

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



Оригинальное эмпирическое исследование

УДК 599.731.11: 591.4: 615.076.9

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-2-41-50>

EDN: QCRQJW

Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов карликовых свиней и их абсолютным значениям

Е.В. Симонова , А.И. Савватейкина , К.Т. Султанова , М.Н. Макарова , Е.В. Мазукина

АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмолровский, Всеволожский район, Ленинградская обл., Российская Федерация

✉ simonova.ev@doclinika.ru

Аннотация

Введение. Массометрия и вычисление массовых коэффициентов внутренних органов лабораторных животных является неотъемлемым этапом при проведении токсикологических исследований. Однако при отсутствии корректных внутрилабораторных референтных интервалов, которые бы отражали нормальные значения для популяции животных исследовательского центра, анализ изменений по массовым коэффициентам в эксперименте может быть весьма затруднителен. В частности, речь идет о данных по массам органов и массовым коэффициентам органов карликовых свиней, которые в открытых источниках представлены недостаточно. Однако присутствует множество такого рода данных в литературе, касающейся промышленных пород свиней. Ввиду того, что карликовые свиньи широко используются при проведении доклинических исследований и при этом рассматриваются как одна из весовых категорий в систематике видов свиней, представляющая собой свинью со сниженной массой тела со схожим строением органов и систем организма, нами была поставлена цель — рассчитать референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов, вычисленных относительно массы тела и головного мозга, а также абсолютных значений массы внутренних органов карликовых свиней, и провести их сравнение с данными из литературных источников по карликовым и промышленным породам свиней.

Материалы и методы. Для расчета референтных интервалов были использованы данные 29 самцов и 29 самок карликовых свиней породы вьетнамская вислобрюхая, в возрасте от 6 месяцев, находившихся в контрольных группах различных экспериментов в период с января 2018 г. по март 2024 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область). Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения *Microsoft Excel* и *Reference Value Advisor v2.1*, соответствующего руководству CLSI. Расчет референтных интервалов для всех показателей проводился робастным методом, соответствие закону нормального распределения определяли по Андерсону–Дарлингу, в случае ненормального распределения данных расчет референтного интервала проводили с преобразованием Бокса–Кокса.

Результаты исследования. Данные по абсолютным значениям органов и их коэффициентам относительно массы тела и массы головного мозга представлены в виде нижней и верхней границ референтных значений и доверительных интервалов для каждой из границ. Референтные интервалы масс органов по всем показателям у самцов и самок имели схожие границы, наиболее сопоставимые значения отмечались по показателям сердца и головного мозга. Рассчитанный интервал абсолютной массы сердца самцов составляет 28,3–253 г, головного мозга — 46,5–93,7 г; у самок данные интервалы составляют 42,9–279 г и 55,5–81,8 г соответственно.

При сравнении полученных данных с литературными источниками абсолютные массы всех измеряемых органов карликовых свиней преимущественно располагались в пределах референтных значений, при этом массы легких и печени находились на нижней границе рассчитанных интервалов или ниже. Значения абсолютных масс большинства органов у свиней промышленных пород выше таковых у карликовых свиней, что связано с разницей в размерах и массе тела между породами исследуемых животных. При сравнении массовых коэффициентов органов по отношению к массе тела отмечено, что большинство органов промышленных пород и карликовых свиней, напротив, входили в рассчитанные референтные интервалы или незначительно превышали их.

Обсуждение и заключение. Рассчитанные референтные интервалы массовых коэффициентов некоторых органов по отношению к массе тела, а также абсолютные значения массы селезенки у карликовых свиней сопоставимы с данными литературы, представленными по промышленным мясным породам свиней. При этом абсолютные значения органов и их массовые коэффициенты относительно массы тела карликовых свиней, представленные

в источниках, в большинстве случаев находились в пределах рассчитанных интервалов. Для увеличения прогностической значимости полученных референтных интервалов необходим анализ большего размера выборки.

Ключевые слова: референтные интервалы, карликовые свиньи, масса тела, массовые коэффициенты внутренних органов, токсикологические исследования, доклинические исследования

Декларация о соблюдении принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей: авторы заявляют, что все проведенные исследования соответствовали принципам конвенции и правилам надлежащей лабораторной практики.

Для цитирования. Симонова Е.В., Савватейкина А.И., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Мазукина Е.В. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов карликовых свиней и их абсолютным значениям. *Ветеринарная патология*. 2024;23(2):41–50. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-2-41-50>

Original Empirical Research

Reference Intervals of Mass Coefficients and Absolute Weights of Mini Pigs' Organs

Elizaveta V. Simonova  , Anastasia I. Savvateikina , Kira T. Sultanova , Marina N. Makarova ,
Elizaveta V. Mazukina 

Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy”, Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, Russian Federation

 simonova.ev@doclinika.ru

Abstract

Introduction. Measurement of weights and calculation of mass coefficients of the laboratory animals' internal organs are the integral stages of toxicological research. However, the absence of the correct intra-laboratory reference intervals corresponding to the normal values established for the animal population of a research laboratory could hinder the analysis of the mass coefficient changes in the experiment. For example, the data on weights and mass coefficients of mini pigs' organs is being an issue due to its insufficient availability in the open sources. At the same time, in the literature there is a lot of such kind of data referring to the industrial pig breeds. Due to the wide use of the mini pigs in the pre-clinical research and because in the pig species taxonomy they are considered to be a weight category representing the pigs with reduced mass of the body with similar morphology of the organs and body systems, we have set an objective to determine and calculate the reference intervals of mass coefficients of internal organs relative to the mass of the body and brain, as well as the absolute weights of mini pigs' internal organs and compare the results with the data on mini and industrial pig breeds in the literature sources.

Materials and Methods. The data on 29 males and 29 females of the Vietnamese lop-bellied mini pig breed aged 6 months and older, who used to be in control groups of the various experiments held at JSC “SPA “House of Pharmacy” (Leningrad region) in the period from January 2018 to March 2024, was used to calculate the reference intervals. The statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Reference Value Advisor v2.1 software in compliance with the CLSI guidelines. Calculation of the reference intervals for all parameters was carried out by a robust method, the compliance with the normal distribution law was determined by Anderson–Darling test, in case of abnormal distribution of data, calculation of the reference interval was carried out with the Box–Cox transformation.

Results. The data on the absolute weights of organs and their coefficients relative to the body and brain masses were presented in the form of the lower and upper reference limits and confidence intervals for each of the limit. The reference intervals of masses of organs across all parameters in males and females had similar limits, the most comparable values were found for the heart and brain parameters. The calculated interval of the heart absolute weight in males was 28.3–253 g, that of the brain was 46.5–93.7 g; in females these intervals were 42.9–279 g and 55.5–81.8 g respectively. Upon comparing the obtained data with the literature sources, it was found that the majority of the absolute weights of all measured mini pigs' organs had fitted in the limits of the reference values, whereas the masses of the lungs and liver were at the lower limit or below the calculated intervals. The values of the absolute weights of most of the organs of the industrial pig breeds were higher than that of mini pigs, which was due to the difference in the body size and mass of the studied animal breeds. When comparing the mass coefficients of organs in relation to the body mass, it was found that the coefficients of most organs of the industrial breeds and mini pigs, on the contrary, were within the calculated reference intervals or slightly exceeded them.

Discussion and conclusion. The calculated reference intervals of the mass coefficients of some organs in relation to the body mass, as well as the absolute weights of the spleen in mini pigs are comparable with the data available in literature for the industrial meat pig breeds. At the same time, the data available in the literature sources on the absolute weights of organs and their mass coefficients relative to the body mass of mini pigs, in most cases, have fitted into the calculated intervals. To increase the prognostic value of the obtained reference intervals, the analysis of a larger size sample is necessary.

Keywords: reference intervals, mini pigs, mass of the body, mass coefficients of internal organs, toxicological research, pre-clinical research

Declaration of Compliance with the Principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes: the authors declare that all research performed was in compliance with the principles of the convention and the rules of good laboratory practice.

For citation. Simonova EV, Savvateikina AI, Sultanova KT, Makarova MN, Mazukina EV. Reference Intervals of Mass Coefficients and Absolute Weights of Mini Pigs' Organs. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2024;23(2):41–50. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-2-41-50>

Введение. Карликовые свиньи широко используются при проведении доклинических исследований в гуманной медицине в связи с анатомическим, физиологическим и биохимическим сходством с человеком. Карликовые свиньи прекрасно подходят для моделирования таких патологий, как атеросклероз и инфаркт миокарда. Они представляют собой релевантную модель для исследования диабета и ожирения в связи со схожими с человеком метаболическими процессами. Карликовые свиньи служат предпочтительным видом для моделирования ран, ожогов, контактного дерматита, гиперчувствительности замедленного типа, кожной меланомы, радиационного или лазерного поражения кожи, псориаза — благодаря большой площади кожных покровов, а также схожими с человеком биофизическими свойствами липидов, кинетикой обновления эпидермиса и способностью к загару. Приоритетной моделью карликовая свинья является и в таких областях, как хирургия костей и суставов, восстановление хондральных и остеохондральных дефектов, исследование костного метаболизма, фиксация имплантов, заживление дефектов суставного хряща [1, 2, 3].

В фармакологических исследованиях карликовая свинья является одной из наиболее подходящих моделей для изучения распределения лекарственных средств в организме, благодаря сходной с человеком физиологии и наличию общих мембранных транспортных и ферментных белков [1]. Кроме того, карликовые свиньи являются чувствительными к широкому спектру лекарственных средств и химических веществ, причем введение исследуемых препаратов данному виду животных осуществимо практически любым способом [2]. Они также представляют собой одну из приоритетных тест-систем для исследования безопасности пероральных тестируемых веществ, благодаря схожести с человеком в анатомии, физиологии и функционировании желудочно-кишечного тракта, а также ввиду незначительной склонностью к рвоте, по сравнению с другими лабораторными животными — не грызунами.

В токсикологических исследованиях результаты, полученные с использованием карликовых свиней в качестве тест-системы, могут позволить корректно оценить токсичность, вызванную тестируемыми объектами, и учесть это в дальнейшей работе. В соответствии с рекомендациями Общества токсикологической патологии (Society of Toxicologic Pathology, США), следует производить регистрацию массы тимуса, сердца, селезенки, надпочечников, почек, печени, семенников/яичников и головного мозга у всех эвтаназированных животных, задействованных в токсикологических ис-

следованиях [4]. Вычисление массовых коэффициентов используется в токсикологии для оценки состояния внутренних органов и заключается в расчете процентного отношения массы того или иного органа к массе тела или головного мозга животного. Для ответа на вопрос, находятся ли полученные в результате данные в пределах нормы, производится сравнение с аналогичными величинами контрольной группы, например.

В ряде случаев для оценки клинической значимости отклонений могут потребоваться дополнительные характеристики — референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов животных [5–9]. Однако по карликовым свиньям данной информации в научной литературе крайне недостаточно. Тем не менее присутствует множество данных по расчетным показателям промышленных мясных пород свиней [10–14]. Литературные источники определяют лабораторных карликовых свиней как одну из весовых категорий в систематике видов свиней и рассматривают как результат селективной работы, представляющий собой свинью со сниженной массой тела. Основным различием между этими двумя видами свиней — промышленными мясными и лабораторными карликовыми — является возраст достижения половой зрелости и размер (максимальная масса тела), при этом строение органов и систем организма остаются схожими [15]. Это дает нам основание использовать, в том числе, данные для промышленных свиней, чтобы достичь поставленной цели работы — рассчитать референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов относительно массы тела и головного мозга, а также абсолютных значений массы внутренних органов карликовых свиней, и провести сравнение полученных интервалов со значениями, представленными в научных источниках.

Материалы и методы. Во всех экспериментах в качестве тест-системы использовали карликовых свиней, выведенных на основе породы вьетнамская вислобрюхая и находившихся в контрольных группах различных экспериментов в период с января 2018 г. по март 2024 г. в АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИЙ» (Ленинградская область), то есть специально для данного исследования животные не использовались. Было отобрано 29 самцов и 29 небеременных и нерожавших самок в возрасте от 6 месяцев. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях: температура воздуха 15–27 °С, относительная влажность 40–75 %, 12-часовой световой день. Карликовые свиньи содержались индивидуально в боксах (загонах) на подстиле, площадь пола клетки содержания на одно животное соответствовала Руководству по содержанию и использованию лабора-

торных животных¹. Воду животные получали при до-
бавлении в корм (влажный тип кормления). Кормление
животных проводили в соответствии с Директивой
2010/63/EU². В качестве корма использовали грану-
лированный полнорационный комбикорм СК-1-Т для
холостых и супоросных свиней (ЗАО «Тосненский
комбикормовый завод», Россия), приготовленный в со-
ответствии с требованиями ГОСТ Р 52255-2004³. Жи-
вотных кормили два раза в день — утром и вечером.
Также животные получали докорм: отруби, сыворотка
сухая, травяная мука, морковь, яблоко.

Животных подвергали эвтаназии путем оглушения
электрическим разрядом с последующим перерезани-
ем магистральных кровеносных сосудов. Перед эвта-
назией и некропсией животные были лишены утрен-
ней раздачи корма. Массу тела определяли непосред-
ственно перед некропсией. Процедуру взвешивания
сердца, легких, печени, селезенки, почек, головного
мозга осуществляли на электронных настольных весах
серии МК (АО «МАССА-К», Россия): минимальный
предел взвешивания — 40 г, максимальный — 20 кг.
Процедуру взвешивания тимуса, надпочечников и яич-
ников осуществляли на электронных весах *Adventurer*,
модель *RV 214 (OHAUS, Китай)*: минимальный предел
взвешивания — 0,001 г, максимальный — 210 г; цена
поверочного деления — 0,001 г.

Массовые коэффициенты внутренних органов от-
носительно массы тела были рассчитаны по формуле:

$$(M_o/M_t)*100,$$

где M_o — масса органа, M_t — масса тела животного.

Для определения массовых коэффициентов относи-
тельно массы головного мозга использовали следую-
щую формулу:

$$(M_o/M_{гм})*100,$$

где M_o — масса органа, $M_{гм}$ — масса головного мозга.

Данные по массовым коэффициентам органов от-
носительно массы тела и головного мозга, а также аб-
солютные значения органов представлены отдельно
для самцов и самок.

Статистический анализ выполняли с помощью ли-
цензированного программного обеспечения *Microsoft*
Excel и бесплатного программного обеспечения
Reference Value Advisor v2.1 (National Veterinary School,
Франция), соответствующего руководству *CLSI* [16,
17]. В соответствии с руководством *CLSI*, из массива
данных были устранены аномальные значения — ста-
тистические выбросы [18]. Их определяли отдельно
по каждому показателю для каждого пола, согласно
диапазону масс по методу Тьюки. Обнаруженные вы-
бросы, лежащие за пределами интервала ($Q1-1,5 \cdot$
 IQR)-($Q3+1,5 \cdot IQR$), где $Q1$ и $Q3$ — границы 1-го и 3-го

квартилей, а IQR — межквартильный интервал, были
исключены из массива данных.

Расчет референтных интервалов для всех показа-
телей проводился робастным методом, позволяющим
рассчитать интервалы при выборке более 20 животных
каждого пола [19]. Робастный метод был выбран, так
как принято считать, что выборку менее 40 не следует
анализировать непараметрическим методом [16, 19].
Для данных, имеющих нормальное распределение, па-
раметрический метод рассчитывает интервалы с наи-
меньшим смещением, за ним следует робастный ме-
тод, а затем непараметрический. При незначительной
асимметрии данных и небольшом размере выборки па-
раметрический метод дает наименее смещенные значе-
ния нижнего предела, а робастный метод — верхнего
предела. При этом соответствие закону нормального
распределения определяли по Андерсону–Дарлингу.
В случае ненормального распределения данных расчет
референтного интервала проводили с преобразованием
Бокса–Кокса.

Данные представлены в виде нижней и верхней
границ референтного интервала для каждого органа.
Также для каждого предела референтных значений
были рассчитаны доверительные интервалы в качестве
дополнительной информации о точности вычисленных
значений [16, 20].

Полученные референтные интервалы сравнивались с
данными литературных источников по карликовым сви-
ням [7–9] и по промышленным породам свиней [10–14].

Результаты исследования. В таблицах 1–3 пред-
ставлены доли статистических выбросов для каждого
показателя для каждого пола.

Исходя из данных, представленных в таблицах 1–3,
можно отметить, что абсолютные массы головного
мозга и массовые коэффициенты сердца, почек и го-
ловного мозга относительно массы тела более вари-
ативны у самок, чем у самцов, что может быть связано
с большим диапазоном массы тела. При этом наиболь-
шее количество выбросов приходится преимуществен-
но на крупные органы — сердце, селезенку, головной
мозг.

Рассчитанные референтные интервалы для всех
показателей органов представлены в таблицах 4–6.

Отметим, что при расчете любого из показателей
тимуса и селезенки использовано преобразование
Бокса–Кокса, что связано с выраженными колебания-
ми значений при расчете показателя. В свою очередь,
референтные интервалы масс органов по всем по-
казателям у самцов и самок имеют схожие границы.
Нижняя граница массы тимуса относительно массы
тела располагалась ниже нуля и была приравнена к

¹ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8е издание / пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с. [Rukovodstvo po soderzhaniyu i ispolsovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vos'moe izdanie / transl. from English. Ed. I.V. Belozercevoi, D.V. Blinova, M.S. Krasil'shikovoi. Moskva: IRBIS, 2017. 336 p. (In Russ.)].

² Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Yevropeyskogo Parlamenta i Soveta Yevropeyskogo Soyuza po okhrane zhivotnykh, ispol'zuyemykh v nauchnykh tselyakh / transl. from English. Ed. M.S. Krasilshchikova, I.V. Belozertseva. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russ.)].

³ ГОСТ Р 52255-2004. Комбикорма для свиней. Номенклатура показателей

Таблица 1

Доля статистических выбросов при анализе абсолютных масс органов карликовых свиней

Орган	Диапазон массы тела самцов 20–65 кг, n=29	Диапазон массы тела самок 17–72 кг, n=29
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	0,0	0,0
Легкие	3,4	6,9
Тимус	0,0	0,0
Печень	0,0	3,4
Селезенка	10,3	17,2
Почки	6,9	0,0
Надпочечники	3,4	0,0
Головной мозг	0,0	17,2
Семенники	0,0	–
Яичники	–	3,4

Таблица 2

Доля статистических выбросов при расчете массовых коэффициентов органов относительно массы тела у карликовых свиней

Орган	Диапазон массы тела самцов 20–65 кг, n=29	Диапазон массы тела самок 17–72 кг, n=29
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	0,0	10,3
Легкие	0,0	0,0
Тимус	0,0	0,0
Печень	6,9	6,9
Селезенка	3,4	6,9
Почки	3,4	17,2
Надпочечники	0,0	6,9
Головной мозг	0,0	13,8
Семенники	10,3	–
Яичники	–	10,3

Таблица 3

Доля статистических выбросов при расчете массовых коэффициентов органов относительно головного мозга у карликовых свиней

Орган	Диапазон массы тела самцов 20–65 кг, n=29	Диапазон массы тела самок 17–72 кг, n=29
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	3,4	6,9
Легкие	3,4	3,4
Тимус	6,9	6,9
Печень	0,0	3,4
Селезенка	6,9	13,8
Почки	0,0	0,0
Надпочечники	3,4	0,0
Семенники	0,0	–
Яичники	–	3,4

нулю, при этом верхняя — практически идентична у обоих полов.

Найденные в литературе данные по карликовым свиньям и промышленным породам свиней, с которыми проводили сравнение полученных референтных интервалов, представлены в таблице 7 в виде

среднего значения (M) или диапазона средних значений, среднего и стандартной ошибки ($M \pm SEM$) или среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Сравнение вычисленных интервалов абсолютных масс органов карликовых свиней с имеющимися данными показало, что массы всех измеряемых органов

преимущественно находятся в пределах референтных значений. При этом массы легких и печени находятся ниже пределов референтных интервалов — легкие на 8 % и печень на 37 % относительно нижних границ данных органов (самки) или на нижней границе (самцы),

что связано с возрастом (5 месяцев) и массой (11–12 кг) животных, исследуемых в источнике [8].

Значения абсолютных масс легких, печени и почек у свиней промышленных пород значительно выше таковых у карликовых свиней (в 1,5 раза и более), что

Таблица 4

Референтные интервалы абсолютных масс органов, г, референтное значение (90 % доверительный интервал)

Орган	Самцы			Самки		
	n	Нижняя граница	Верхняя граница	n	Нижняя граница	Верхняя граница
Сердце	29	58,3 (32,0–81,7)	253 (219–276)	29	42,9 (10,4–73,3)	279 (238–312)
Легкие	28	58,1 (38,5–81,0)	236 (210–262)	27	73,9 (48,3–96,6)	271 (238–302)
Тимус*	29	3,24 (0,00–3,56)	38,3 (26,5–49,3)	29	1,77 (0,81–3,23)	38,4 (28,1–45,8)
Печень	29	222 (157–299)	795 (721–863)	28	324 (251–400)	876 (789–935)
Селезенка*	26	13,7 (7,7–30,9)	214 (165–264)	24	18,3 (9,4–34,9)	155 (132–182)
Почки	27	44,0 (28,4–64,1)	192 (172–211)	29	54,0 (29,7–76,4)	240 (215–263)
Надпочечники*	28	1,57 (1,45–1,70)	4,53 (3,58–5,41)	29	1,67 (1,50–1,89)	7,03 (5,37–8,23)
Головной мозг	29	46,5 (39,9–54,9)	93,7 (89,0–98,7)	24	55,5 (50,7–59,9)	81,8 (77,6–85,1)
Семенники	29	18,9 (7,1–26,7)	87,8 (76,7–95,9)	–		
Яичники	–			28	1,12 (0,00–3,27)	14,4 (12,7–15,9)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: n – количество значений после исключения выбросов из выборки; * – значения рассчитаны после преобразования Бокса–Кокса.

Таблица 5

Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела, %, референтное значение (90% доверительный интервал)

Орган	Самцы			Самки		
	n	Нижняя граница	Верхняя граница	n	Нижняя граница	Верхняя граница
Сердце	29	0,31 (0,27–0,35)	0,63 (0,59–0,67)	26	0,19 (0,14–0,25)	0,56 (0,50–0,62)
Легкие	29	0,24 (0,19–0,30)	0,63 (0,56–0,70)	29	0,23 (0,20–0,28)*	0,99 (0,82–1,19)*
Тимус*	29	0,00 (0,00–0,00)	0,13 (0,09–0,15)	29	0,00 (0,00–0,00)	0,13 (0,09–0,16)
Печень	27	0,83 (0,70–1,00)	2,06 (1,90–2,22)	27	0,60 (0,47–0,74)	2,72 (2,16–3,27)
Селезенка*	28	0,00 (0,00–0,04)	0,78 (0,47–0,97)	27	0,08 (0,07–0,09)	0,58 (0,45–0,71)
Почки	28	0,22 (0,19–0,26)	0,52 (0,47–0,55)	24	0,20 (0,17–0,24)	0,45 (0,42–0,49)
Надпочечники	29	0,003 (0,002–0,005)	0,012 (0,011–0,013)	27	0,002 (0,001–0,004)	0,014 (0,011–0,015)
Головной мозг	29	0,09 (0,06–0,12)*	0,37 (0,30–0,43)*	25	0,01 (0,00–0,06)	0,28 (0,22–0,33)
Семенники	26	0,06 (0,03–0,09)	0,23 (0,19–0,25)	–		
Яичники	–			26	0,005 (0,002–0,009)	0,031 (0,027–0,034)

объясняется выраженной разницей в размерах и массе тела (~100 кг). При этом масса селезенки совпадает с рассчитанными референтными интервалами, а масса сердца незначительно выше верхней границы (~24 %),

это связано с физиологией и анатомией данных органов, а также отсутствием прямой зависимости между их массой и массой (размерами) тела. В данном случае, в связи с разными размерами животных, более целе-

Таблица 6

Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов, рассчитанные как отношение массы органа к массе головного мозга, %, референтное значение (90% доверительный интервал)

Орган	Самцы			Самки		
	n	Нижняя граница	Верхняя граница	n	Нижняя граница	Верхняя граница
Сердце	28	121 (95–146)	325 (296–352)	27	107 (76–142)	354 (321–388)
Легкие	28	107 (79–139)	331 (303–361)	28	119 (85–157)	399 (360–443)
Тимус*	27	3,74 (2,95–4,95)	44,0 (31,4–58,0)	27	2,76 (2,03–4,23)	56,4 (39,3–71,3)
Печень	29	326 (233–448)	1163 (1058–1258)	28	458 (333–597)	1347 (1228–1441)
Селезенка*	27	0,00 (0,00–0,00)	314 (234–378)	25	32,2 (0,0–41,9)	384 (223–346)
Почки	29	69,8 (43,3–99,8)	295 (269–325)	29	94,0 (63,4–136,7)	347 (316–375)
Надпочечники	28	1,91 (1,56–2,35)	5,34 (4,82–5,85)	29	1,21 (0,55–1,98)	8,69 (7,44–9,70)
Семенники	29	37,7 (28,7–49,6)	118 (109–127)	–		
Яичники	–			28	2,26 (0,00–5,56)	21,2 (18,9–23,6)

Таблица 7

Значения масс органов карликовых свиней и свиней мясных пород по литературным источникам

Орган	Абсолютная масса органа, кг	Массовые коэффициенты органов относительно массы тела, %
Сердце	0,111±0,017 [7], $M\pm SD$ 0,049±0,004 (самки), 0,062±0,006 (самцы) [8], $M\pm SD$ 0,33±0,01 [10], $M\pm SEM$	0,35±0,050 [7], $M\pm SD$ 0,52 (самцы) [9] 0,332 [10] 0,35–0,40 [11]
Легкие	0,223±0,044 [7], $M\pm SD$ 0,068±0,005 (самки), 0,078±0,006 (самцы) [8], $M\pm SD$ 0,84±0,01 [10], $M\pm SEM$	0,70±0,16 [7], $M\pm SD$ 0,566 (самцы) [9] 0,839 [10] 0,75–0,91 [11]
Печень	0,455±0,088 [7], $M\pm SD$ 0,205±0,012 (самки), 0,240±0,022 (самцы) [8], $M\pm SD$ 1,79±0,04 [10], $M\pm SEM$ 1,138–1,792 [13]	1,42±0,21 [7], $M\pm SD$ 1,67 (самцы) [9] 1,78 [10] 1,71–1,85 [11] 1,14–1,79 [13] <
Селезенка	0,053±0,013 [7], $M\pm SD$ 0,055±0,017 (самки), 0,060±0,011 (самцы) [8], $M\pm SD$ 0,17±0,01 [10], $M\pm SEM$ 0,120–0,197 [13] 0,112±0,004 [14]	0,17±0,044 [7], $M\pm SD$ 0,16 (самцы) [9] 0,166 [10] 0,23–0,29 [11] 0,12–0,20 [13] < 0,101 [14]
Почки	0,060±0,015(L), 0,061±0,014(R) [7], $M\pm SD$ 0,023±0,003 (самки), 0,029±0,003 (самцы) [8], вес одной почки, $M\pm SD$ 0,35±0,01 [10], $M\pm SEM$ 0,266–0,390 [13]	0,19±0,060(L), 0,19±0,057(R) [7], $M\pm SD$ 0,47 (самцы) [9] 0,348 [10] 0,28–0,31 [11] 0,27–0,39 [13] <
Головной мозг	0,058±0,003 (самки), 0,060±0,003 (самцы) [8], $M\pm SD$	0,44 (самцы) [9]

Примечание. [7–9] — карликовые свиньи; [10–14] — свиньи мясных пород; < — значения рассчитаны относительно массы тела 100 кг согласно ГОСТ 31476-2012⁴.

⁴ ГОСТ 31476-2012. Свиньи для убоя. Свинина в тушах и полутушах. Технические условия.

сообразным является сравнение массовых коэффициентов органов по отношению к массе тела. Массовые коэффициенты сердца, печени, селезенки и почек относительно массы тела у промышленных пород попадают в рассчитанные референтные интервалы, как и у лабораторных карликовых свиней. Массовые коэффициенты легких промышленных пород свиней выше (на 33–44 % относительно верхней границы интервала у самцов) или находятся на верхней границе рассчитанных интервалов (у самок), что связано с размерами животных и различными условиями содержания. У лабораторных карликовых свиней массовые коэффициенты легких относительно массы тела находятся преимущественно в пределах рассчитанных интервалов, при этом массовый коэффициент головного мозга выше в литературном источнике [9] (на 19 % относительно верхней границы интервала у самцов), что связано с меньшей массой тела животных (14,2 кг).

Обсуждение и заключение. Референтные интервалы масс органов, рассчитанные внутри определенной популяции животных, позволяют корректно интерпретировать полученные результаты измерений, по возможности избегая ложноположительных и лож-

ноотрицательных результатов. Референтные интервалы по показателям органов карликовых свиней преимущественно сопоставимы с имеющимися в научной литературе данными, при этом абсолютные значения легких и печени некоторых источников ниже рассчитанных, а массовый коэффициент головного мозга — выше. Вместе с этим, рассчитанные интервалы массовых коэффициентов некоторых органов по отношению к массе тела, а также абсолютные значения массы селезенки у карликовых свиней сопоставимы с данными по промышленным мясным породам свиней.

Необходимо учитывать, что в данном исследовании выборка составила 22–29 животных каждого пола, однако для объективности расчета предпочтительным считается количество более 120. Поэтому, даже несмотря на выбранный метод, подходящий для расчета интервалов при выборке животных менее 40, вычисленные референтные значения могут иметь некоторую дополнительную погрешность и приводить к ложноположительным результатам. Для увеличения прогностической значимости полученных референтных интервалов необходим анализ большего размера выборки.

Список литературы / References

1. Swindle MM, Smith AC (eds.). *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques*. Boca Raton: CRC Press; 2016. 607 p. <https://doi.org/10.1201/b19430>
2. Рыбакова А.В., Ковалева М.А., Калатанова А.В., Ванатиев Г.В., Макарова М.Н. Карликовые свиньи как объект доклинических исследований. *Международный вестник ветеринарии*. 2016;(3):168–176.
Rybakova AV, Kovaleva MA, Kalatanova AV, Vanatiev GV, Makarova MN. Mini Pigs as the Object of Pre-Clinical Studies. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2016;(3):168–176. (In Russ.).
3. Bode G, Clausen P, Gervais F, Loegsted J, Luft J, Nogues V, et al. The Utility of the Minipig as an Animal Model in Regulatory Toxicology. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2010;62(3):196–220. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.05.009>
4. Sellers RS, Mortan D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, et al. Society of Toxicologic Pathology Position Paper: Organ Weight Recommendations for Toxicology Studies. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(5):751–755. <https://doi.org/10.1080/01926230701595300>
5. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):36–44. <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
Evgina SA, Saveliev LI. Current Theory and Practice of Reference Intervals. *Laboratory Service*. 2019;8(2):36–44. <https://doi.org/10.17116/labs2019802136> (In Russ.).
6. Луговик И.А., Макарова М.Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):3–11. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>
Lugovik IA, Makarova MN. Toxicological Studies. Reference Intervals of Mass Coefficients of Internal Organs in a Sample of 1000 Rats. *Laboratory Animals for Science*. 2021;(1):3–11. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01> (In Russ.).
7. Fangui Min, Jinchun Pan, Xilong Wang, Rui'ai Chen, Fengguo Wang, Shuming Luo, et al. Biological Characteristics of Captive Chinese Wuzhishan Minipigs (*Sus Scrofa*). *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014:761257. <https://doi.org/10.1155/2014/761257>
8. Van Peer E, Downes N, Casteleyn C, Van Ginneken C, Weeren A, Van Cruchten S. Organ Data from the Developing Göttingen Minipig: First Steps towards a Juvenile PBPK Model. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;43(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/s10928-015-9463-8>
9. Suenderhauf C, Parrott NA. Physiologically Based Pharmacokinetic Model of the Minipig: Data Compilation and Model Implementation. *Pharmaceutical Research*. 2013;30(1):1–15. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0911-5>
10. Погодаев В.А., Пешков А.Д. Особенности развития внутренних органов свиней различных генотипов. *Перспективное свиноводство: теория и практика*. 2011;(1):9–10.
Pogodaev VA, Peshkov AD. Features of the Development of Internal Organs of Pigs of Various Genotypes.

Perspektivnoe svinovodstvo: teoriya i praktika. 2011;(1):11. (In Russ.).

11. Лобан Н. Селекция на мясность. Животноводство России. 2019;(6):29–31. <https://doi.org/10.25701/ZZR.2019.26.90.008>

Loban N. Selection for Meat. *Animal Husbandry of Russia*. 2019;(6):29–31. <https://doi.org/10.25701/ZZR.2019.26.90.008> (In Russ.).

12. Бабушкин В.А., Антипов А.Е., Негреева А.Н., Юрьева Е.В. Формирование внутренних органов у свиней при частичной замене комбикорма нетрадиционным кормом. Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. 2019;(4(59)):86–89.

Babushkin VA, Antipov AE, Negreeva AN, Yuryeva EV. Formation of Internal Organs in Pigs with Partial Replacement of Feed with Non-Traditional Feed. *Bulletin of Michurinsk State Agrarian University*. 2019;(4(59)):86. (In Russ.).

13. Зайко О.А., Бирюля И.К., Коновалова Т.В., Глущенко Е.Е., Короткевич О.С., Желтиков А.И. Абсолютная масса внутренних органов свиней породы ландрас, выращенных в Западной Сибири. Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). 2023;(1(66)):114–122. <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2023-66-1-114-122>

Zaiko OA, Biryulya IK, Konovalova TV, Gluschenko EE, Korotkevich OS, Zheltikov AI. The Absolute Mass of the Internal Organs of the Landras Pigs Grown in Western Siberia. *Bulletin of the NSAU (Novosibirsk State Agrarian University)*. 2023;(1(66)):114–122. <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2023-66-1-114-122> (In Russ.).

14. Озерной Е.В., Шевченко Б.П. Динамика роста массы, длины и плотности селезенки свиней породы ландрас. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2014;(4(48)):173–175

Ozernoy YeV, Shevchenko BP. Dynamics of Spleen Mass, Length and Density Growth in Landrace Hogs. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2014;(4(48)):173–175. (In Russ.).

15. Шатохин К.С., Никитин С.В., Князев С.П., Гончаренко Г.М., Ермолаев В.И., Запорожец В.И. Зоотехнические, физиологические и генетические особенности мини-свиней селекции ИЦиГ СО РАН. Новосибирск: Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (Краснообск); 2019. 198 с.

Shatokhin KS, Nikitin SV, Knyazev SP, Goncharenko GM, Ermolaev VI, Zaporozhets VI. *Zootechnical, Physiological and Genetic Features of Mini-Pigs of Breeded in Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*. Novosibirsk: Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnology of the Russian Academy of Sciences (Krasnoobsk); 2019. 192 p. (In Russ.).

16. Geffré A, Concordet D, Braun JP, Trumel C. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. *Veterinary Clinical Pathology*. 2011;40(1):107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2011.00287.x>

17. Бородин А. Ю. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов морских свинок. Лабораторные животные для научных исследований. 2023;(3):68–73. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-05>

Borodina AYU. Reference Intervals of Mass Coefficients of Internal Organs of Guinea Pigs. *Laboratory Animals for Science*. 2023;(3):68–73. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-05> (In Russ.).

18. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, Ceriotti F, Garg U, Horn P (eds.). *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Third edition. CLSI document C28-A3c*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. 61 p. URL: https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_C28-A3c+Vol.+28+No.+30.pdf

19. Daly CH, Higgins V, Adeli K, Grey VL, Hamid JS. Reference Interval Estimation: Methodological Comparison Using Extensive Simulations and Empirical Data. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(18):1145–1158. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.005>

20. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM., Barnhart KE, et al. ASVCP Reference Interval Guidelines: Determination of De Novo Reference Intervals in Veterinary Species and Other Related Topics. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012;41(4):441–453. <https://doi.org/10.1111/vcp.12006>

Об авторах:

Елизавета Владимировна Симонова, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код: [8230-4620](https://orcid.org/8230-4620), [ORCID, simonova.ev@doclinika.ru](mailto:simonova.ev@doclinika.ru)

Анастасия Игоревна Савватейкина, врач-патоморфолог отдела гистологии и патоморфологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код: [5899-5766](https://orcid.org/5899-5766), [ORCID, savvatejkina.ai@doclinika.ru](mailto:savvatejkina.ai@doclinika.ru)

Кира Тимуровна Султанова, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код: [4182-6935](https://orcid.org/4182-6935), [ORCID, sultanova.kt@doclinika.ru](mailto:sultanova.kt@doclinika.ru)

Марина Николаевна Макарова, доктор медицинских наук, директор АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), SPIN-код: [4450-7382](#), [ORCID](#), makarova.mn@doclinika.ru

Елизавета Владимировна Мазукина, заместитель руководителя отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

About the Authors:

Elizaveta V. Simonova, Researcher of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy”, (office 245, 3, Zavodskaya Sr., Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code: [8230-4620](#), [ORCID](#), simonova.ev@doclinika.ru

Anastasia I. Savvateikina, Pathologist of the of Histology and Pathomorphology Department, Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy” (office 245, 3, Zavodskaya Sr., Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), PIN-code: [5899-5766](#), [ORCID](#), savvateikina.ai@doclinika.ru

Kira T. Sultanova, Cand.Sci. (Medicine), Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy” (office 245, 3, Zavodskaya Sr., Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code: [4182-6935](#), [ORCID](#), sultanova.kt@doclinika.ru

Marina N. Makarova, Dr.Sci. (Medicine), Director of the Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy” (office 245, 3, Zavodskaya Sr., Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-код: [2479-7871](#), [ORCID](#), makarova.mn@doclinika.ru

Elizaveta V. Mazukina, Deputy Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Scientific and Production Association “House of Pharmacy” (office 245, 3, Zavodskaya Sr., Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), SPIN-code: [4450-7382](#), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

Заявленный вклад авторов:

Е.В. Симонова — анализ данных научной литературы, проведение статистической обработки и анализ полученных данных, обобщение результатов исследования, формулировка заключения.

А.И. Савватейкина — поиск, обобщение данных научной литературы.

К.Т. Султанова — редактирование и критический пересмотр текста рукописи.

М.Н. Макарова — формулирование идеи исследования, редактирование текста рукописи и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации.

Е.В. Мазукина — отбор биологических образцов.

Claimed Contributorship

EV Simonova: scientific literature data analysis, statistical processing and analysis of the obtained data, summarizing the research results, formulating the conclusion.

AI Savvateikina: search, summarizing the scientific literature data.

KT Sultanova: editing and critical revision of the text of the manuscript.

MN Makarova: formulating the research concept, editing the text of the manuscript and approving the final version of the manuscript for publication.

EV Mazukina: collecting the biological samples.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest Statement: the authors do not have any conflict of interest.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received 29.04.2024

Поступила после рецензирования / Received 24.05.2024

Принята к публикации / Received 27.05.2024