdatelstvo Inostrannaya Literatura, 1958. 760 p.)
- Sikov MR. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid. Radiat Res. 1969;38(2):449–59. DOI: 10.2307/3572786.
- Xie T, Zaidi H. Age-dependent small-animal internal radiation dosimetry. Mol Imaging. 2013;12(6):364–75. DOI: 10.2310/7290.2013.00053.
- Vlasov VV. Epidemiology. Second Edition, rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. Russian.
- 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. Medical Radiology and Radiation Safety. 2016;61(6):25–49. (In Russian. English abstract.)
- Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP. The relationship between the age of the most used laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and age of human: actuality for the age radiosensitivity problem and the analysis of published. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):5–27. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014. (In Russian. English abstract.)
- Ushenkova LN, Koterov AN, Biryukov AP. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma. Radiation biology. Radioecology. 2015;55(4):355–88. (In Russian. English abstract. PubMed.)
- Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. Epidemiology. 1993;4(4):295–302.
- 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. DOI: 10.1093/ije/28.1.1.
- 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. DOI: 10.1002/9781444318777.ch22. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary> (дата обращения 14.05.2018).

36. Radiation Medicine. Ed. by L.A. Ilyin. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT. 2004. 992 p. Russian.
37. Kovalevsky KL. Laboratory Animal Husbandry. – Moscow: Medgiz, 1958. 324 p. Russian.
38. Pass D, Freeth G. The rat. *Anzccart News*. 1993;6(4):1–4.
39. 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.
40. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–30.
41. Kokunin VA. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukrainian Journal of Biochemistry*. 1975;47(6):776–91. Russian.
42. Kuramoto T, Nakanishi S, Ochiai M, 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.
43. 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. Russian.
44. Smits BMG, Guryev V, Zeegers D, Wedekind D, Hedrich H.J, Cuppen E. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates. *BMC Genomics*. 2005;6:170 (10 p.). DOI: 10.1186/1471-2164-6-170.
45. Ivanov MB, Svidersky OA, Golovko AI, Shilov YuV, Nosov AV, Sidorov SP. The disturbance of physiological functions with norbornene intoxication. *Biomedical Journal Medline ru*. 2004;5:45–50. <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml> (address data 14.05.2018). Russian.
46. Karlina MV, Pozharitskaya ON, Ivanova SA. Pharmacokinetics of circuminoids contained in Arthroflex preparation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007;41(10):513–15. (In Russian. English abstract.)
47. 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.
48. Taylor S, Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat. *J Endocrinol*. 1956;13:439–44.
49. Rat Genome Database. Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. <http://rgd.mcw.edu/> (дата обращения 14.05.2018).
50. Okamura T, Suzuki S, Ogawa T, Junichi Kobayashi I, Kusuoka O, Hatayama K. et al. Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of Age. *J Toxicol Pathol*. 2011;24:195–205. DOI: 10.1293/tox.24.195.
51. Ferry EL. The rate of growth of the albino rat. *Anat Rec*. 1913;7(12):433–41.
52. King HD. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it. *Anat Rec*. 1915;9(3):213–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090090302>.
53. 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.
54. 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(5):R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
55. Coelho MS, Passadore MD, Gasparetti AL, Bibancos T, Prada PO, Furukawa LL, et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(2):148–55. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
56. Wilson CR, Tran MK, Salazar KL, et al. 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):457–67. DOI: 10.1042/BJ20070392.
57. Silva JVA, Lins AMJAA, Amorim JAA, Pinto CF, Deiro TB, Oliveira JRM, et al. Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats. *Int J Morphol*. 2008;26(1):51–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022008000100009>.
58. 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):831–9. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
59. 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;1(5):913–24. DOI: 10.3892/ol.00000162.
60. Umeoka E.H, Garcia S.B, Antunes-Rodrigues J, Elisa L.L.K, Garsia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res*. 2011;1381:141–7.
61. Alimba CG, Bakare AA, Aina OO. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate. *Resources and Environment*. 2012;2(4):150–63. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
62. 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):305–21. DOI: 10.1111/gbb.12093.
63. Kozma RH, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Lopes FD, Guardia RC, Buzo H.V. et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):46–54. DOI: 10.1590/S1806-37132014000100007.
64. Patel SD. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats. *J Lab Anim Sci*. 2014;1(2). <http://www.lasaindia.in/journal.php> (дата обращения 14.05.2018).
65. Teixeira FB, Da Silva Santana LN, Bezerra FR, Bezerra FR, De Carvalho S, Fontes-Junior EA, et al. 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.
66. Santiago HA, De Pierro LR, Reis RM, Caluz AGRE, 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):743–8. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
67. Ghoneum MH, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM. 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.
68. Zhang S, Cheng X, Wang Y, Fan J, Li R, Zhou S. et al. Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(5):4942–66. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
69. Debebe M, Afework M, Makonnen E, Debella 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;7:337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
70. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125 (дата обращения 14.05.2018.)
71. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc, 2016. 49 p. http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (дата обращения 14.05.2018).
72. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html (дата обращения 14.05.2018).
73. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1, 2011. 56 p.
74. Hilltop Lab Anim Inc. <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (дата обращения 14.05.2018).
75. 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/ajpheart.00742.2005.

76. Scanbur Improving Life Sciences. Research Models and Services. http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017_SCB_WEB.pdf (дата обращения 14.05.2018).
77. 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. <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (address data 14.05.2018). Russian.
78. Nursery of laboratory animals 'Puschino'. Outbred rats: SD (Sprague Dawley), Wistar. <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (address data 14.05.2018). Russian.
79. Grjibovsky AM. Analysis of three and more independent group of quantitative data. *Human Ecology*. 2008(3):50–8. Russian.
80. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc, 2016. 49 p. http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf (дата обращения 14.05.2018).
81. 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, D.C.: National Academy Press. 1995. P. 11–79. <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (дата обращения 14.05.2018).
82. 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. <https://pdfs.semanticscholar.org/7fdd/d907e5c63990188d6106a015db2bef3316e1.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
83. 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.
84. Chao P-T, Terrillion CE, Moran TH, 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;300(6):R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010.
85. 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.
86. 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.
87. Envigo. Long-Evans rat. [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/) (дата обращения 14.05.2018).
88. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf (дата обращения 14.05.2018).
89. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis // *Behaviour*. 1956;10(1/2):81–103.
90. 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.
91. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? *Biomedicine International*. 2011;2:81–9. <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (дата обращения 14.05.2018).
92. Slonaker JR. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat. *Am J Physiol*. 1924;68:294–315.
93. 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):803–7. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
94. Laboratory rats // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. <https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
95. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats // In: 'Laboratory animal medicine'. 2nd. Ed. by J.G. Fox, L.C. Anderson, F.M. Loew, F.W. Quimby. – New York: Academic Press, 2002. P. 121–165.
96. 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. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298>.
97. 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):567–73.
98. 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):6127–33. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
99. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2006. 912 p.
100. Yudin TI. (Professor of Kazan University). *Eugenics*. – Moscow: Publishing of M. and S. Sabashnikov, 1928. 288 p.
101. Ryzhavskii BYa, Tkach OV. The development of the brain of rats under acceleration: morphological features and patterns. *Far Eastern Medical Journal (Khabarovsk)*. 2014(3):83–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-golovnogo-mozga-krysa-pri-akseleratsii-morfologicheskie-osobennosti-i-zakonomernosti> (address data 14.05.2018). (In Russian. English Abstract.)
102. Engle ET, Grafts RC, Zeithaml CE. First estrus in rats in relation to age, weight, and length. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1937;37:427–32.
103. Blunn CT. The age of rats at sexual maturity as determined by their genetic constitution. *Anat Rec*. 1939;74(2):199–213. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090740209>.
104. ARRP Guideline 20: Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions. Animal Research Review Panel, Sydney. 2007. 74 p. https://www.animaletics.org.au/_data/assets/pdf_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf (Дата обращения 14.05.2018).

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Andrianova IE, Lukyanova SN, Lyaginskaya AM, Maltsev VN, Ilyin LA, Samoylov AS, Uiba VV. Acceleration of laboratory rats: synthetic study of data for the century in the aspect of possible relationship with radiosensitivity. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(4):5–20. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c0b88579b10a6.86596118