Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 403-408

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 403-408

ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ КРОВИ ЯВАНСКИХ МАКАК

Сухих А.А.[1], Жукова Д.С.[2], Карал-оглы Д.Д.[2], Клоц И.Н.[2], Злобина А.П.[2], Акулов А.П.[1], Терещенко В.П.[1], Рыбцов С.А.[1]

[1] АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия
[2] НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, с. Веселое, Краснодарский край, Россия

Резюме. Исследование старения кроветворной системы у неантропоидных приматов, таких как макака яванская, предоставляет уникальную возможность для понимания эволюционно-консервативных механизмов старения человека и изучения возрастной динамики основных клеточных и биохимических показателей крови. Эти данные могут быть полезны для оценки результатов доклинических исследований на животных различных возрастных групп. Старение иммунной системы сопровождается нарушением функции отдельных клеток и изменением представленности популяций в циркулирующей крови. Несмотря на схожесть количественных показателей, возрастная динамика клеток крови у человека и макаки яванской имеет различия. Целью данного исследования было провести сравнительный анализ возрастных изменений клеточного состава крови и биохимических показателей крови у доноров и макак яванских. В исследования были включены группы животных в возрасте 4-9 лет, а также уникальная группа старых особей в возрасте 18-27 лет. Дополнительно были исследованы образцы крови, полученные от доноров-добровольцев различных возрастных групп (20-30, 31-56 и 57-85 лет). Были проанализированы абсолютные показатели содержания клеток крови у доноров и макак, был проведен биохимический анализ крови у макак разных возрастных групп и проведен сравнительный анализ старения крови человека и макак. В данном исследовании у макак было зафиксировано снижение количества тромбоцитов с возрастом, что указывает на снижение продукции мегакариоцитов и их предшественников в костном мозге. Старение яванских макак также сопровождалось достоверным повышением уровня триглицеридов и глобулинов в крови, а также тенденцией к снижению уровня альбумина, что привело к уменьшению соотношения общего альбумина к глобулинам. Этот показатель у человека связан с общим состоянием здоровья, и его снижение наблюдается с возрастом. У самцов и самок также наблюдается тенденция к повышению уровня глюкозы, билирубина, холестерина и воспалительных ферментов с возрастом. Уровень креатинина был значительно выше у самцов независимо от возраста и превышал уровень этого показателя у самок.

Ключевые слова: макака яванская, периферическая кровь, гематологические показатели, биохимические показатели, старение, гемопоэз

Адрес для переписки:
Сухих Артём Александрович
АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”»
354349, Россия, Краснодарский край, пгт Сириус, Олимпийский пр., 1.
Тел.: 8 (800) 100-41-55 (доб. 4710).
E-mail: suhih.aa@talantiuspeh.ru

Address for correspondence:
Artjom A. Sukhikh
Sirius University of Science and Technologies
1 Olympic Ave
Sirius settlement, Krasnodar Region
354349 Russian Federation
Phone: +7 (800) 100-41-55 (acc. 4710).
E-mail: suhih.aa@talantiuspeh.ru

Образец цитирования:
А.А. Сухих, Д.С. Жукова, Д.Д. Карал-оглы, И.Н. Клоц, А.П. Злобина, А.П. Акулов, В.П. Терещенко, С.А. Рыбцов «Особенности старения крови яванских макак» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 403-408.
doi: 10.46235/1028-7221-17206-FOB

© Сухих А.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
A.A. Sukhikh, D.S. Zhukova, D.D. Karal-ogly, I.N. Klots, A.P. Zlobina, A.P. Akulov, V.P. Tereshchenko, S.A. Rybtsov “Features of blood aging in Macaca fascicularis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 403-408.
doi: 10.46235/1028-7221-17206-FOB

© Sukhikh A.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17206-FOB

FEATURES OF BLOOD AGING IN *MACACA FASCICULARIS*

Sukhikh A.A.[a], Zhukova D.S.[b], Karal-ogly D.D.[b], Klots I.N.[b], Zlobina A.P.[b], Akulov A.P.[a], Tereshchenko V.P.[a], Rybtsov S.A.[a]

[a] *Sirius University of Science and Technologies, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*
[b] *National Research Centre "Kurchatov Institute", Kurchatov Complex of Medical Primatology, Vesyoloye village, Krasnodar Region, Russian Federation*

Abstract. The study of hematopoietic system aging in non-anthropoid primates such as the *Cynomolgus macaque* (*Macaca fascicularis*) provides a unique opportunity to understand the evolutionarily conserved mechanisms of human aging and the age-related dynamics of the main cellular and biochemical parameters of peripheral blood. These data are helpful for evaluating the results of preclinical studies on animals of different age groups. Aging of immune system is accompanied by impaired cellular function and changed ratios of cell populations in circulating blood. Despite similarity of quantitative indices, the age-related dynamics of blood cells are different in humans and *Cynomolgus macaque*. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of age-related changes in cellular composition of blood and biochemical parameters of blood in *Cynomolgus* macaques and human donors. This study included groups of animals aged 4-9 years, as well as a unique group of old individuals aged 18-27 years. In addition, we analyzed blood samples obtained from volunteer donors of different age groups (20-30, 31-56 and 57-85 years). Absolute blood cell counts in donors and macaques were assessed, biochemical blood analysis was performed in macaques of different age groups, and a comparative analysis of blood aging in humans and macaques was conducted. In this study, macaques showed a decrease in platelet counts with age, indicating a decreased production of megakaryocytes and their precursors in bone marrow. Aging in *Cynomolgus* macaques was also accompanied by a significant increase in triglyceride and globulin levels in the blood, as well as a trend toward a decrease in albumin levels, thus reducing the total albumin/globulin ratio. This index in human donors is associated with overall health, and its decrease is observed with age. In males and females, there is also a trend toward an increase in glucose, bilirubin, cholesterol, and inflammatory enzymes with age. Creatinine levels were significantly higher in males regardless of age and exceeded this indicator in females.

Keywords: Macaca fascicularis, peripheral blood, hematological parameters, biochemical parameters, aging, haematopoiesis

Анализ крови макак выполнен по государственному заданию НИЦ «Курчатовский институт». Анализ крови человека, выполнен при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00443; https://rscf.ru/proiect/23-15-00443/).

Введение

Неантропоидные приматы старого света являются близкими родственниками человека и используются в доклинических исследованиях для моделирования патологических состояний человека и отработки методов лечения. Результаты исследований, полученные на неантропоидных приматах, являются крайней линией проверки лекарственных препаратов до перехода к клиническим испытаниям на человеке. Проведение исследований на лабораторных животных требует получения базовых (фоновых) значений основных клинических параметров, в первую очередь гематологических и биохимических, у животных разных возрастных групп. Опираясь на эти исходные данные, возможно контролировать динамику их изменения в ходе эксперимента и оценивать последствия применения изучаемых препаратов и методик. В ходе работы были проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови и статистическая обработка результатов с целью выявления динамики возрастных и половых различий. В научной литературе достаточно хорошо изучены гематологические и биохимические параметры яванских макак [1, 2, 3, 4]. Однако практически отсутствуют данные по старым животным (более 15 лет). Продолжительность жизни яванского макака наиболее популярного в доклинических исследованиях в неволе составляет около 30 лет. Сравнение групп молодых и старых животных позволяет выявить основные признаки старения гемопоэтической системы. Полученные сравнительные результаты человека и макаки яванской позволяют понять эволюционно-консервативные механизмы старения гемопоэтической системы приматов, найти индикаторы старения и разработать подходы к оценке последствий лекарственных интервенций на здоровье и старение животных.

Материалы и методы

Периферическую кровь отбирали у доноров-добровольцев различных возрастных групп, после получения добровольного информированного согласия, следуя протоколу одобренному комитетом по биоэтике Университета «Сириус» (от 06.03.2023). Также отбирали кровь у яванских макак (*Macaca fascicularis)* из поверхностной бедренной вены согласно одобренному этическому разрешению Курчатовского комплекса медицинской приматологии (№ 02-3пр от 21.03.2024). Анализ гематологических параметров (для доноров-добровольцев и приматов) проводили на гематологическом анализаторе MEK-7300K, Nihon Kohden, Japan. Анализ биохимических параметров (для приматов) проводили с использованием оборудования центра коллективного пользования «Примат» на анализаторе Biolit-8020.

В исследования были вовлечены две группы животных 4-9 лет и 18-27 лет обоих полов. Все животные были рождены в питомнике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (сейчас – Курчатовский комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт»). Во время работы в НИИ медицинской приматологии исследование было одобрено биоэтическим комитетом НИИ медицинской приматологии, протокол № 83 от 18 марта 2022 г.) и проводилось в соответствии с требованиями Международной ассоциации по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными в соответствии с требованиями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных целей, ETS № 123 и Директивы № 2010/63/EU, принятой Европейским Парламентом 22 сентября 2010 г. Все макаки, включенные в исследование, были признаны клинически здоровыми на основании регулярных ветеринарных осмотров и тестов на туберкулез и вирус герпеса B, а также в соответствии с предыдущими записями.

Для выявления возрастных изменений в системе крови были проанализированы данные общего анализа 3 возрастных групп условно здоровых доноров: 20-30 лет (медиана – 23 года, 11 женщин, 5 мужчин), 31-56 лет (медиана – 41 год, 3 женщины, 5 мужчин), 57-85 лет (медиана – 61 год, 8 женщин, 4 мужчин); и 2 возрастных групп яванских макак: 4-9 лет (соответствует 13,2-33,3 человеческим годам, медиана – 6 лет, 7 самок, 7 самцов), 18-27 лет (соответствует 57-89 человеческим годам, 3 самки, 3 самца).

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили в программе GraphPad Prism с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с множественными сравнениями Сидака.

Питание животных

Все животные содержались в питомнике Курчатовского комплекса медицинской приматологии в индивидуальных или семейных клетках при температуре окружающей среды (21-28 °C); относительной влажности 40-70%; естественном световом дне. Санитарные мероприятия проводились в соответствии законодательством Российской Федерации. Доступ к свежей воде для животных обеспечивался через центральное водоснабжение в соответствии с государственными нормами: СанПиН 2.1.3684-21, СанПиН 1.2.3685-21, Роспотребнадзор, Российская Федерация. Периодически проводились анализы проб воды на загрязнение. Рацион животных был сбалансирован по белкам, жирам, витаминам и углеводам. По составу корм содержал пищевые волокна, состоял из полнорационного комбикорма, фруктов, овощей, рисовой каши с изюмом, печенья, брикетированного корма согласно средним нормам потребления кормов. Кормление животных осуществлялось три раза в день: 8:00-9:00 – гранулированный сбалансированный корм; 11:00-12:00 – сочный корм (фрукты, овощи), рисовая каша, печенье; с 14:00 до 15:00 гранулированный сбалансированный корм (согласно местным нормативам: SOP AC 11 Кормление обезьян, содержащихся в индивидуальных клетках).

Результаты и обсуждение

При исследовании данных общего анализа крови условно здоровых доноров и яванских макак выявлено статистически значимое (рис. 1) снижение количества эритроцитов у мужчин возрастной группы 57-85 лет по сравнению с группой 20-30 лет, увеличение моноцитов у женщин возрастной группы 31-57 лет по сравнению с группой 20-30 лет, увеличение гемоглобина у женщин возрастной группы 57-85 лет по сравнению с группой 20-30 лет. Все эти показатели были индивидуальны для человека и схожей тенденции не наблюдалось у яванских макак. У самок макаки яванской выявлено снижение тромбоцитов в группе 18-27 лет по сравнению с группой 4-10 лет.

Однако по общему анализу крови количество форменных элементов крови у яванских макак в целом схоже с таковым у человека, но возрастная динамика не совпадает с таковой у человека (рис. 1). Были выявлены некоторые отличия: так, у макак больше лейкоцитов и лимфоцитов и меньше моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов. У обоих видов наблюдается половой диморфизм показателей крови.

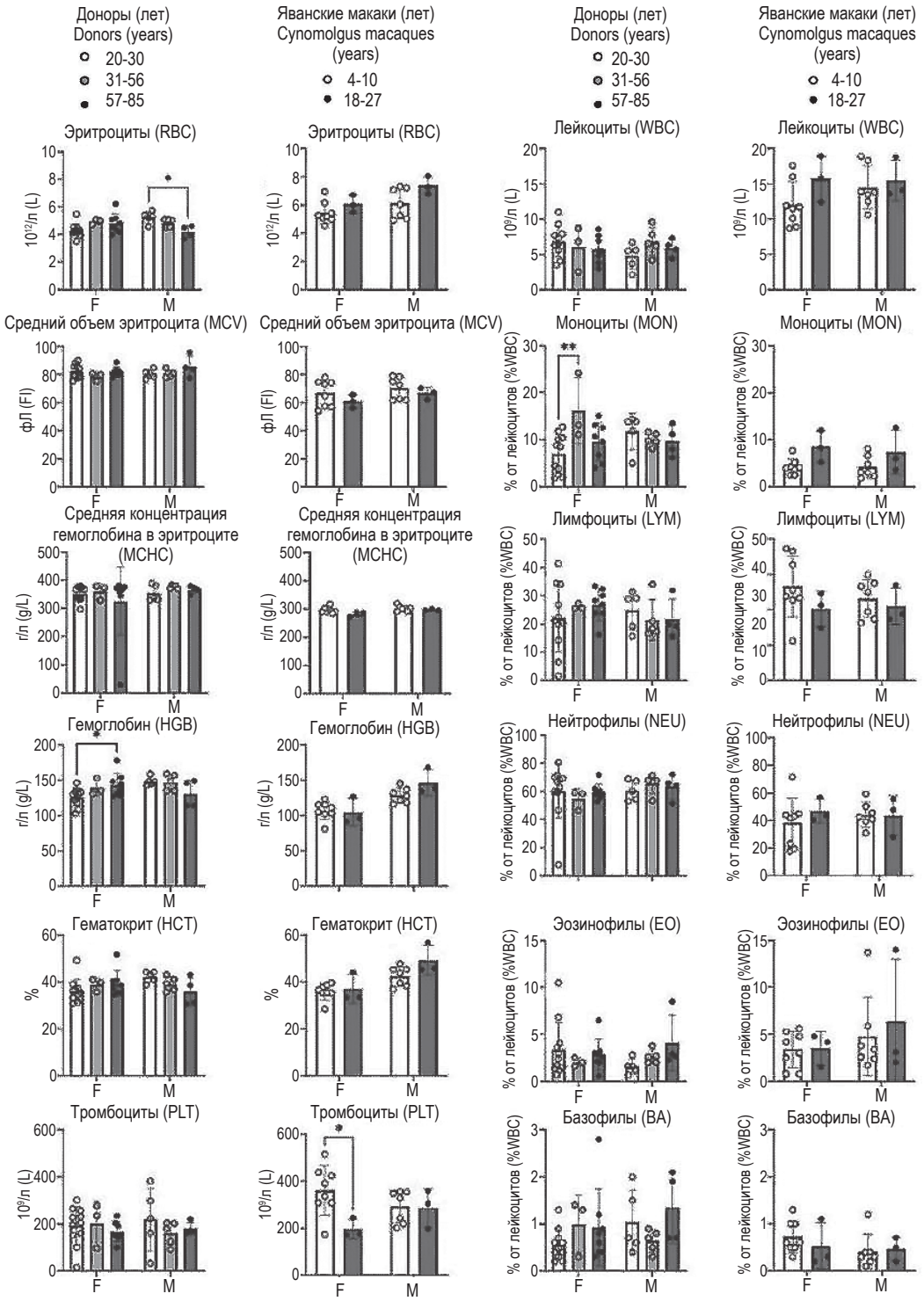

Рисунок 1. Данные общего анализа крови условно здоровых доноров и яванских макак

Примечание. F – женщины и самки макак соответственно, M – мужчины и самцы макак. Условно здоровые доноры: 20-30 лет (медиана – 23 года, 11 женщин, 5 мужчин), 31-56 лет (медиана – 41 год, 3 женщины, 5 мужчин), 57-85 лет (медиана – 61 год, 8 женщин, 4 мужчин); Яванские макаки: 4-9 лет (соответствует 13,2-33,3 человеческим годам, медиана – 6 лет, 7 самок, 7 самцов), 18-27 лет (соответствует 57-89 человеческим годам, 3 самки, 3 самца). Представлены средние и стандартные отклонения. * – p < 0,05, ** – p < 0,01, двухфакторный дисперсионный анализ с множественными сравнениями Сидака.

Figure 1. Complete blood count data from healthy donors and *Cynomolgus* macaques

Note. F, female and female macaques, respectively; M, male and male macaques. Healthy donors: 20-30 years (median 23 years, 11 women, 5 men), 31-56 years (median 41 years, 3 women, 5 men), 57-85 years (median 61 years, 8 women, 4 men); *Cynomolgus* macaques: 4-9 years (corresponds to 13.2-33.3 human years, median 6 years, 7 females, 7 males), 18-27 years (corresponds to 57-89 human years, 3 females, 3 males). Means and standard deviations are shown. *, p < 0.05; **, p < 0.01, two-way ANOVA with Sidak's multiple comparisons.

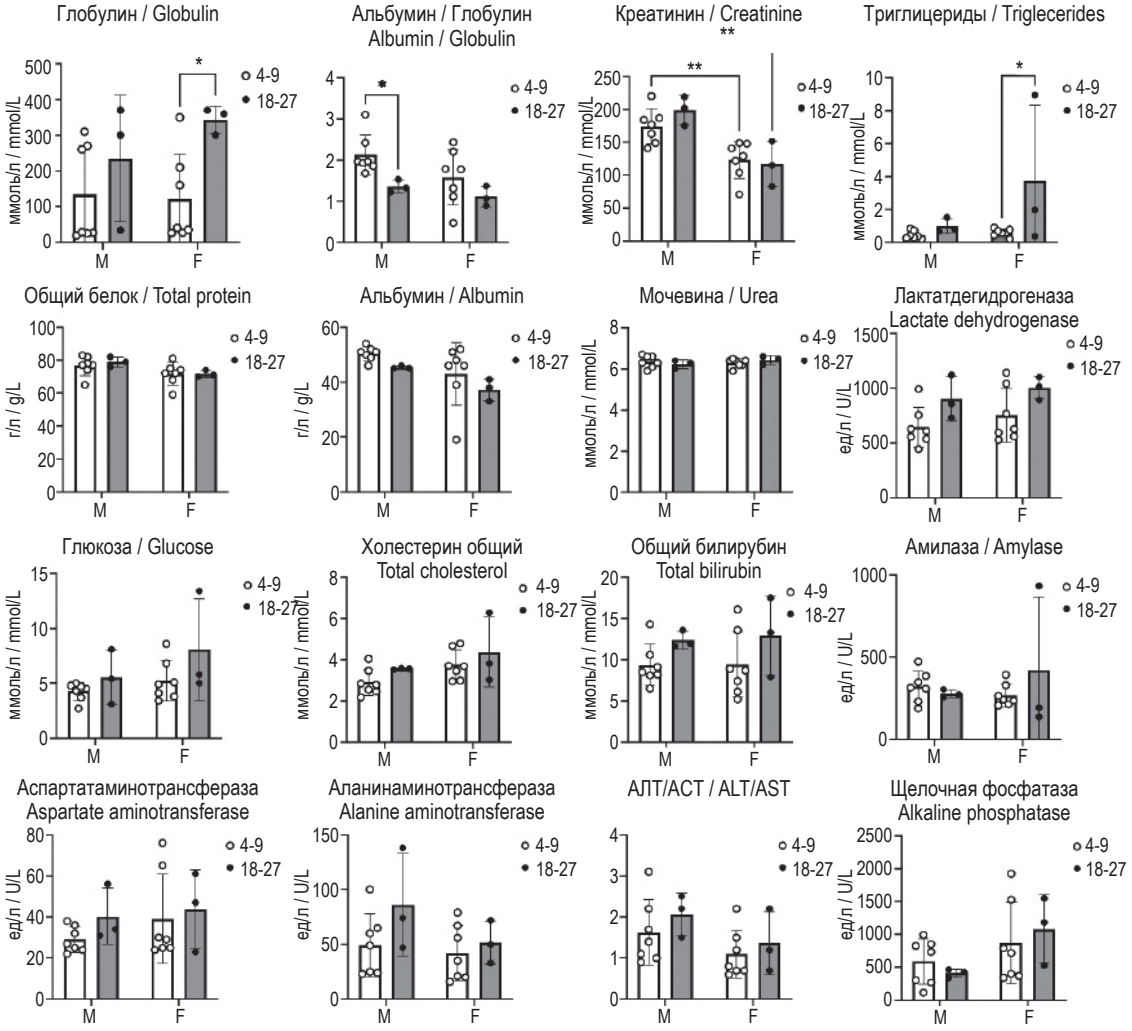

Рисунок 2. Данные биохимического анализа крови яванских макак

Примечание. F – самки макак, M – самцы макак. Яванские макаки: 4-9 лет (соответствует 13,2-33,3 человеческим годам; 7 самок, 7 самцов), 18-27 лет (соответствует 57-89 человеческим годам; 3 самки, 3 самца). Представлены средние и стандартные отклонения. * – p < 0,05, ** – p < 0,01, двухфакторный дисперсионный анализ с множественными сравнениями Сидака.

Figure 2. Blood biochemistry data for *Cynomolgus* macaques

Note. F, female macaques; M, male macaques. *Cynomolgus* macaques: 4-9 years (equivalent to 13.2-33.3 human years; 7 females, 7 males), 18-27 years (equivalent to 57-89 human years; 3 females, 3 males). Means and standard deviations are shown. *, p < 0.05; **, p < 0.01, two-way ANOVA with Sidak's multiple comparisons.

В ходе дальнейшей работы были исследованы биохимические показатели крови, сопровождающие старение яванских макак (рис. 2). Так, обнаружено достоверное повышение уровней триглицеридов и глобулина у самок макак в возрасте 18-27 лет по сравнению с группой самок 4-9 лет, такая же тенденция наблюдается у самцов. У самцов в возрасте 18-27 лет соотношение общего альбумина/глобулина значительно ниже чем у самцов 4-9 лет, снижение этого показателя у самок наблюдали на уровне тенденции (рис. 2). Сравнение биохимических показателей выявило достоверные половые отличия в уровнях креатинина у самцов и самок разных возрастных групп. Так, уровень креатинина у самцов яванских макак во всех возрастных группах было достоверно выше, чем у самок в тех же возрастных группах. Других достоверных различий в биохимических показателях крови не выявлено. В то же время у самцов и самок прослеживается тенденция к повышению глюкозы, билирубина, холестерина и воспалительных ферментов с возрастом.

Выводы

В результате проведенного исследования были выявлены достоверные вариации в уровнях ряда

показателей общего и биохимического анализов крови.

Наблюдалось снижение количества эритроцитов у мужчин возрастной группы 57-85 лет по сравнению с группой 20-30 лет, увеличение моноцитов у женщин возрастной группы 31-57 лет по сравнению с группой 20-30 лет, увеличение гемоглобина у женщин возрастной группы 57-85 лет по сравнению с группой 20-30 лет.

У яванских макак наблюдалось снижение тромбоцитов у самок возрастной группы 18-27 лет.

Уровни триглицеридов и глобулина у самок макак разных возрастных групп повышаются с возрастом. У самцов макак с возрастом снижается соотношение общего альбумина и глобулина. У самцов макак возрастных групп 4-9 лет и 18-27 лет уровень креатинина выше чем у самок макак этих возрастных групп.

Список литературы / References

1. Chen Y., Ono F., Yoshida T., Yoshikawa Y. Relation between body weight and hematological and serum biochemical parameters in female Cynomolgus Monkey (Macaca Fascicularis). *Exp. Anim., 2002, Vol. 51, no. 2, pp. 125-131.*
2. Choi K., Chang J., Lee M.-J., Wang S., In K., Galano-Tan W.C., Jun S., Cho K., Hwang Y.-H., Kim S.-J., Park W. Reference values of hematology, biochemistry, and blood type in cynomolgus monkeys from cambodia origin. *Lab. Anim. Res., 2016, Vol. 32, no. 1, pp. 46-55.*
3. Li X., Li D., Biddle K.E., Portugal S.S., Li M.R., Santos R., Burkhardt J.E., Khan N.K. Age- and sex-related changes in body weights and clinical pathology analytes in cynomolgus monkeys (Macaca Fascicularis) of Mauritius origin. *Vet. Clin. Pathol., 2022, Vol. 51, no. 3, pp. 356-375.*
4. Xie L., Xu F., Liu S., Ji Y., Zhou Q., Wu Q., Gong W., Cheng K., Li J., Li L., Fang L., Zhou L., Xie P. Age- and sex-based hematological and biochemical parameters for Macaca fascicularis. *PLoS One, 2013, Vol. 8, no. 6, e64892.* doi: 10.1371/journal.pone.0064892.

Авторы:

Сухих А.А. *— специалист-исследователь АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия*

Жукова Д.С. *— заведующая клинико-ветеринарным отделением НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, с. Веселое, Краснодарский край, Россия*

Карал-оглы Д.Д. *— к.б.н., ведущий научный сотрудник, НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, с. Веселое, Краснодарский край, Россия*

Клоц И.Н. *— к.б.н, ведущий научный сотрудник, НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, с. Веселое, Краснодарский край, Россия*

Злобина А.П. *— лаборант, НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии, с. Веселое, Краснодарский край, Россия*

Акулов А.П. *— старший лаборант АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия*

Терещенко В.П. *— к.м.н., старший научный сотрудник АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия*

Рыбцов С.А. *— к.б.н., руководитель ресурсного центра клеточных технологий и иммунологии АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия*

Authors:

Sukhikh A.A., *Researcher, Sirius University of Science and Technologies, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*

Zhukova D.S., *Head, Veterinary Department, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Kurchatov Complex of Medical Primatology, Vesyoloye village, Krasnodar Region, Russian Federation*

Karal-ogly D.D., *PhD (Biology), Leading Researcher, Research Centre “Kurchatov Institute”, Kurchatov Complex of Medical Primatology, Vesyoloye village, Krasnodar Region, Russian Federation*

Klots I.N., *PhD (Biology), Senior Researcher, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Kurchatov Complex of Medical Primatology, Vesyoloye village, Krasnodar Region, Russian Federation*

Zlobina A.P., *Technician, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Kurchatov Complex of Medical Primatology, Vesyoloye village, Krasnodar Region, Russian Federation*

Akulov A.P., *Senior Technician, Sirius University of Science and Technologies, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*

Tereshchenko V.P., *PhD (Medicine), Senior Researcher, Sirius University of Science and Technologies, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*

Rybtsov S.A., *PhD (Biology), Head, Resource Center for Cell Technologies and Immunology, Sirius University of Science and Technologies, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*

Поступила 30.03.2025
Отправлена на доработку 11.05.2025
Принята к печати 31.05.2025

Received 30.03.2025
Revision received 11.05.2025
Accepted 31.05.2025