

ВОЛГОГРАДСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. 2024. Т. 21, № 2. С. 31–36.

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.099-0,53;616-0.36.1

Ю. И. Великородная¹✉, **О. Н. Новикова**¹, **В. А. Антонов**¹, **Е. Д. Бажанова**²,
В. Н. Зорина², **Д. Ю. Гуров**³, **Р. П. Самусев**³, **В. С. Замараев**³

¹ Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии, Волгоград, Россия

² Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова, Санкт-Петербург, Россия

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

✉ velikorodnaya@rihtop.ru

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА НА ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. Цель исследования – оценка половых особенностей метаболических изменений в организме лабораторных животных при спонтанном восстановлении после однократного воздействия панкреотоксиканта – аллоксана. Токсическое повреждение ПЖ у опытных животных моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения аллоксана, приготовленного *ex tempore*, в дозе 150 мг/кг после 18 часовой голодовки. У животных контрольной и опытных групп через 1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток после введения панкреотоксиканта в плазме крови определяли содержание альбуминов, глюкозы, триглицеридов, молочной и пировиноградной кислоты, активность карбоксилэстеразы, а также показатели антиоксидантного статуса (малоновый диальдегид и каталаза в эритроцитах, оксидазная активность церулоплазмينا в плазме крови). При экспериментальном аллоксан-индуцированном повреждении поджелудочной железы у лабораторных крыс обоего пола обнаружены определенные гендерные различия в изменении ряда биохимических параметров и показателей антиоксидантной системы. Анализ результатов исследования показал, что самки отличались большей чувствительностью к воздействию панкреотоксиканта, а нормализация исследуемых параметров при спонтанном восстановлении у них протекала медленнее, чем у самцов. При этом основное негативное воздействие аллоксана на организм самок отмечали на 7-е сутки после его введения. Выявленные половые различия следует учитывать при планировании экспериментальных работ и интерпретации их результатов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, модель острого панкреатита, половые различия, аллоксан, метаболические изменения, окислительный стресс

VOLGOGRAD SCIENTIFIC AND MEDICAL JOURNAL. 2024. VOL. 21, NO. 2. P. 31–36.

ORIGINAL ARTICLE

Yu. I. Velikorodnaya¹✉, **O. N. Novikova**¹, **V. A. Antonov**¹, **E. D. Bazhanova**²,
V. N. Zorina², **D. Yu. Gurov**³, **R. P. Samusev**³, **V. S. Zamaraev**³

¹ Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology, Volgograd, Russia

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, St. Petersburg, Russia

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ velikorodnaya@rihtop.ru

SEX DEPENDENT OF METABOLIC CHANGES AT LABORATORY ANIMALS WITH ACUTE CHEMICALLY INDUCED DAMAGE OF THE PANCREAS

Abstract. The aim of the study was to evaluate sex-specific metabolic changes at the laboratory animals during spontaneous recovery after a single exposure to the pancreatotoxicant – alloxan. Toxic damage of pancreas was induced by a single intraperitoneal injection of alloxan (150 mg/kg) after 18 hours of starvation. In animals of control and experimental groups 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after the administration of pancreatotoxicant, the content of albumin, glucose, triglycerides, lactic and pyruvic acids, carboxylesterase activity, as well as the indicators of antioxidant status (malonic dialdehyde and catalase in erythrocytes, oxidase activity of ceruloplasmin) were determined in blood plasma. In experimental alloxan-induced damage of the pancreas in laboratory rats of both sexes, certain gender differences in changes in a number of biochemical parameters and antioxidant system parameters were found. The analysis of the results of the study showed that females were more sensitive to the effect of pancreatotoxicant, and normalization of the studied

parameters during spontaneous recovery was slower in them than in males. The main negative effect of alloxan on the organism of females was observed on the 7th day after administration. The revealed sex differences should be taken into account when planning experimental works and explaining their results.

Keywords: *pancreas, acute pancreatitis model, sex differences, alloxan, metabolic changes, oxidative stress*

Острый панкреатит является самым распространенным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ), при этом зависимость особенностей его патогенеза от пола остается предметом изучения и дискуссии. Считается, что частота заболеваемости у мужчин и женщин существенно не различается, однако среди мужчин значительно выше смертность, чаще развивается рецидивирующий острый панкреатит и в два раза чаще формируется хронический панкреатит [1, 2]. Согласно данным научной литературы, различия в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта могут быть обусловлены влиянием половых гормонов, а также с генетическими вариациями, связанными с полом [2]. Описан половой диморфизм не только в общей анатомии поджелудочной железы, но и в структуре, а также в функциях островковых клеток [3].

Известно достаточное количество панкреотоксикантов химической природы, избирательно повреждающих как экзокринную часть поджелудочной железы, так и ее эндокринный компонент.

К числу таких веществ относят: этанол, азасерин, диметилбензо[а]антрацен, этионин, 4-гидроксиаминохинолин-1-оксид, бета-окисленные производные дипропилнитрозамина, олеиновую кислоту, стрептозотоцин, аллоксан. В частности, аллоксан (аналог глюкозы) накапливается преимущественно в β -клетках ПЖ, вызывая их гибель [5]. Однако нормализация метаболитов в крови и спонтанная регенерация ПЖ у лабораторных животных происходит в течение нескольких недель после введения аллоксана [6]. При этом воздействие аллоксана на про/антиоксидантную систему и гомеостаз кальция позволяет рассматривать его не только как диабетогенное соединение, но и как модельный панкреатоксикант для химически индуцированного повреждения ПЖ в эксперименте [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка гендерных особенностей метаболических изменений в организме лабораторных животных при спонтанном восстановлении после однократного воздействия панкреотоксиканта – аллоксана.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовано 160 белых беспородных крыс (80 крыс-самцов и столько же крыс-самок). Возраст животных составлял 3–4 месяца, масса тела находилась в пределах 240–260 г. Содержание, уход, манипуляции с животными и их эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Дизайн эксперимента был одобрен локальной этической комиссией при ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА, Волгоград, Россия, протокол № 1 от 8 июня 2023 года.

Для моделирования токсического повреждения ПЖ опытным животным после 18-часовой голодовки однократно вводили внутривентриально аллоксан, приготовленный *ex tempore*, в дозе 150 мг/кг. Контрольным крысам вводили однократно внутривентриально 1 мл физиологического раствора. Животных контрольной и опытных групп (по 6 особей в группе) выводили из эксперимента через 1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток после введения панкреотоксиканта.

В целях выявления метаболических нарушений исследовали содержание альбуминов, глюкозы, триглицеридов (ТГ) в плазме крови с использованием наборов «Вектор-Бест», «Olvex Diagnosticum» (Россия) и планшетного фотометра SYNERGY HTX (BioTek, США). Активность карбоксилэстеразы (КЭ), как детоксицирующего фермента, оценивали по изменению абсорбции α -нафтилацетата в качестве субстрата при длине волны 322 нм [6]. Содержание молочной (МК) и пировиноградной кислоты (ПВК) определяли спектрофотометрическим методом [7, 8]. Антиоксидантный статус оценивали по содержанию в эритроцитах малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы, а также оксидазной активности церулоплазмина (ЦП) в плазме крови [8].

Статистический анализ проводился с применением программных пакетов Excel 2012 (Microsoft, США) и Statistica 13.0 (TIBCO, США). Рассчитывались параметры среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Так как экспериментальные группы представляли собой небольшие выборки жи-

вотных, то сравнения между контрольной и опытными группами проводили с помощью непараметрического метода анализа с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости (*p*) для достоверных различий между группами принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление биохимических параметров в контрольных и опытных группах самцов и самок после острого химически индуцированного повреждения ПЖ с использованием аллоксана показало, что через 1 сутки только у крыс женского пола достоверно повышалось содержание ПВК, что приводило к снижению «гипоксического» индекса (отношение МК/ПВК) (табл.). При этом содержание глюкозы в крови в первые сутки после воздействия аллоксана возрастало как у самцов, так и у самок, однако отличие данного показателя от контроля у самок не достигало уровня статистической значимости. Также необходимо отметить, что в крови экспериментальных животных обоего пола отмечалась тенденция к накоплению продукта перекисного окисления липидов мембран эритроцитов – МДА, что являлось косвенным признаком развития оксидатив-

ного стресса, индуцируемого аллоксаном [8]. Полученные данные подтверждают результаты проведенного ранее исследования на мышах с генетически нарушенной аутофагией: хронический панкреатит после острого воздействия у самок развивался реже, было менее выражено накопление активных форм кислорода (АФК), лучше сохранялись экзокринная и эндокринная ткань поджелудочной железы. Авторы исследования предположили, что на детоксикацию АФК и способность тканей к восстановлению после повреждения влияет активность рецепторов андрогенов и эстрогенов. В то же время другие исследователи не выявили половых различий на моделях церулин-индуцированного, а также L-аргинин-индуцированного хронического панкреатита у мышей [1]. На 3-и сутки у крыс-самцов, после введения аллоксана, регистрировали повышение уровня глюкозы в крови на 167 % относительно контроля, у самок данный показатель также был повышен, но различия были недостоверны. В этот период наблюдения отмечали разнонаправленные изменения активности каталазы в эритроцитах: если у самцов этот показатель был незначительно снижен (на 5%), то у самок, наоборот, активность фермента относительно контроля возрастала на 10 % (см. табл.).

Динамика изменений биохимических параметров у подопытных животных обоего пола после однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 150 мг/кг ($M \pm SD$)

Исследуемый параметр	Самцы		Самки	
	контроль	опыт, аллоксан 150 мг/кг	контроль	опыт, аллоксан 150 мг/кг
1	2	3	4	5
1-е сутки				
МК, мкМоль/мл	13,18 ± 2,51	14,96 ± 3,11	20,31 ± 2,14	21,27 ± 1,33
ПВК, мкМоль/мл	0,55 ± 0,1	0,66 ± 0,13	0,18 ± 0,06	0,35 ± 0,07*
МК/ПВК, усл. ед.	1,38 ± 0,11	1,35 ± 0,05	2,07 ± 0,23	1,79 ± 0,11*
КЭ, мЕд/мл	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,02
ЦП, мЕд/мл	180,78 ± 56,22	172,05 ± 21,58	78,60 ± 17,54	83,84 ± 3,31
ТГ, мМоль/мл	1,21 ± 0,19	1,03 ± 0,39	0,68 ± 0,15	0,82 ± 0,24
Альбумины, мг/мл	32,47 ± 3,60	33,42 ± 2,28	24,46 ± 3,67	26,53 ± 0,67
Глюкоза, мкМоль/мл	8,34 ± 1,98	16,66 ± 9,62*	7,06 ± 1,27	9,66 ± 0,94
МДА в ЭР, мкМ/мл	0,88 ± 0,43	1,31 ± 0,49	1,93 ± 0,56	2,16 ± 0,75
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	27,61 ± 1,89	29,75 ± 1,37	30,26 ± 1,45	31,27 ± 0,80
3-и сутки				
МК, мкМоль/мл	21,33 ± 2,03	19,93 ± 2,64	22,99 ± 1,51	21,44 ± 1,10
ПВК, мкМоль/мл	0,49 ± 0,14	0,43 ± 0,09	0,27 ± 0,04	0,31 ± 0,08
МК/ПВК, усл. ед.	1,65 ± 0,10	1,66 ± 0,05	1,93 ± 0,07	1,84 ± 0,10
КЭ, мЕд/мл	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,24 ± 0,04	0,22 ± 0,02
ЦП, мЕд/мл	286,45 ± 35,33	261,13 ± 17,35	79,47 ± 13,83	93,45 ± 8,39
ТГ, мМоль/мл	1,40 ± 0,59	1,20 ± 1,70	0,92 ± 0,33	1,22 ± 0,14
Альбумины, мг/мл	32,65 ± 2,84	30,95 ± 2,00	28,41 ± 1,74	28,28 ± 1,23
Глюкоза, мкМоль/мл	8,45 ± 1,66	22,62 ± 11,53*	8,34 ± 0,94	13,70 ± 6,78
МДА в ЭР, мкМ/мл	1,66 ± 0,15	1,50 ± 0,25	2,19 ± 0,13	1,98 ± 0,23
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	32,94 ± 1,08	31,39 ± 0,77*	26,60 ± 1,31	29,32 ± 0,86*
7-е сутки				
МК, мкМоль/мл	19,36 ± 5,17	19,76 ± 3,52	18,39 ± 1,06	17,52 ± 0,88

Окончание табл.

1	2	3	4	5
ПВК, мкМоль/мл	0,67 ± 0,30	0,59 ± 0,20	0,31 ± 0,10	0,21 ± 0,06
МК/ПВК, усл. ед.	1,50 ± 0,17	1,51 ± 0,08	1,79 ± 0,16	1,93 ± 0,14
КЭ, мЕд/мл	0,19 ± 0,03	0,31 ± 0,03*	0,23 ± 0,03	0,26 ± 0,04
ЦП, мЕд/мл	421,82 ± 53,00	220,08 ± 24,13*	230,56 ± 16,24	268,99 ± 20,34*
ТГ, мМоль/мл	0,52 ± 0,19	0,55 ± 0,18	1,20 ± 0,26	0,72 ± 0,21*
Альбумины, мг/мл	37,21 ± 3,24	35,82 ± 1,67	31,60 ± 0,85	28,13 ± 1,45*
Глюкоза, мкМоль/мл	8,27 ± 1,75	30,57 ± 13,46*	7,78 ± 2,23	19,60 ± 8,31*
МДА в ЭР, мкМ/мл	1,39 ± 0,06	1,30 ± 0,16	1,28 ± 0,11	2,32 ± 0,24*
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	22,14 ± 0,95	22,20 ± 0,84	30,82 ± 4,64	32,70 ± 0,70
14-е сутки				
МК, мкМоль/мл	21,90 ± 5,81	19,55 ± 2,03	14,81 ± 1,14	14,34 ± 0,53
ПВК, мкМоль/мл	0,79 ± 0,37	0,61 ± 0,12	0,51 ± 0,09	0,47 ± 0,04
МК/ПВК, усл. ед.	1,47 ± 0,11	1,51 ± 0,06	1,46 ± 0,07	1,48 ± 0,03
КЭ, мЕд/мл	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,14 ± 0,04	0,26 ± 0,03*
ЦП, мЕд/мл	282,09 ± 12,14	266,37 ± 60,33	303,92 ± 63,57	331,87 ± 47,41
ТГ, мМоль/мл	0,95 ± 0,22	0,67 ± 0,13	1,15 ± 0,34	0,97 ± 0,37
Альбумины, мг/мл	30,13 ± 0,96	34,40 ± 3,93	31,66 ± 1,58	30,84 ± 0,64
Глюкоза, мкМоль/мл	7,20 ± 2,11	8,03 ± 2,03	7,43 ± 0,50	27,11 ± 11,31*
МДА в ЭР, мкМ/мл	1,97 ± 0,44	1,68 ± 0,14	2,47 ± 0,27	2,45 ± 0,40
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	24,10 ± 2,18	27,83 ± 0,90*	30,75 ± 1,65	32,92 ± 1,47*
21-е сутки				
МК, мкМоль/мл	18,71 ± 1,82	15,49 ± 1,64*	16,71 ± 0,48	16,53 ± 1,87
ПВК, мкМоль/мл	0,57 ± 0,15	0,48 ± 0,06	0,56 ± 0,11	0,36 ± 0,12*
МК/ПВК, усл. ед.	1,53 ± 1,55	1,51 ± 0,06	1,48 ± 0,10	1,68 ± 0,15
КЭ, мЕд/мл	0,20 ± 0,04	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,27 ± 0,04*
ЦП, мЕд/мл	268,11 ± 27,21	276,85 ± 10,34	283,83 ± 48,41	294,31 ± 41,05
ТГ, мМоль/мл	1,02 ± 0,29	0,93 ± 0,38	1,26 ± 0,32	0,98 ± 0,34
Альбумины, мг/мл	33,23 ± 1,13	34,29 ± 4,28	30,80 ± 2,28	32,48 ± 0,82
Глюкоза, мкМоль/мл	8,23 ± 0,53	13,82 ± 8,81	7,14 ± 0,66	20,84 ± 14,32*
МДА в ЭР, мкМ/мл	2,40 ± 0,26	1,57 ± 0,12*	1,51 ± 0,14	1,44 ± 0,13
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	25,77 ± 0,46	26,39 ± 0,62	26,60 ± 0,96	28,94 ± 0,91*
28-е сутки				
МК, мкМоль/мл	20,77 ± 4,28	19,18 ± 2,46	16,25 ± 1,16	19,93 ± 2,69
ПВК, мкМоль/мл	0,63 ± 0,08	0,62 ± 0,08	0,51 ± 0,05	0,44 ± 0,07
МК/ПВК, усл. ед.	1,51 ± 0,11	1,49 ± 0,05	1,50 ± 0,07	1,66 ± 0,11
КЭ, мЕд/мл	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,03
ЦП, мЕд/мл	246,28 ± 23,43	254,14 ± 33,92	268,11 ± 39,55	279,47 ± 34,23
ТГ, мМоль/мл	0,55 ± 0,25	0,68 ± 0,22	1,01 ± 0,35	0,84 ± 0,19
Альбумины, мг/мл	32,11 ± 4,26	31,08 ± 1,41	33,51 ± 2,01	33,91 ± 2,85
Глюкоза, мкМоль/мл	7,94 ± 0,90	13,59 ± 11,05	7,20 ± 0,59	10,48 ± 3,05
МДА в ЭР, мкМ/мл	1,64 ± 0,29	1,55 ± 0,50	1,22 ± 0,15	1,18 ± 0,36
Каталаза в ЭР, мЕд/мл	27,60 ± 0,46	26,93 ± 1,06	29,89 ± 1,42	29,66 ± 1,80

* Достоверные изменения при $p \geq 0,05$ по отношению к средним показателям контрольных животных

Через 7 суток после однократного введения аллоксана в качестве модельного панкреотоксиканта у опытных животных, в большей степени у самок, выявляли многочисленные статистически значимые относительно параллельного контроля изменения метаболических параметров. Так, у крыс женского пола на фоне повышенного уровня глюкозы (в 2,5 раза по сравнению с контролем) снижалось содержание ТГ и альбуминов в крови, что являлось характерным признаком перестройки метаболизма при нарушении обмена веществ, вызванного устойчивой гипергликемией [9]. Об этом косвенным образом свидетельствовала и выраженная тенденция снижения

ПВК с одновременным гипоксическим сдвигом в соотношении МК/ПВК внутренней среды организма. Кроме того, у самок возрастала оксидазная активность ЦП (на 18 %) в плазме крови и содержание МДА (на 81 %) в эритроцитах. У самцов метаболические изменения в организме выражались повышенным уровнем глюкозы (на 270 % относительно контроля), а также увеличением активности КЭ (на 63 %) с одновременным снижением оксидазной активности ЦП (на 48 %) в плазме крови. Полученные данные по изменениям уровня ТГ под воздействием панкреатоксиканта у самок достаточно интересны в плане экстраполяции на человека. Так, например, индуци-

рованный гипертриглицеридемией острый панкреатит чаще развивается у мужчин, что связывают с большей частотой злоупотребления алкоголем на фоне сопутствующих метаболических нарушений [1].

По истечении 14 суток после однократного внутривенного введения аллоксана у опытных крыс обоего пола возрастала активность каталазы (на 15 % у самцов и на 7 % у самок) в эритроцитах. Кроме того, у самок сохранялась гипергликемия, а оксидазная активность КЭ относительно контроля была повышена на 85 %.

На 21-е сутки после введения аллоксана достоверные метаболические изменения в организме опытных крыс мужского пола ограничивались снижением уровня МК в плазме и МДА в эритроцитах, в то время как у самок сохранялась выраженная гипергликемия, а также повышенная активность КЭ в плазме крови и каталазы в эритроцитах. Также у крыс-самок значительно снижалось содержание ПВК в плазме крови, что позволяло предположить развитие у них метаболической гипоксии.

Через 28 суток от момента введения аллоксана у подопытных животных происходила нормализация практически всех метаболических параметров. Несмотря на это у особей обоего пола прослеживалась тенденция к сохранению умеренной гипергликемии, а у самок, кроме того, сохранялись признаки метаболической гипоксии, выразившиеся в повышении содержания молочной кислоты на фоне пониженного уровня ПВК в плазме крови.

Наблюдаемые сдвиги исследуемых параметров в крови экспериментальных животных свидетельствуют о наличии половых различий в степени повреждения и скорости восстановления функциональной активности ПЖ после воздействия панкреотоксиканта. При этом самки оказались более чувствительными к воздействию аллоксана, что подтверждалось большим количеством изменений биохимических параметров плазмы крови и показателей антиоксидантного статуса.

Необходимо отметить, что часть изменений, например, снижение содержания ТГ в крови у самок, может быть ассоциирована со снижением риска развития хронического панкреатита. Однако есть и предположения, что женские половые гормоны негативно влияют на токсичность. В эксперименте с применением этионина в качестве панкреатотоксина, тяжелый острый панкреатит с геморрагическим некрозом развивался у самок

мышей, но не у самцов [1]. На сегодняшний день диагностические критерии панкреатита одинаковы у мужчин и женщин, однако описанные ранее и выявленные в нашем исследовании различия подтверждают необходимость рассматривать половую принадлежность при повреждениях ПЖ в качестве «биологической переменной», которую необходимо учитывать при планировании исследований и интерпретации результатов [10]. Данный подход особенно важен при доклиническом изучении новых разрабатываемых лекарственных средств, а также при оценке класса опасности химических соединений при их гигиеническом нормировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе результатов исследования особенностей метаболических изменений в организме лабораторных животных при остром химически индуцированном повреждении ПЖ аллоксаном были выявлены нарушения метаболического и антиоксидантного статусов у животных обоего пола, при этом самки отличались большей чувствительностью к воздействию панкреотоксиканта, а нормализация исследуемых параметров у них протекала медленнее, чем у самцов. Наиболее выраженные проявления негативного воздействия аллоксана на организм самок отмечали на 7-е сутки после его введения. Выявленные половые различия в эксперименте под воздействием панкреотоксиканта химической природы может быть обусловлено анатомическими различиями, дифференциальной экспрессией генов, действием стероидных гормонов. Каждый из этих факторов в определенной степени вносит свой вклад в патофизиологические механизмы повреждения ПЖ, которые следует учитывать при планировании доклинических, клинических исследований, профилактических осмотров и интерпретации их результатов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Drake M., Dodwad S. J., Davis J. et al. Sex-related differences of acute and chronic pancreatitis in adults. *J. Clin. Med.* 2021;10(2):300.
2. Sharma S., Weissman S., Aburayyan K. et al. Sex differences in outcomes of acute pancreatitis: Findings from a nationwide analysis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(3):280–286.
3. Gannon M. Kulkarni R. N., Tse H. M. et al. Sex differences underlying pancreatic islet biology and its dysfunction. *Mol. Metab.* 2018;15:82–91.

4. Martín-Carro B., Donate-Correa J., Fernández-Villabrille S. et al. Experimental models to study diabetes mellitus and its complications: limitations and new opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(12):10309.

5. Oršolić N., Sirovina D., Končić M. Z. et al. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:117.

6. Борщевская Л. Н., Гордеева Т. Л., Калинина А. Н. и др. Спектрофотометрическое определение молочной кислоты. *Журнал аналитической химии.* 2016;71(8):78–790.

7. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник ; под редакцией проф. И. П. Кондрахина. Москва : КолосС, 2004. 520 с.

8. Вольхина И. В., Бутолин Е. Г. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сialogликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2022;25(3):249–255.

9. Sanches J. M., Zhao L. N., Salehi A. et al. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *FEBS J.* 2023; 290:620–648.

10. Wang M., Gorelick F., Bhargava A. Sex differences in the exocrine pancreas and associated diseases. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;12(2):427–441.

REFERENCES

1. Drake M., Dodwad S. J., Davis J. et al. Sex-related differences of acute and chronic pancreatitis in adults. *J Clin Med.* 2021;10(2):300.

2. Sharma S., Weissman S., Aburayyan K. et al. Sex differences in outcomes of acute pancreatitis: Findings from a nationwide analysis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(3):280–286.

3. Gannon M., Kulkarni R. N., Tse H. M. et al. Sex differences underlying pancreatic islet biology and its dysfunction. *Mol. Metab.* 2018;15:82–91.

4. Martín-Carro B., Donate-Correa J., Fernández-Villabrille S. et al. Experimental models to study diabetes mellitus and its complications: limitations and new opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(12):10309.

5. Oršolić N., Sirovina D., Končić M. Z. et al. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:117.

6. Borshchevskaya L. N., Gordeeva T. L., Kalina A. N. et al. Spectrophotometric determination of lactic acid. *Journal of Analytical Chemistry.* 2016;71(8):78–790.

7. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: a reference book ; ed. prof. I. P. Kondrakhina. – Москва: KolosS, 2004. 520 p. (In Russ.)

8. Volkhina I. V., Butolin E. G. Oxidative stress and changes in liver sialoglycoconjugate metabolic parameters in rats with alloxanic diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2022;25(3):249–255. (In Russ.)

9. Sanches J. M., Zhao L. N., Salehi A. et al. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *FEBS J.* 2023; 290:620–648.

10. Wang M., Gorelick F., Bhargava A. Sex differences in the exocrine pancreas and associated diseases. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;12(2):427–441.

Информация об авторах

Юлия Ивановна Великородная – заведующая лабораторией, аспирант, velikorodnaya@rihtop.ru

Ольга Николаевна Новикова – кандидат медицинских наук, novikova@rihtop.ru

Валерий Алексеевич Антонов – доктор медицинских наук, профессор, antonov@rihtop.ru

Елена Давыдовна Бажанова – доктор биологических наук, bazhanovae@mail.ru

Вероника Николаевна Зорина – доктор биологических наук, uchsovet@toxicology.ru

Дмитрий Юрьевич Гуров – доктор медицинских наук, профессор кафедры, gurov007@mail.ru

Рудольф Павлович Самусев – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, samusev_rudolf@mail.ru

Валерий Семенович Замараев – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, vszamarayev@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 09.01.2024; одобрена после рецензирования 31.01.2024; принята к публикации 14.02.2024.

Information about authors

Yuliya I. Velikorodnaya – Head of Laboratory, graduate student, velikorodnaya@rihtop.ru

Olga N. Novikova – Candidate of Medical Sciences, novikova@rihtop.ru

Valeriy A. Antonov – Doctor of Medical Sciences, professor, antonov@rihtop.ru

Elena D. Bazhanova – Doctor of Biological Sciences, bazhanovae@mail.ru

Veronika N. Zorina – Doctor of Biological Sciences, uchsovet@toxicology.ru

Dmitry Yu. Gurov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department, gurov007@mail.ru

Rudolf P. Samusev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, samusev_rudolf@mail.ru

Valery S. Zamaraev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, vszamarayev@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 09.01.2024; approved after reviewing 31.01.2024; accepted for publication 14.02.2024.