

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



УДК 615.076.9:591.1

Оригинальное эмпирическое исследование

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-1-7-14>

Абсолютные значения и массовые коэффициенты внутренних органов относительно массы тела и головного мозга собак породы бигль для использования в доклинических исследованиях



EDN: CTLKRP

Е.В. Мазукина , Е.А. Изъюрова , К.Т. Султанова

АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский,
Всеволожский район, Ленинградская обл., Российская Федерация✉ mazukina.ev@doclinika.ru

Аннотация

Введение. Оценку токсических свойств новых лекарственных препаратов необходимо проводить с использованием двух видов лабораторных животных, один из которых не должен относиться к грызунам. Собаки используются в качестве второго вида лабораторных животных при проведении доклинических исследований. Анализ массы органов в токсикологических исследованиях является важным показателем для выявления органов-мишеней тестируемых объектов. Существующие научные публикации содержат сведения об абсолютных и относительных массах органов животных возрастом 8–16 месяцев, при этом ни в одной из работ не проведен расчет относительно массы головного мозга. Анализ массы органов относительно массы головного мозга полезен при изменениях нормальной динамики массы тела, поскольку масса головного мозга более стабильна, чем масса тела. Таким образом, нами была поставлена цель — определить абсолютные значения масс и ориентировочные интервалы массовых коэффициентов органов у собак породы бигль относительно массы тела и головного мозга, а также сравнить массовые коэффициенты органов собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела, с литературными данными.

Материалы и методы. Исследование проведено в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область) в 2022 г. Для расчета ориентировочных интервалов были использованы данные животных контрольных групп различных экспериментов, полученные от 25 самцов и 17 самок возрастом от 14 до 22 месяцев. Регистрацию масс органов осуществляли на электронных весах. Статистические выбросы не оценивали, поскольку количество животных было небольшим, и предпочли непараметрический метод расчета интервалов. Для создания ориентировочных интервалов были проанализированы абсолютные значения массы органов и коэффициенты, рассчитанные относительно массы тела и головного мозга. Для последующего визуального сравнения собственных полученных данных с литературными осуществляли расчет среднего значения и стандартного отклонения в программе Statistica 10.

Результаты исследования. Установлены абсолютные значения масс и ориентировочные интервалы массовых коэффициентов сердца, легких с трахеей, тимуса, печени, селезенки, почек, надпочечников, головного мозга, семенников и яичников относительно массы тела и массы головного мозга собак породы бигль возрастом от 14 до 22 месяцев. При сравнении с литературными данными выявлены различия в массе печени самок, что может быть связано с различной степенью обескровливания органа в ходе некропсии. В целом, полученные значения по органам совпали с таковыми в опубликованных работах, за исключением тимуса: поскольку возраст собак, задействованных в нашем исследовании, был выше животных, описанных в литературе, полученное различие подтверждает возрастную инволюцию тимуса.

Обсуждение и заключение. Наличие внутрилабораторных интервалов позволяет корректно интерпретировать полученные результаты измерений масс органов, избегая ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Дальнейшие исследования в этой области позволят уменьшить разброс данных, что, в свою очередь, улучшит качество, надёжность и воспроизводимость научных результатов. Кроме того, в будущем это может привести к уменьшению количества животных, используемых в экспериментах.

Ключевые слова: собаки породы бигль, масса органов, массовые коэффициенты 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: Мазукина Е.В., Изъюрова Е.А., Султанова К.Т. Абсолютные значения и массовые коэффициенты внутренних органов относительно массы тела и головного мозга собак породы бигль для использования в доклинических исследованиях. *Ветеринарная патология*. 2025;24(1):7–14 <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-1-7-14>

Original Empirical Research

Use of Absolute Weights and Mass Coefficients of Beagle Dog Internal Organs Relative to Body and Brain Weights in Preclinical Studies

Elizaveta V. Mazukina , Ekaterina A. Izyurova , Kira T. Sultanova 

Joint Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy”, Leningrad Region, Vsevolozhsky District, Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Russian Federation

[✉mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

Abstract

Introduction. Toxicity of new drugs should be evaluated in two species of laboratory animals, one of them being non-rodent species. In preclinical studies, dogs are used as second laboratory animal species. In toxicological research, analysis of organ weights is an important parameter to detect the target organs in test animals. Data on organ absolute and relative weights in animals aged 8–16 months are available in the existing scientific publications, however, none of these papers provide calculations relative to the weight of brain. The analysis of organ weights relative to the weight of brain is useful when changes in the normal dynamics of body weight are observed, since weight of a brain is more stable than weight of a body. Therefore, the objective of the present research is to determine absolute weights and reference intervals of mass coefficients of beagle dog organs relative to body and brain weights, and to compare the mass coefficients of dog organs, which have been calculated as a proportion of organ to body weight, to the data available in the literature.

Materials and Methods. The study was conducted at the “Home of Pharmacy” (Leningrad Region) in 2022. To calculate the reference intervals, the data on 25 males and 17 females aged 14–22 months that participated in control groups of various experiments were used. The electronic scales were used to record organ weights. The statistical outliers were not evaluated, since the number of animals was small. A nonparametric method was chosen for calculating intervals. To create the reference intervals, the absolute organ weights and coefficients calculated relative to body and brain weights were analysed. For further visual comparison of data retrieved by the authors to that available in the literature, the mean value and standard deviation were calculated in the Statistica 10 software.

Results. Absolute weights and reference intervals of mass coefficients of the heart, lungs with trachea, thymus, liver, spleen, kidneys, adrenal glands, brain, testes and ovaries were established relative to body and brain weights of beagle dogs aged 14 to 22 months. When compared to the data available in literature, discrepancies in liver weights of females were revealed, which may be caused by the different degree of organ exsanguination during necropsy. On the whole, the values obtained for the organs coincided with that in the publications, with the exception of thymus: since the dogs in the present research were older than animals described in the literature, the obtained discrepancy confirms the age-related involution of thymus.

Discussion and Conclusion. Availability of internal laboratory reference intervals enables correct interpretation of the obtained results of organ weight measurements, thus, prevents the false positive and false negative results. Further research in this area will reduce data scattering, which in turn will enhance the quality, reliability and reproducibility of scientific results. Moreover, in the future, this may result in reduction of the number of animals used in experiments.

Keywords: beagle dogs, organ weights, mass coefficients of organs, toxicological research, preclinical studies

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 was conducted in compliance with the principles of the Convention and the Rules of good laboratory practice.

For Citation. Mazukina EV, Izyurova EA, Sultanova KT. Use of Absolute Weights and Mass Coefficients of Beagle Dog Internal Organs Relative to Body and Brain Weights in Preclinical Studies. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(1):7–14 <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-1-7-14>

Введение. В токсикологических исследованиях новых лекарственных препаратов наряду с грызунами обязательно задействованы животные, не относящиеся к грызунам, например собаки [1]. Наиболее широко используемой породой собак является бигль, благодаря их темпераменту, дрессируемости, приемлемым размерам и массе тела, репродуктивным характеристикам [2, 3]. Собаки задействованы в исследованиях с выявлением органов-мишеней в краткосрочных, субхронических и хронических исследованиях, особенно часто — в определении токсичности пероральных лекарственных форм [4–6].

Анализ массы органов в токсикологических исследованиях является необходимой процедурой для выявления органов-мишеней токсического действия тестируемых объектов [7]. Общество токсикологической патологии (STP) рекомендует взвешивать головной мозг, сердце, печень, почки, семенники, надпочечники, яичники, тимус, селезенку [8]. Массы тимуса и селезенки используют для оценки влияния исследуемого препарата на иммунную систему, в частности, в изучении иммунотоксических свойств [9], а при ингаляционном способе введения изучаемого препарата целесообразно оценивать массу легких.

Следует учесть, что на массу органов могут влиять различные факторы, не связанные с действием исследуемых препаратов. Так, например, масса селезенки может варьироваться из-за стресса, полнокровия, опосредованного эвтаназией, физиологических факторов. Масса тимуса зависит от индивидуальных особенностей и степени возрастной инволюции. Масса яичников коррелирует со стадией полового цикла [10]. Немаловажное значение имеет техника препарирования: необходимо обладать профессиональным навыком для корректного выделения органа, поскольку массовые показатели всех органов напрямую связаны с качеством их отделения от посторонних тканей [11, 12].

Литературные данные, содержащие сведения о массах органов собак, немногочисленны. В статье Choi S.Y. и др. [13] представлены данные по абсолютным и относительным массам органов собак породы бигль возрастом 6–9 месяцев. В работе Jackson B. и др. [14] получены данные от 8–38-месячных собак, при этом не указана масса тела животных, а относительные массы органов рассчитаны на килограмм массы тела. В таком случае сравнивать абсолютные значения масс не представляется возможным. Необходимые значения фигурируют в различных исследованиях у животных контрольных групп, но контрольные группы, как правило, малочисленны [15–17]. Ни в одной опубликованной работе не проведен расчет относительно массы головного мозга. Таким образом, *цель исследования* —

определить абсолютные значения масс и массовые коэффициенты внутренних органов собак породы бигль относительно массы тела и массы головного мозга, а также провести сравнение полученных массовых коэффициентов (относительно массы тела) с данными литературы.

Материалы и методы. Для формирования ориентировочных интервалов использовали данные массы тела и органов собак породы бигль из контрольных групп экспериментов, проведенных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область) и одобренных биоэтической комиссией. Эвтаназии были проведены летом и осенью 2022 г. Количество животных в совокупности составило 25 самцов и 17 самок (небеременных и нерожавших), массой тела от 11 до 17 кг. Возраст животных — от 14 до 22 месяцев.

Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария: при температуре воздуха 15–21 °С, влажности 30–70 %, 12-часовом световом дне [18]. Использовалось групповое содержание в вольерах от 2 до 5 особей одного пола, при формировании групп содержания учитывались сложившиеся социальные отношения во избежание конфликтов, также учитывалась масса тела. Кормление собак проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU¹, поение не ограничивали.

Животные были лишены корма в ночь перед эвтаназией, доступ к воде не был ограничен. Масса тела была определена непосредственно перед некропсией. Эвтаназию осуществляли с помощью передозировки анестетика совместно с миорелаксантом, седативным и анальгезирующим средствами, с последующим удалением жизненно важных внутренних органов. Обескровливание трупов специально не проводили. Органы были освобождены от окружающих тканей, легкие взвешивали с трахеей, трахея была перерезана у входа в грудную клетку, парные органы взвешивались вместе.

Регистрацию масс тимуса, яичников и надпочечников осуществляли на электронных весах Adventurer, модель RV 214 (ОНАУС, Китай). Максимальный предел взвешивания составлял 210 г, минимальный — 0,001 г. Цена поверочного деления 0,001 г. Класс точности II. Сердце, легкие с трахеей, печень, селезенку, почки, головной мозг, семенники взвешивали на электронных весах ВК-3000.1 (АО «МАССА-К», Россия). Максимальный предел взвешивания составлял 3000 г, минимальный — 5 г. Цена поверочного деления 0,1 г. Класс точности I.

Для дальнейшей корректной интерпретации полученных данных ориентировочные интервалы органов представлены в виде абсолютных значений (г), массовых коэффициентов относительно массы тела (%)

¹Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург, 2012. 48 с. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (дата обращения: 19.03.2025).

и массовых коэффициентов относительно массы головного мозга (%). Так как в экспериментах ввиду различных причин нередко случаи изменения нормальной динамики массы тела (чаще отрицательной на фоне токсических эффектов исследуемых препаратов), целесообразнее оценивать несколько показателей, включающих в себя анализ абсолютной массы органов и относительной массы (к массе головного мозга и тела). Анализ массы органов относительно массы головного мозга предпочтителен в описанных выше случаях, поскольку масса мозга наиболее стабильна при изменениях массы тела.

Массовые коэффициенты относительно массы тела были рассчитаны по формуле:

$$(m_o/m_t) \times 100,$$

где m_o — масса органа, m_t — масса тела животного.

Для определения массовых коэффициентов относительно массы головного мозга использовали следующую формулу:

$$(m_o/m_{gm}) \times 100,$$

где m_o — масса органа, m_{gm} — масса головного мозга.

Данные по массовым коэффициентам органов относительно массы тела и головного мозга, а также

абсолютные значения органов представлены отдельно для самцов и самок.

Статистические выбросы не оценивали, поскольку количество животных было небольшим, и предпочли непараметрический метод расчета интервалов. Для последующего визуального сравнения собственных полученных данных с литературными осуществляли расчет среднего значения и стандартного отклонения в программе Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты исследования. Согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) для данных по массовым коэффициентам органов был проведен расчет диапазона 2,5–97,5 процентиля, который является референтным интервалом [19]. В таблице 1 представлены ориентировочные интервалы абсолютных масс органов самцов и самок. В таблице 2 — значения массовых коэффициентов органов самцов и самок собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела. В таблице 3 — значения массовых коэффициентов органов самцов и самок собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе головного мозга.

Таблица 1

Интервалы абсолютных масс органов собак породы бигль, г

Орган	Самцы (n=25)	Самки (n=17)
Сердце	91–154	90–137
Легкие с трахеей	94–158	96–128
Тимус	2,76–14,23	3,52–14,29
Печень	348–666	359–732
Селезенка	27–102	25–73
Почки	56–86	43–65
Надпочечники	0,90–1,87	0,93–1,90
Головной мозг	78–104	80–94
Семенники	11–24	—
Яичники	—	0,48–2,44

Таблица 2

Интервалы по массовым коэффициентам органов собак породы бигль, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела, %

Орган	Самцы (n=25)	Самки (n=17)
Сердце	0,65–0,98	0,67–0,92
Легкие с трахеей	0,68–0,99	0,64–0,95
Тимус	0,017–0,093	0,024–0,089
Печень	2,36–4,56	2,97–4,85
Селезенка	0,21–0,69	0,18–0,52
Почки	0,36–0,58	0,35–0,44
Надпочечники	0,006–0,013	0,006–0,013
Головной мозг	0,51–0,79	0,53–0,74
Семенники	0,08–0,16	—
Яичники	—	0,003–0,016

Таблица 3

Интервалы по массовым коэффициентам органов собак породы бигль, рассчитанные как отношение массы органа к массе головного мозга, %

Орган	Самцы (n=25)	Самки (n=17)
Сердце	109–160	109–150
Легкие с трахеей	109–172	107–149
Тимус	3,22–14,30	4,17–16,34
Печень	395–676	414–854
Селезенка	31–115	28–84
Почки	61–89	52–75
Надпочечники	0,92–2,17	1,03–2,27
Семенники	13–27	–
Яичники	–	0,54–2,85

При оценке полученных интервалов различий между самцами и самками визуально не выявлено.

Сравнение собственных полученных данных с литературными представлено в таблицах 4 и 5. Стоит отметить, что собаки, задействованные в нашем исследовании, были старше животных, описанных в литературе [13, 15–17]. Для визуального сравнения с литературными данными были выбраны только массовые коэффициенты органов собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела. В целом, полученные значения по органам совпадали с таковыми в опубликованных работах, за исключением тимуса. Массовые ко-

эффициенты, рассчитанные нами, согласуются с таковыми у Choi S.Y. и др. [13]. В то же время в работах Wang X. и др. и Li F. и др. [15, 16] данный показатель был значительно выше полученных нами значений. Аналогичная картина наблюдается и у самок собак. Как известно, возрастная инволюция тимуса происходит у собак в период с 6 до 23 месяцев [20], что согласуется с полученными нами данными.

При сравнении с литературными данными были выявлены различия в массе печени самок, что может быть связано с различной степенью обескровливания органа в ходе некропсии.

Таблица 4

Сравнение собственных данных с литературными данными массовых коэффициентов органов самцов собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела, %, $M \pm SD$

Показатель	Собственные данные	[7]	[9] ^A	[10] ^A	[11] ^A
n	25	15	3	3	3
Масса тела, кг	11–17	9,86±0,94	9,48±0,43	–	8,898±0,331
Возраст, мес.	14–22	9	8-9	10–16	9
Сердце ^B	0,84±0,1	0,78±0,09	0,73±0,08	0,74±0,05	0,848±0,054
Легкие ^B	0,80±0,09	0,85±0,15	0,79±0,05	0,91±0,06	0,962±0,298
Тимус ^B	0,052±0,023	0,056±0,001	0,22±0,12	0,17±0,03	–
Печень ^B	3,23±0,70	2,73±0,41	3,23±0,15	2,91±0,23	2,734±0,405
Селезенка ^B	0,34±0,15	0,28±0,04	0,23±0,02	0,27±0,08	0,281±0,034
Почки ^B	0,46±0,06	0,41±0,06	0,46±0,04	0,49±0,00	–
Надпочечники ^B	0,010±0,002	–	0,017±0,009	0,013±0,000	–
Головной мозг ^B	0,63±0,07	0,75±0,09	0,65±0,05	0,70±0,04	0,834±0,025
Семенники ^B	0,12±0,02	–	0,16±0,01	0,083±0,055	–

Примечание:

^A — использованы данные контрольных групп на момент эвтаназии и некропсии из статей [9–11], возраст рассчитан исходя из данных о возрасте поступления животных в эксперимент с дальнейшим учетом времени карантинирования и длительности эксперимента до момента эвтаназии.

^B — $M \pm SD$ — среднее (M) ± стандартное отклонение (SD).

Таблица 5

Сравнение собственных данных с литературными данными массовых коэффициентов органов самок собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела, %, $M \pm SD$

Показатель	Собственные данные	[7]	[9] ^A	[10] ^A	[11] ^A
п	17	15	2	3	3
Масса тела, кг	11–17	8,74±1,25	8,85±0,22	–	8,174±0,59
Возраст, мес.	14–22	9	8–9	10–16	9
Сердце ^B	0,80±0,07	0,79±0,13	0,78±0,04	0,73±0,03	0,795±0,048
Легкие ^B	0,78±0,09	0,86±0,08	0,85±0,06	0,84±0,18	0,897±0,618
Тимус ^B	0,06±0,02	0,058±0,025	0,25±0,02	0,15±0,01	–
Печень ^B	3,90±0,53	2,85±0,66	3,23±0,50	2,65±0,06	2,699±0,091
Селезенка ^B	0,31±0,10	0,30±0,05	0,34±0,06	0,32±0,03	0,272±0,025
Почки ^B	0,39±0,03	0,40±0,06	0,45±0,05	0,38±0,03	–
Надпочечники ^B	0,009±0,002	–	0,016±0,004	0,012±0,002	–
Головной мозг ^B	0,61±0,06	0,83±0,10	0,61±0,06	0,76±0,08	0,700±0,298
Яичники ^B	0,01±0,004	–	0,011±0,001	0,013±0,009	–

Примечание:

^A — использованы данные контрольных групп на момент эвтаназии и некропсии из статей [9–11], возраст рассчитан исходя из данных о возрасте поступления животных в эксперимент с дальнейшим учетом времени карантинирования и длительности эксперимента до момента эвтаназии.

^B — $M \pm SD$ — среднее (M) ± стандартное отклонение (SD).

Обсуждение и заключение. Для проведения доклинических исследований наличие внутрилабораторных интервалов имеет большое значение, так как позволяет корректно интерпретировать полученные результаты измерений масс органов, избегая ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При анализе массовых коэффициентов органов нужно учитывать, что при выраженной динамике массы тела животного предпочтительнее использовать расчет относительно массы головного мозга (как наиболее стабильного показателя), также можно опираться на абсолютные массы органов и массовые коэффициенты органов собак, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела. В целом, полученные нами значения

по массам внутренним органам и их коэффициентам совпали с таковыми в опубликованных работах, за некоторым исключением (тимус, печень). Выявленные противоречия вероятно связаны с возрастной неоднородностью животных, а также различиями в техниках некропсии и сепарации органов, что еще раз свидетельствует о необходимости создания собственных внутрилабораторных интервалов. Продолжение данной работы позволит снизить разброс получаемых данных, что повысит качество, достоверность и воспроизводимость научных результатов, а также, в перспективе, будет способствовать снижению количества используемых в эксперименте интактных животных.

Список литературы / References

1. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Москва: Гриф и К; 2012. 944 с. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf (дата обращения: 06.03.2025).
- Mironov AN. *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Drugs. Part One.* Moscow: Grif and Co Publ.; 2012. 944 p. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf (accessed: 06.03.2025). (In Russ.).
2. Foster JR, Mowat V, Singh BP, Ingram-Ross JL, Bradley D. Chapter 19 - Animal Models in Toxicologic Research: Dog. In book: Haschek WM, Rousseaux C (Eds.). In book: *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Volume 1: Principles and Practice of Toxicologic Pathology.* Academic Press; 2022. P. 721–750. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821044-4.00008-X>
3. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование собак в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2023;(4):4–22. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-01>
- Makarova MN, Makarov VG. Dogs in Preclinical Research. *Laboratory Animals for Science.* 2023;(4):4–22. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-01> (In Russ.).

4. Hasiwa N, Bailey J, Clausning P, Daneshian M, Eileraas M, Farkas S, et al. Critical Evaluation of the Use of Dogs in Biomedical Research and Testing in Europe. *Alternatives to Animal Experimentation*. 2011;28(4):266–272. <https://doi.org/10.14573/altex.2011.4.326>
5. Schulte E, Arlt SP. What Kinds of Dogs Are Used in Clinical and Experimental Research? *Animals*. 2022;12(12):1487. <https://doi.org/10.3390/ani12121487>
6. Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, et al. Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and in Animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2000;32(1):56–67. <https://doi.org/10.1006/rtph.2000.1399>
7. Хохлова А.Л., Пятигорская Н.В. (ред.) *Доклиническое изучение лекарственных средств (промышленная фармация): учебник для студентов высших учебных заведений*. Москва: Группа Ремедиум; 2021. 395 с.
- Khokhlova AL, Pyatigorskaya NV (Eds.). *Preclinical Study of Drugs (Industrial Pharmacy): Textbook for Students of Higher Education Institutions*. Moscow: Remedium Group Publ.; 2021. 395 p. (In Russ.).
8. Sellers RS, Morton 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>
9. ICH Topic S8 Immunotoxicity Studies For Human Pharmaceuticals. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-8-immunotoxicity-studies-human-pharmaceuticals-step-5_en.pdf (accessed: 06.03.2025).
10. Gad SC. *Animal Models in Toxicology*. 3th Ed. CRC Press; 2016. 1152 p. <https://doi.org/10.1201/b18705>
11. Michael B, Yano B, Sellers RS, Perry R, Morton D, Roome N, et al. Evaluation of Organ Weights for Rodent and Non-Rodent Toxicity Studies: A Review of Regulatory Guidelines and a Survey of Current Practices. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(5):742–750. <https://doi.org/10.1080/01926230701595292>
12. Лосева Е.А., Савватейкина А.И., Устенко Ж.Ю., Беляева Е.В., Гущин Я.А. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 7: собаки, кошки. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023;(4):43–59. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-04>
- Loseva EA, Savvateikina AI, Ustenko ZhYu, Belyaeva EV, Guschin YaA. Technique of Dissection and Extracting Organs of Laboratory Animals. Message 7: Dogs, Cats. *Laboratory Animals for Scientific Research*. 2023;(4):43–59. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-04> (In Russ.).
13. Choi SY, Hwang JS, Kim IH, Hwang DY, Kang HG. Basic Data on the Hematology, Serum Biochemistry, Urology, and Organ Weights of Beagle Dogs. *Laboratory Animal Research*. 2011;27(4):283–291. <https://doi.org/10.5625/lar.2011.27.4.283>
14. Jackson B, Cappiello VP. Ranges of Normal Organ Weights of Dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1964;6(6):664–668. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(64\)90116-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(64)90116-4)
15. Wang X, Zhou W, Ihsan A, Chen D, Cheng G, Hao H, et al. Assessment of Thirteen-Week Subchronic Oral Toxicity of Cyadox in Beagle Dogs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015;73(2):652–659. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.023>
16. Li F, He X, Niu W, Feng Y, Bian J, Kuang H, et al. Sub-Chronic Safety Evaluation of the Ethanol Extract of *Aralia Elata* Leaves in Beagle Dogs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016;79:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.005>
17. Shin JW, Park HJ, Kwon M, Son CG. Scientific Evaluation of the Chronic Toxicity of the Herbal Medicine CGX in Beagle Dogs. *Food and Chemical Toxicology*. 2010;48(2):743–749. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.008>
18. Бармина Т.Г., Веснина Е.В., Акимова М.А. Зоотехнические аспекты содержания лабораторных собак. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023(1):70–80. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-01-07>
- Barmina TG, Vesnina EV, Akimova MA. Zootechnical Aspects of Keeping Laboratory Dogs. *Laboratory Animals for Scientific Research*. 2023(1):70–80. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-01-07> (In Russ.).
19. CLSI EP28-A3c. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory*. Approved Guideline. 3th Ed. CLSI; 2010. 72 p. URL: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/> (accessed: 06.03.2025).
20. Woicke J, Al-Haddawi MM, Bienvenu JG, Caverly Rae JM, Chanut FJ, Colman K, et al. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Dog. *Toxicologic Pathology*. 2021;49(1):5–109. <https://doi.org/10.1177/0192623320968181>

Об авторах:

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), [SPIN-код](#), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

Екатерина Александровна Изьюрова, 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](#), [ORCID](#), izyurova.ea@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](#), [ORCID](#), sultanova.kt@doclinika.ru

Заявленный вклад авторов:

Е.В. Мазукина — написание и редактирование текста статьи, проведение статистической обработки и анализ полученных данных, обобщение результатов исследования, формулировка заключения, ответственность за все аспекты работы.

Е.А. Изьюрова — написание и редактирование текста статьи, анализ и обобщение данных научной литературы.

К.Т. Султанова — редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Elizaveta V. Mazukina, Deputy Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-код](#), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

Ekaterina A. Izyurova, Pathologist of the Histology and Pathomorphology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), izyurova.ea@doclinika.ru

Kira T. Sultanova, Cand.Sci. (Medicine), Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), sultanova.kt@doclinika.ru

Claimed Contributorship:

EV Mazukina: writing and editing the text of the article, statistical processing and analysis of the obtained data, summarizing the research results, formulating the conclusions, overall project management.

EA Izyurova: writing and editing the text of the article, analysing and reviewing the data of scientific literature.

KT Sultanova: editing the text.

Conflict of Interest Statement: the authors declare no conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 20.01.2025

Поступила после рецензирования / Reviewed 21.02.2025

Принята к публикации / Accepted 25.02.2025