

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

# Сезонная динамика абсолютной и относительной массы органов самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев

Д.А. Арешидзе, М.В. Кондашевская, М.А. Козлова, А.И. Ануркина, К.А. Касабов

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Для корректной интерпретации результатов доклинических и фундаментальных исследований необходимо точно оценивать биометрические показатели «нормы» и их пределы. Известно, что биометрические показатели животных генетически чистых линий могут отличаться в зависимости от таких факторов, как пол и возраст, при этом исследователи уделяют мало внимания фактору сезонности. В связи с этим для физиологии и патофизиологии представляется актуальной разработка референсных значений «нормы» и их пределов для работы с животными генетически чистых линий в определенные периоды онтогенеза и в разные сезоны года.

**Цель** — изучить абсолютную массу тела и органов, а также относительную массу органов половозрелых самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев в разные сезоны года.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 160 крысах самцах линии Вистар. Животных разделили на 4 группы таким образом, чтобы крысы достигали возраста трёх месяцев в один из сезонов года — весной, летом, осенью или зимой. В каждой группе измеряли абсолютную и относительную массу тела и отдельных органов: мозга, селезёнки, тимуса, печени, почек, надпочечников, сердца, лёгких, семенников.

**Результаты.** Наиболее выраженные сезонные различия выявлены по показателям абсолютной массы всех органов, тогда как коэффициенты относительной массы органов различались только в 50% случаев. Отмечены синхронные сезонные различия в массе почек и надпочечников. Самая существенная сезонная вариабельность по обоим исследуемым показателям массы выявлена для сердца.

**Заключение.** Абсолютная масса органов является одним из наиболее чувствительных показателей при определении референсных значений, однако следует принимать во внимание и изменение коэффициента относительной массы. В представленном исследовании установлены референсные диапазоны массы основных органов в популяции здоровых генетически однородных крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев и показаны сезонные колебания этих референсных диапазонов. Необходимо дальнейшее изучение причин изменения массы органов в сочетании с патологоанатомическими данными.

**Ключевые слова:** референсные интервалы; крысы линии Вистар; абсолютная масса органов; относительная масса органов; сезонная изменчивость.

## Как цитировать:

Арешидзе Д.А., Кондашевская М.В., Козлова М.А., Ануркина А.И., Касабов К.А. Сезонная динамика абсолютной и относительной массы органов самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев // Морфология. 2024. Т. 162, № 3. С. 266–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

## Seasonal changes in absolute and relative organ weight in 3-month male Wistar rats

David A. Areshidze, Marina V. Kondashevskaya, Mariya A. Kozlova, Anna I. Anurkina, Kirill A. Kasabov

Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** To correctly interpret preclinical studies and basic research, it is necessary to accurately assess the biometric parameters of normal status and their limits. Biometric parameters of animals of genetically pure lines are known to vary according to factors such as sex and age, but little attention is paid to a seasonal factor. Therefore, it seems relevant for physiology and pathophysiology to develop reference values of normal status and their limits for working with genetically pure animals during certain periods of ontogenesis and different seasons.

**AIM:** The aim of the study was to determine the absolute body and organ weights and the relative organ weights of adult male Wistar rats at three months of age during different seasons of the year.

**MATERIALS AND METHODS:** The experiment involved 160 male Wistar rats. The animals were divided into four groups so that the rats reached the age of three months in one of the seasons: spring, summer, fall, or winter. In each group, absolute and relative body and organ weights were measured for the brain, spleen, thymus, liver, kidneys, adrenal glands, heart, lungs, and testes.

**RESULTS:** The most significant seasonal differences were found in the absolute weights of all organs, while the relative weight coefficients of the organs differed in only 50% of the cases. Synchronous seasonal differences in kidney and adrenal gland weights were observed. The heart was found to have the most significant seasonal variability in both weight parameters studied.

**CONCLUSIONS:** The absolute organ weight is one of the most sensitive parameters in determining reference values, but changes in the relative weight coefficient should also be considered. This study established reference ranges for the weight of major organs in a population of healthy, genetically homogeneous Wistar rats at three months of age and showed seasonal variations in these reference ranges. Further research is needed to understand changes in organ weights combined with pathological data.

**Keywords:** reference ranges; Wistar rats; absolute organ weight; relative organ weight; seasonal variability

### To cite this article:

Areshidze DA, Kondashevskaya MV, Kozlova MA, Anurkina AI, Kasabov KA. Seasonal changes in absolute and relative organ weight in 3-month male Wistar rats. *Morphology*. 2024;162(3):266–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

Submitted: 29.05.2024

Accepted: 17.10.2024

Published: 04.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

## 3月龄雄性Wistar大鼠器官绝对和相对质量的季节动态变化

David A. Areshidze, Marina V. Kondashevskaya, Mariya A. Kozlova, Anna I. Anurkina, Kirill A. Kasabov

Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

### 摘要

**论证。**为了正确解释临床前研究和基础研究的结果，必须准确评估“标准”的生物测量指标及其范围。众所周知，基因纯系动物的生物特征指标可能会因性别、年龄等因素而有所不同，而研究人员很少关注季节性因素。因此，对于生理学和病理生理学来说，制定“标准”的参考值及其在个体发生的某些时期和一年中不同季节的遗传纯系动物的范围是有现实意义的。

**目的** — 研究一年中不同季节3月龄时性成熟雄性Wistar大鼠的身体和器官的绝对质量，以及器官的相对质量。

**材料和方法。**实验以160只雄性Wistar大鼠为研究对象。这些动物被分成4组，使大鼠在一年中的某个季节（春、夏、秋或冬）长到3个月大。每个组都测量了身体和各个器官的绝对和相对质量：脑、脾、胸腺、肝、肾、肾上腺、心、肺、睾丸。

**结果。**最明显的季节性差异出现在所有器官的绝对质量中，而器官相对质量的系数仅在50%的情况下存在差异。注意到肾脏和肾上腺质量的同步季节性差异。在所研究的两个质量指标中，心脏的季节变化最为明显。

**结论。**器官的绝对质量是确定参考值时最敏感的指标之一，但也应考虑相对质量系数的变化。在本研究中，确定了三个月龄Wistar大鼠健康遗传同质性群体的主要器官质量的参考范围，并显示了这些参考范围的季节性波动。必须结合病理学和解剖学数据进一步研究器官质量变化的原因。

**关键词：**参考区间；Wistar大鼠；绝对器官质量；相对器官质量；季节变异。

### To cite this article:

Areshidze DA, Kondashevskaya MV, Kozlova MA, Anurkina AI, Kasabov KA. 3月龄雄性Wistar大鼠器官绝对和相对质量的季节动态变化. *Morphology*. 2024;162(3):266–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633001>

收到: 29.05.2024

接受: 17.10.2024

发布日期: 04.12.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

При разработке и внедрении лекарственных препаратов этап доклинических исследований остаётся одним из наиболее важных, что обусловлено необходимостью оценки эффективности и безопасности исследуемых соединений. Нередко исследования новых лекарственных веществ прекращаются уже на стадии клинических исследований из-за признаков токсичности, не выявленных при проведении доклинических испытаний.

Одним из путей решения подобных проблем является создание баз референсных интервалов биометрических показателей, ассоциированных со здоровьем лабораторных животных и учитывающих их пол, возраст, а также сезон проведения исследований. Под референсным интервалом подразумевается 95% центральный диапазон распределения величины исследуемого параметра, характеризующего здоровье животных, ограниченный верхним и нижним референсными пределами.

Белые крысы — самый распространённый объект лабораторных исследований, что обусловлено небольшой массой тела, относительной простотой содержания и разведения, непродолжительным периодом внутриутробного и постнатального развития, а также короткой продолжительностью жизни [1].

Определение массы внутренних органов и вычисление коэффициента относительной массы (ОМК; отношение абсолютной массы органа к массе тела) является обязательным этапом доклинических исследований. ОМК рассматривается как интегральный показатель, изменения которого отражают объективное состояние внутренних органов в норме и при патологии. Однако, в токсикологических исследованиях целесообразно рассматривать референсные интервалы не только в виде ОМК, но и в виде абсолютной массы органов, поскольку этот показатель может дать более объективную информацию при значительных изменениях массы тела [2, 3]. Следует отметить, что показатели абсолютной и относительной массы органов обычно характеризуются возрастными и сезонными колебаниями.

Поэтому представляется актуальным создание базы референсных интервалов абсолютной и относительной массы органов половозрелых самцов крыс линии Вистар в различные периоды онтогенеза и с учётом сезона.

## ЦЕЛЬ

Изучение изменений абсолютной массы тела, а также абсолютной и относительной массы органов половозрелых самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев в зависимости от времени года — сезона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено экспериментальное неослепленное одно-центровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения животных в эксперимент: масса тела  $250 \pm 20$  г, отсутствие внешних дефектов, повреждений, поведенческих отклонений.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе лаборатории патологии клетки НИИ Морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

### Продолжительность исследования

Исследование проводили в течение января, апреля, июля и октября 2024 года.

### Объекты исследования

Работа выполнена на 160 самцах крыс аутбредной линии Вистар в возрасте 3 месяцев, с массой тела  $250 \pm 20$  г. Животные получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России «Столбовая».

Всех животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 5 голов в каждой, при естественном освещении, контролируемой температуре воздуха  $20\text{--}22^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха 40–50%. Крысы имели свободный доступ к питьевой воде и брикетированному корму ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», сертификат соответствия № РОССТУ.п081.В00113, ГОСТ Р50258-92).

Длительность периода адаптации к условиям вивария составляла 20 суток. Выведение крыс из эксперимента осуществляли в интервале с 9:00 до 10:30 ч в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа (100%  $\text{CO}_2$ ). Заполнение объёма камеры газом производили со скоростью 20% в минуту во избежание возникновения у животных диспноэ и боли. Под действием газа животные засыпали, после чего их взвешивали и проводили эвисцерацию.

### Анализ в группах

В исследовании все животные были разделены на 4 равные группы по 40 животных в каждой ( $n=40$ ) — по одной группе на каждый сезон года.

### Описание медицинского вмешательства

Извлеченные органы осматривали макроскопически для выявления видимых патологических изменений, и в случае обнаружения таковых животное отбраковывали. Извлеченные органы взвешивали на весах

CAS CAUX-220 (Южная Корея). Вычисляли относительную массу каждого органа.

Фрагменты органов фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине с последующей стандартной проводкой по спиртам возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°) и ксилолу. После проводки ткани заливали в гистологическую среду «Гистомикс» (БиоВитрум, Россия). Серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на санном микротоме Leica SM2010 R (Германия). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Микроскопическое исследование препаратов для обнаружения возможных патологических изменений выполняли на микроскопе Leica DM 2500 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Германия).

### Этическая экспертиза

При проведении экспериментов авторы руководствовались принципами гуманности, изложенными в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434—2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (протокол № 34, от 22 апреля 2022 г.).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Построение графиков и статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPadPrism v8.41 (США). В качестве группы сравнения использовали показатели животных группы «Зима». Тип распределения данных оценивали с помощью теста Д'Агостино–Пирсона. При нормальном распределении использовали *t*-тест Стьюдента для парного сравнения и тест Тьюки для сравнения трёх и более групп. Различия между группами исследования и контрольной группой оценивали с помощью теста Даннета. В случаях, когда распределение не соответствовало нормальному использовали тест Манна–Уитни для парного сравнения и тест Данна для сравнения трёх и более групп. Значимыми считали различия при уровне статистической значимости ( $\alpha$ ) или вероятности ошибки отклонения от нулевой

гипотезы ниже 5% ( $p < 0,05$ ). В описании результатов исследования данные приведены в виде арифметического среднего и стандартного отклонения. Сила различий обозначена следующим образом: \* соответствует  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ ; \*\*\* —  $p < 0,0005$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлено, что масса тела самцов крыс линии Вистар в течение года заметно изменяется: в весенний и летний периоды она статистически значимо снижается по сравнению с осенним и зимним периодом (табл. 1).

В то время как сезонные изменения ОМК головного мозга крыс были статистически не значимыми, показатель абсолютной массы существенно повышен зимой и осенью по сравнению с весенним и летним периодом (табл. 2).

Сходные сезонные трансформации показателей массы отмечены и для селезёнки — максимальное значение абсолютной массы наблюдали зимой и осенью. В то же время абсолютная масса центрального органа иммунной системы — тимуса была снижена лишь осенью.

Для сезонных колебаний абсолютной массы печени оказалось характерным снижение весной и летом, тогда как изменений ОМК органа не выявлено (см. табл. 2).

Не было выявлено изменений относительной массы лёгких, в то время как абсолютная масса органа оказалась сниженной во все сезоны по сравнению с зимним периодом (см. табл. 2).

Аналогичное сезонное снижение абсолютной массы наблюдали и для сердца, но в отличие от уже описанных органов, изменения затронули и абсолютную массу сердца, и ОМК (см. табл. 2).

Сезонные изменения почек и надпочечников происходили синхронно — максимальная абсолютная масса зимой и существенное снижение в остальные сезоны (см. табл. 2). Масса почек и надпочечников также характеризуется изменениями коэффициента относительной массы. Самое низкое значение ОМК почек отмечено осенью, тогда как в остальные сезоны этот показатель существенно не различался. Относительная масса надпочечников также имела минимум осенью, а максимум пришёлся на летний период.

Абсолютная масса семенников повышена летом и осенью, а ОМК — весной и летом ( $p \leq 0,005$ ; см. табл. 2).

Таблица 1. Масса тела самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев в разные сезоны года

Table 1. Body weight of male Wistar rats at the age of three months in different seasons of the year

Времена года	Зима, (n=40)	Весна, (n=40)	Лето, (n=40)	Осень, (n=40)
Масса тела, г	249,70±10,29	237,20±9,78 ***	220,60±9,09 ***	248,30±8,78

Примечание. n — количество животных в группе; \*\*\* —  $p \leq 0,0005$  при сравнении с массой тела животных зимой.

Note. n — number of animals in a group; \*\*\* —  $p \leq 0.0005$  when compared with the body weight of animals in winter.

Таблица 2. Абсолютная и относительная масса органов самцов крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев в разные сезоны  
Table 2. Absolute and relative mass of organs of male Wistar rats at the age of three months in different seasons of the year

Орган	Зима		Весна		Лето		Осень	
	Абсолютная масса, г	Относительная масса, %						
Головной мозг	2,02±0,08	1,80±0,10	1,91±0,08 **	1,79±0,11	1,80±0,075 ***	1,81±0,11	2,01±0,07	1,82±0,12
Селезёнка	1,55±0,06	0,62±0,05	1,47±0,06 ***	0,62±0,06	1,43±0,06 ***	0,65±0,06	1,49±0,05	0,60±0,04
Тимус	0,57±0,160	0,220±0,010	0,550±0,022	0,230±0,012	0,570±0,024	0,26±0,10	0,490±0,017 ***	0,20±0,090
Печень	13,09±0,53	5,24±0,15	12,46±0,50 **	5,25±0,14	11,72±0,48 **	2,31±0,09	12,84±0,42	5,17±0,12
Почка	2,02±0,08	0,81±0,09	1,88±0,07 ***	0,79±0,10	1,83±0,07 **	0,83±0,08	1,97±0,07 ***	0,78±0,09 *
Надпочечник	0,100±0,004	0,041±0,002	0,095±0,003 ***	0,040±0,003	0,099±0,004 **	0,045±0,002 **	0,091±0,003 ***	0,037±0,002 **
Сердце	1,07±0,04	0,43±0,04	0,94±0,39 ***	0,40±0,03 *	0,88±0,04 **	0,40±0,04 *	1,02±0,04 **	0,41±0,03 *
Лёгкие	2,19±0,09	0,88±0,05	2,06±0,85 *	0,88±0,04	1,94±0,80 *	0,87±0,05	1,96±0,07 *	0,87±0,05
Яички	2,02±0,08	0,81±0,11	1,99±0,08	0,84±0,09 *	1,85±0,08 ***	0,84±0,08 *	1,96±0,07 **	0,79±0,10

Примечание. Для парных органов — почка, надпочечник и яичко приведена суммарная масса обоих органов; \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,005$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,0005$  при сравнении с массой органа зимой.  
Note. For paired organs — kidney, adrenal gland and testis, the total mass of both organs is given; \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,005$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,0005$  when compared to the mass of the organ in winter.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование патогенеза заболеваний и воспроизведение биологических процессов является ведущей задачей в области физиологических и патофизиологических исследований. Интерпретация полученных данных особенно остро ставит вопрос о референсных значениях «нормы», то есть типичных показателях морфологических, физиологических и биохимических констант здорового организма. В настоящее время в экспериментальной физиологии и патофизиологии чаще всего используют животных генетически чистых линий, трансгенных и нокаутных животных. Несомненно, такие животные отличаются от своих диких сородичей. Однако несовпадение их физиологических констант с общепринятыми показателями чаще всего трактуется как патологию, тогда как для линейных особей эти значения являются нормой. Кроме того, актуальной проблемой остаётся разработка критериев экстраполяции на человека результатов экспериментов, выполненных на искусственно выведенных линиях животных. Особый вопрос — насколько различия в физиологических показателях лабораторных животных отражаются на их реакциях на одинаковые воздействия, то есть, в какой мере исходное состояние влияет на адаптивные возможности организма.

Всё вышеизложенное подчёркивает важность разработки референсных значений «нормы» в физиологии и патофизиологии, поскольку практическая значимость данной проблемы остаётся недостаточно явной.

В данном исследовании обобщены и проанализированы тенденции сезонных изменений абсолютной массы органов и коэффициентов ОМК, а также массы тела половозрелых генетически однородных самцов крыс линии Вистар в возрасте 3 месяцев. Выявленная в нашем исследовании более высокая масса тела самцов крыс в осенний и зимний период противоречит результатам некоторых опубликованных работ, где масса тела грызунов либо не менялась [4], либо увеличивалась в весенний и летний период [5–7]. Можно предположить, что такие отличия обусловлены как разным возрастом самцов крыс на момент проведения исследования, так и содержанием животных при искусственном освещении с резкой одномоментной сменой светового режима, без небольших ежедневных изменений продолжительности тёмной и светлой фазы, свойственных естественному освещению. В исследованиях ряда авторов у самцов крыс линии F344 в возрасте около трёх месяцев были зафиксированы изменения массы тела [8], однонаправленные с изменениями, обнаруженными в нашем исследовании у крыс линии Вистар такого же возраста. Схожую динамику массы тела демонстрировали и мыши линии C57BL/6J [9, 10], а также хорьки [11].

Стоит отметить, что наиболее постоянные сезонные различия выявлены по показателю абсолютной массы всех органов, тогда как коэффициенты ОМК проявляли

сезонную изменчивость только в половине случаев. Интересно, что синхронные сезонные изменения наблюдали лишь по массе почек и надпочечников, что согласуется с литературными данными [12] и может быть связано с сезонными колебаниями синтеза адренокортикотропного гормона.

В нашей работе такие важные органы иммунной системы, как тимус и селезёнка, характеризуются отсутствием симультанности изменений, что совпадает с данными, полученными при изучении беспородных крыс [13]. Наиболее выраженная сезонная вариабельность была обнаружена для сердца по обоим показателям массы. Мы предполагаем, что это связано с сезонными изменениями объёма циркулирующей крови.

Ряд исследователей считает, что масса мозга имеет самую низкую изменчивость по сравнению с другими органами. С целью снижения вариабельности данных эти авторы рекомендуют оценивать соотношение массы тела и мозга [14, 15].

Увеличение массы яичек, обнаруженное в нашем исследовании, согласуется с данными об изменении их массы у крыс линии Fischer 344 [16], сирийских хомячков [17] и намибийской песчанки [18]. Возможной причиной могут быть сезонные изменения плотности рецепторов половых гормонов и секреции гонадотропинов, стероидных и тиреоидных гормонов, связанные с наиболее благоприятными условиями для размножения в весенний и летний период [19].

Масса органов является одним из наиболее чувствительных показателей при изучении фармакологических воздействий, например при исследовании токсичности лекарственных средств. Определение контрольных значений массы органов лабораторных животных в каждом испытательном центре, где проводят фармакологические исследования, стало стандартной практикой [20, 21]. Известно о целом ряде факторов, которые влияют на массу органов животных: порода, возраст, пол, условия проведения эксперимента, факторы окружающей среды [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсолютная масса органов является одним из наиболее чувствительных показателей при определении референсных значений «нормы», однако следует принимать во внимание и изменения коэффициентов относительной массы соответствующих органов. Данное исследование является одним из первых в России, где установлены референсные диапазоны массы основных органов у здоровых генетически однородных самцов крыс линии Вистар в возрасте 3 месяцев, а также обобщены данные о тенденциях их сезонных изменений. Необходимо дальнейшее изучение основных причин изменения массы органов в сочетании с анализом патологоанатомических данных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского № 124021600054-9.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.А. Арешидзе — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание и редактирование текста рукописи; М.В. Кондашевская — обработка материала, написание и редактирование текста

рукописи; М.А. Козлова, А.И. Ануркина, К.А. Касабов — сбор и обработка материала.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The research was carried out as a part of the State assignment of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery N 124021600054-9.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.A. Areshidze — research conception and design, processing of material, writing and editing of the manuscript; M.V. Kondashevskaya — processing of material, writing and editing of the manuscript; M.A. Kozlova, A.I. Anurkina, K.A. Kasabov — collection and processing of material.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н. Москва: Гриф и К, 2012. Часть 1. EDN: SDEWMP
2. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Абрашова Т.В., и др. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2013.
3. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., и др. Процентное соотношения массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия [К оценке влияния лекарственных препаратов на наиболее чувствительные внутренние органы (органы-мишени); опыты на белых крысах // Международный вестник ветеринарии. 2013. № 2. С. 58–63
4. Navarro-Masip È., Manocchio F., Colom-Pellicer M., et al. Vitis vinifera L. Bioactive Components Modulate Adipose Tissue Metabolic Markers of Healthy Rats in a Photoperiod-Dependent Manner // *Mol Nutr Food Res.* 2023. Vol. 67, N 17. ID: e2300074. doi: 10.1002/mnfr.202300074
5. Котельникова С.А. Нейроэндокринный гомеостаз в условиях токсического стресса при различных режимах освещенности: дис. ... доктора биологических наук. Астрахань, 2015. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_008143337/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_008143337/) Дата обращения: 27.05.2024. EDN: KTPJEX
6. Otsuka T., Goto M., Kawai M., et al. Photoperiod regulates corticosterone rhythms by altered adrenal sensitivity via melatonin-independent mechanisms in Fischer 344 rats and C57BL/6J mice // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 6. ID: e39090. doi: 10.1371/journal.pone.0039090
7. Morgan P.J., Ross A.W., Mercer J.G., Barrett P. Photoperiodic programming of body weight through the neuroendocrine hypothalamus // *J Endocrinol.* 2003. Vol. 177. N 1. P. 27–34. doi: 10.1677/joe.0.1770027
8. Mariné-Casadó R., Domenech-Coca C., Del Bas J.M., et al. Intake of an Obesogenic Cafeteria Diet Affects Body Weight, Feeding Behavior, and Glucose and Lipid Metabolism in a Photoperiod-Dependent Manner in F344 Rats // *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. ID: 1639. doi: 10.3389/fphys.2018.01639
9. Otsuka T., Kawai M., Togo Y., et al. Photoperiodic responses of depression-like behavior, the brain serotonergic system, and peripheral metabolism in laboratory mice // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 40. P. 37–47. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.013
10. Otsuka T., Goda R., Iwamoto A., et al. Dietary protein ingested before and during short photoperiods makes an impact on affect-related behaviours and plasma composition of amino acids in mice // *Br J Nutr.* 2015. Vol. 114, N 10. P. 1734–1743. doi: 10.1017/S0007114515003396
11. Jones E.J., Poole K.C., Sollini J., et al. Seasonal weight changes in laboratory ferrets // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 8. ID: e0232733. doi: 10.1371/journal.pone.0232733
12. Cohen I.R., Mann D.R. Seasonal changes associated with puberty in female rats: effect of photoperiod and ACTH administration // *Biol Reprod.* 1979. Vol. 20, N 4. P. 757–762. doi: 10.1095/biolreprod20.4.757
13. Шараева Г.А. Изменения индекса массы тимуса и селезёнки белых крыс в условиях интоксикации солью кадмия в разные сезоны года // *Наука и современность.* 2010. № 3-1. С. 22–26
14. Long G.G., Symanowski J.T., Roback K. Precision in data acquisition and reporting of organ weights in rats and mice // *Toxicol Pathol.* 1998. Vol. 26, N 3. P. 316–318. doi: 10.1177/019262339802600304
15. Bailey S.A., Zidell R.H., Perry R.W. Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: what is the best analytical endpoint? // *Toxicol Pathol.* 2004. Vol. 32, N 4. P. 448–466. doi: 10.1080/01926230490465874
16. Tavolaro F.M., Thomson L.M., Ross A.W., et al. Photoperiodic effects on seasonal physiology, reproductive status and hypothalamic gene expression in young male F344 rats // *J Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 27. N 2. P. 79–87. doi: 10.1111/jne.12241
17. Bartke A., Amador A.G., Chandrashekar V., Klemcke H.G. Seasonal differences in testicular receptors and steroidogenesis // *J Steroid Biochem.* 1987. Vol. 27. N 1-3. P. 581–587. doi: 10.1016/0022-4731(87)90357-8

18. Muteka S.P., Chimimba C.T., Bastos A.D.S., et al. Photoperiodic effects on the male gonads of the Namibian gerbil, *Gerbilliscus cf. leucogaster* from central Namibia // *Mamm Biol.* 2020. Vol. 100. P. 165–171. doi: 10.1007/s42991-020-00008-y
19. Nishiwaki-Ohkawa T., Yoshimura T. Molecular basis for regulating seasonal reproduction in vertebrates // *J Endocrinol.* 2016. Vol. 229. N 3. P. 117–127. doi: 10.1530/JOE-16-0066
20. Nirogi R., Goyal V.K., Jana S., et al. What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and

- body/brain weight for rodent toxicity studies // *IJPSR.* 2014. Vol. 5. N 4. P. 1525–1532. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(4).1525-32
21. Faqi A.S., editor. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 3rd ed. London: Academic Press, 2024.
22. Lazic S.E., Semenova E., Williams D.P. Determining organ weight toxicity with Bayesian causal models: Improving on the analysis of relative organ weights // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. ID: 6625. doi: 10.1038/s41598-020-63465-y

## REFERENCES

1. Mironov AN, editor. *Guidelines for conducting preclinical drug research.* (Part 1.) Moscow: Grif I K; 2012. (In Russ.) EDN: SDEWMP
2. Makarov V.G., Makarova M.N. Abrashova T.V., i dr. *Fiziologicheskiye, biokhimicheskiye i biometricheskiye pokazateli normy eksperimental'nykh zivotnykh.* Sankt-Peterburg: LEMA, 2013
3. Rybakova AV, Makarova MN, Avdeeva OI, et al. The percentage ratio of the mass of internal organs from the viewpoint of the search of the target organ in evaluating toxicity [Assessment of the effects of drugs on the most sensitive internal organs (target organs); experiments on white rats]. *International bulletin of Veterinary Medicine.* 2013;(2):58–63. (In Russ.)
4. Navarro-Masip È, Manocchio F, Colom-Pellicer M, et al. Vitis vinifera L. Bioactive Components Modulate Adipose Tissue Metabolic Markers of Healthy Rats in a Photoperiod-Dependent Manner. *Mol Nutr Food Res.* 2023;67(17):e2300074. doi: 10.1002/mnfr.202300074
5. Kotelnikova SA. *Neuroendocrine homeostasis under toxic stress conditions in different light regimes* [dissertation]. Astrakhan; 2015. Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_008143337/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_008143337/) (In Russ.) EDN: KTPJEX
6. Otsuka T, Goto M, Kawai M, et al. Photoperiod regulates corticosterone rhythms by altered adrenal sensitivity via melatonin-independent mechanisms in Fischer 344 rats and C57BL/6J mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e39090. doi: 10.1371/journal.pone.0039090
7. Morgan PJ, Ross AW, Mercer JG, Barrett P. Photoperiodic programming of body weight through the neuroendocrine hypothalamus. *J Endocrinol.* 2003;177(1):27–34. doi: 10.1677/joe.0.1770027
8. Mariné-Casadó R, Domenech-Coca C, Del Bas JM, et al. Intake of an Obesogenic Cafeteria Diet Affects Body Weight, Feeding Behavior, and Glucose and Lipid Metabolism in a Photoperiod-Dependent Manner in F344 Rats. *Front Physiol.* 2018;9:1639. doi: 10.3389/fphys.2018.01639
9. Otsuka T, Kawai M, Togo Y, et al. Photoperiodic responses of depression-like behavior, the brain serotonergic system, and peripheral metabolism in laboratory mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:37–47. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.013
10. Otsuka T, Goda R, Iwamoto A, et al. Dietary protein ingested before and during short photoperiods makes an impact on affect-related behaviours and plasma composition of amino acids in mice. *Br J Nutr.* 2015;114(10):1734–1743. doi: 10.1017/S0007114515003396
11. Jones EJ, Poole KC, Sollini J, et al. Seasonal weight changes in laboratory ferrets. *PLoS One.* 2020;15(8):e0232733. doi: 10.1371/journal.pone.0232733
12. Cohen IR, Mann DR. Seasonal changes associated with puberty in female rats: effect of photoperiod and ACTH administration. *Biol Reprod.* 1979;20(4):757–762. doi: 10.1095/biolreprod20.4.757
13. Sharaeva GA. Changes in the thymus and spleen mass index of white rats under conditions of cadmium salt intoxication in different seasons of the year. *Science and Modernity.* 2010;3(1):22–26 (In Russ.)
14. Long GG, Symanowski JT, Roback K. Precision in data acquisition and reporting of organ weights in rats and mice. *Toxicol Pathol.* 1998;26(3):316–318. doi: 10.1177/019262339802600304
15. Bailey SA, Zidell RH, Perry RW. Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: what is the best analytical endpoint? *Toxicol Pathol.* 2004;32(4):448–466. doi: 10.1080/01926230490465874
16. Tavolaro FM, Thomson LM, Ross AW, et al. Photoperiodic effects on seasonal physiology, reproductive status and hypothalamic gene expression in young male F344 rats. *J Neuroendocrinol.* 2015;27(2):79–87. doi: 10.1111/jne.12241
17. Bartke A, Amador AG, Chandrashekar V, Klemcke HG. Seasonal differences in testicular receptors and steroidogenesis. *J Steroid Biochem.* 1987;27(1-3):581–587. doi: 10.1016/0022-4731(87)90357-8
18. Muteka, S.P., Chimimba, C.T., Bastos, A.D.S. et al. Photoperiodic effects on the male gonads of the Namibian gerbil, *Gerbilliscus cf. leucogaster* from central Namibia. *Mamm Biol.* 2020;100:165–171. doi: 10.1007/s42991-020-00008-y
19. Nishiwaki-Ohkawa T, Yoshimura T. Molecular basis for regulating seasonal reproduction in vertebrates. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R117–R127. doi: 10.1530/JOE-16-0066
20. Nirogi R, Goyal VK, Jana S, et al. What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studies. *IJPSR* 2014; 5(4):1525–1532. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(4).1525-32
21. Faqi AS, editor. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 3rd ed. London: Academic Press; 2024.
22. Lazic SE, Semenova E, Williams DP. Determining organ weight toxicity with Bayesian causal models: Improving on the analysis of relative organ weights. *Sci Rep.* 2020;10(1):6625. doi: 10.1038/s41598-020-63465-y

## ОБ АВТОРАХ

**\* Касабов Кирилл Алексеевич;**

адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

ORCID: 0000-0001-6859-240X;

eLibrary SPIN: 4927-4070;

e-mail: kirkasabov@gmail.com

**Арешидзе Давид Александрович, канд. биол. наук;**

ORCID: 0000-0003-3006-6281;

eLibrary SPIN: 4348-6781;

e-mail: labcelpat@mail.ru

**Кондашевская Марина Владиславовна, д-р биол. наук,**

доцент;

ORCID: 0000-0002-8096-5974;

eLibrary SPIN: 4421-5225;

e-mail: marivladiko@mail.ru

**Козлова Мария Александровна, канд. биол. наук;**

ORCID: 0000-0001-6251-2560;

eLibrary SPIN: 5647-1372;

e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com

**Ануркина Анна Игоревна;**

ORCID: 0009-0003-0011-1114;

eLibrary SPIN: 9812-3412;

e-mail: anyaaai1925@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\* Kirill A. Kasabov;**

address: 3 Tsurupy str., 117418, Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-6859-240X;

eLibrary SPIN: 4927-4070;

e-mail: kirkasabov@gmail.com

**David A. Areshidze, Cand. Sci. (Biology);**

ORCID: 0000-0003-3006-6281;

eLibrary SPIN: 4348-6781;

e-mail: labcelpat@mail.ru

**Marina V. Kondashevskaya, Dr. Sci. (Biology), Assistant**

Professor;

ORCID: 0000-0002-8096-5974;

eLibrary SPIN: 4421-5225;

e-mail: marivladiko@mail.ru

**Mariya A. Kozlova, Cand. Sci. (Biology);**

ORCID: 0000-0001-6251-2560;

eLibrary SPIN: 5647-1372;

e-mail: ma.kozlova2021@outlook.com

**Anna I. Anurkina;**

ORCID: 0009-0003-0011-1114;

eLibrary SPIN: 9812-3412;

e-mail: anyaaai1925@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author