УДК 547.27+661.722+57.084.1+616-099-092.9+599.323.4

DOI: 10.56871/RBR.2025.16.49.002

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТАНОЛА НА САМКАХ КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

© Сергей Владимирович Круглов¹, Петр Владимирович Пугач¹, Елена Юрьевна Калинина¹, Оксана Владимировна Пиминова², Вероника Ивановна Чулочникова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Контактная информация: Сергей Владимирович Круглов — к.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека.

E-mail: krusv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1147-0390> SPIN: 1463-9886

Для цитирования: Круглов С.В., Пугач П.В., Калинина Е.Ю., Пиминова О.В., Чулочникова В.И. Особенности экспериментальных исследований с использованием этанола на самках конвенциональных белых крыс. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):18–23. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.49.002>

Поступила: 05.03.2025

Одобрена: 13.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Введение. В фундаментальных медико-биологических токсикологических исследованиях, в том числе и для изучения влияния этаноловой интоксикации на живой организм, используются самые разнообразные животные, такие как грызуны, птицы, кошки, собаки и даже приматы. Настоящее исследование выполнено с **целью** изучить некоторые особенности влияния этаноловой интоксикации на самок беспородных белых крыс, а также особенности течения у них беременности и на количество их потомства для оптимального планирования исследований с использованием этанола. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 250 самках конвенциональных белых крыс и 580 новорожденных крысах. Экспериментальные группы животных получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости — 15% раствор этанола во время беременности (полудобровольное введение). С использованием статистических методов исследования изучены смертность крыс при полудобровольном введении этанола, продолжительность беременности и количество новорожденных крыс. **Результаты.** Показано, что воздействие этанола привело к гибели части экспериментальных животных. В течение первого месяца эксперимента смертность самок достигала 25%; в последующие три месяца смертность крыс в совокупности не превышала 3%; за пятый-шестой месяцы эксперимента погибло 10% самок. Помимо этого наблюдалось увеличение продолжительности беременности с 21 дня в физиологических условиях до 26 суток после шестимесячного прегравидарного воздействия этанола и уменьшение числа новорожденных крыс в помете с 11 до 7 соответственно. **Заключение.** Таким образом, воздействие этанола на самок белых крыс приводит к увеличению смертности и продолжительности беременности экспериментальных животных, а также уменьшению количества новорожденных крысят в помете. Выраженность изменений зависит от длительности прегравидарного воздействия этилового спирта. Выполняя экспериментальные исследования с использованием этанола, необходимо принимать во внимание, что при моделировании его хронического воздействия продолжительностью менее четырех месяцев следует увеличивать количество животных на 30%, а более — на 40% от изначально планируемого. Планируя исследование по изучению антенатального влияния этанола важно учитывать пролонгацию беременности (до 26 суток после 6 месяцев прегравидарного воздействия этанола) и уменьшение количества полученного потомства.

Ключевые слова: этанол, крыса, беременность, смертность, потомство

DOI: 10.56871/RBR.2025.16.49.002

FEATURES OF EXPERIMENTAL STUDIES WITH USE OF ETHANOL ON FEMALES OF CONVENTIONAL WHITE RATS

© Sergei V. Kruglov¹, Petr V. Pugach¹, Elena Yu. Kalinina¹, Oksana V. Piminova², Veronika I. Chulochnikova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information: Sergei V. Kruglov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Anatomy. E-mail: krusv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1147-0390> SPIN: 1463-9886

For citation: Kruglov SV, Pugach PV, Kalinina EYu, Piminova OV, Chulochnikova VI. Features of experimental studies with use of ethanol on females of conventional white rats. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):18–23. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.49.002>

Received: 05.03.2025

Revised: 13.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Introduction. In fundamental medical and biological toxicological research, including the study of the effects of ethanol intoxication on living organisms, a wide variety of animals are used, such as rodents, birds, cats, dogs and even primates. The present study *aimed* to investigate the effects of ethanol intoxication on female outbred albino rats, with a focus on pregnancy dynamics and offspring quantity, to optimize experimental planning in ethanol-related research. **Material and methods.** The experiment utilized 250 conventional female albino rats and 580 newborn offspring. Throughout pregnancy, all experimental groups were provided with standard feed and a 15% ethanol solution as the sole source of fluid (administered semi-voluntarily). Statistical analyses were applied to evaluate mortality rates under semi-voluntary ethanol administration, gestational duration, and litter size. **Results.** The results demonstrated that ethanol exposure induced significant mortality among experimental subjects. During the first month, female mortality reached 25%; cumulative mortality over the subsequent three months did not exceed 3%, while 10% of females died during the fifth and sixth months. Additionally, ethanol exposure prolonged gestational duration from 21 days under physiological conditions to 26 days following six months of pregravid ethanol administration. A reduction in litter size was observed, decreasing from 11 to 7 newborns per litter. **Conclusion.** Thus, ethanol intoxication in female albino rats increases mortality, prolongs pregnancy, and reduces offspring quantity, with the severity of effects correlating with the duration of pregravid ethanol exposure. For experimental studies modeling chronic ethanol exposure, it is critical to adjust animal cohort sizes: a 30% increase in initial sample size is recommended for studies lasting up to four months, and a 40% increase for longer durations. Furthermore, experimental designs investigating antenatal ethanol effects must account for extended gestational periods (up to 26 days after six months of pregravid exposure) and diminished offspring yield.

Keywords: ethanol, rat, pregnancy, mortality, offspring

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на положительные тенденции в частоте регистрации алкоголизма, около 2% населения мира, независимо от политической и экономической ситуации страны, больны этим недугом. Последние исследования показывают, что ущерб (демографический, медико-социальный, финансово-экономический, морально-этический) от алкоголизма остается высоким [1, 2]. В фундаментальных медико-биологических токсикологических исследованиях, в том числе и для изучения влияния этаноловой интоксикации на живой организм, используются самые разнообразные животные, такие как грызуны, птицы, кошки, собаки и даже приматы [2, 3]. Тем не менее в большом количестве работ, выполненных по данной тематике, экспериментальным объектом служат грызуны, в частности крысы [4–8], которые, в свою очередь, являются универсальными классическими лабораторными животными на протяжении уже около 150 лет [9].

В настоящее время существует более 100 аутбредных стоков и инбредных линий лабораторных крыс, среди которых для изучения токсического влияния этанола чаще всего используются крысы линий Bio Breeding Wistars, Bio Breeding Sprague-Dawley, Canadian Breeding Wistars и Canadian Breeding Sprague-Dawley [1]. Принципиальные различия между этими линиями сводятся главным образом к количеству потребляемого ими этанола в условиях свободного выбора с водой. Так, например, животные линии Bio Breeding Wistars отдают предпочтение этанолу, потребление которого составляет до 53% общего количества принимаемой жидкости, а крысы линии Bio Breeding Sprague-Dawley предпочитают воду (26% потребляемой жидкости). Среди конвенциональных крыс предпочтение этиловому спирту отдают 23% животных, 25% — потребляют этанол и воду в равных объемах, а 52% — полностью отвергают алкоголь.

Среди способов введения этанола наиболее распространены три основных, которые имеют свои преимущества и недостатки [1]. Первый способ — принудительный, при нем этанол вводится интрагастрально через зонд. Преимуществом данного метода является возможность точного дозирования этанола, а недостатком — дополнительное стрессорное воздействие на животное, что может существенно исказить результаты исследования, особенно при изучении пренатального влияния этанола, а также органов иммунной системы, которые, как известно, отличаются крайне лабильной морфофункциональной организацией [10, 11]. Второй, полудобровольный, способ характеризуется тем, что раствор этанола предоставляется животным в качестве единственного источника жидкости. Достоинством этого метода следует считать отсутствие травмирующих манипуляций с животными, а отрицательным — невозможность точного учета потребленного этанола, в случаях нахождения нескольких крыс в одной клетке. И наконец, третий — добровольный способ, при котором крысам предоставляется выбор между раствором этанола и водой. Положительной стороной этого метода является также

отсутствие дополнительных стрессорных факторов, а отрицательной — невозможность отследить объем и концентрацию поступающего в организм этанола при групповом содержании крыс.

В последние десятилетия особую актуальность приобрела проблема пренатального воздействия этанола, что связано с описанным в 1968 г. P. Lemoine и соавт. фетальным алкогольным синдромом [12]. Наиболее оптимальным способом введения этанола крысам для исследования его влияния на развивающийся организм, по нашему мнению, является полудобровольный.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование предпринято с целью изучить некоторые особенности влияния этаноловой интоксикации на самок беспородных белых крыс, а также особенности течения у них беременности и на количество их потомства для оптимального планирования исследований с использованием этанола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 250 взрослых половозрелых самках беспородных белых крыс и 580 новорожденных крысах. Самки крыс были разделены на 8 групп: одну контрольную и семь экспериментальных (табл. 1). В ежедневный рацион животных контрольной группы входили сухой комбикорм и питьевая вода. Все экспериментальные группы животных также получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости — 15% раствор этанола во время беременности.

Количество потребляемой жидкости и сухого корма регистрировали 1 раз в сутки в одно и то же время.

Самцов к самкам подсаживали на сутки на стадии эструс или презэструс, что определяли по вагинальным мазкам. Первые сутки беременности исчислялись после обнаружения во влагалищном мазке сперматозоидов. Все группы животных содержались в одинаковых условиях, способствующих нормальному течению беременности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладной программы SPSS 16.0 for Windows. Вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку. Значимость различий между двумя смежными возрастными группами оценивали по непарному критерию Стьюдента. Нормальность распределения определяли методом описательной статистики при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для проверки равенства дисперсий использовали критерий Левена. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности питьевого и пищевого рационов. В результате проведенного исследования было установлено,

Таблица 1

Группы животных и их характеристика

Table 1

Animal groups and their characteristics

Группа животных / Animal groups	Характеристика группы / Group characteristics
Контрольная / Control	Животные получали питьевую воду до наступления беременности и во время нее / The animals received drinking water before and during pregnancy
I	Животные получали питьевую воду до наступления беременности, а во время нее — 15% раствор этанола / The animals received drinking water before pregnancy, and a 15% ethanol solution during pregnancy
II	Животные получали 15% раствор этанола в течение 1 месяца до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 1 month before pregnancy and during pregnancy
III	Животные получали 15% раствор этанола в течение 2 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 2 months before pregnancy and during pregnancy
IV	Животные получали 15% раствор этанола в течение 3 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 3 months before pregnancy and during pregnancy
V	Животные получали 15% раствор этанола в течение 4 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 4 months before pregnancy and during pregnancy
VI	Животные получали 15% раствор этанола в течение 5 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 5 months before pregnancy and during pregnancy
VII	Животные получали 15% раствор этанола в течение 6 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 6 months before pregnancy and during pregnancy

Таблица 2

Особенности продолжительности беременности и количество новорожденных крыс

Table 2

Characteristics of pregnancy duration and the number of newborn rats

Группа животных / Animal group	Продолжительность беременности, суток / Pregnancy duration, days	Количество новорожденных крыс / Number of newborn rats
Контрольная	21–22	11,1±0,4
I	24–25	8,8±0,4*
II	21–22	9,6±0,3*
III	23–24	9,1±0,5*
IV	24–25	9,0±0,2*
V	23–24	8,7±0,4*
VI	24–25	7,7±0,2*
VII	26–27	7,1±0,2*

* Различия по сравнению с контролем статистически значимы. / Differences compared to control are statistically significant.

что введение 15% раствора этанола нелинейным крысам в первые три дня вызывает снижение питьевого и пищевого рационов до 75–80%. Начиная с четвертого дня объемы потребления сухого комбикорма и жидкости увеличиваются, и к десятому дню восстанавливаются до исходного уровня.

Смертность самок крыс. Полудобровольное введение этанола беспородным самкам крыс привело к гибели части экспериментальных животных. Наибольшая смертность регистрируется в течение первого месяца, достигая 25%. В после-

дующие три месяца смертность крыс незначительна и в совокупности не превышает 3%. В период с пятого по шестой месяцы эксперимента погибает 10% самок.

Продолжительность беременности. В обычных условиях продолжительность беременности беспородных белых крыс составляет 21–22 дня. В зависимости от длительности алкогольного воздействия на самок сроки беременности изменялись. При потреблении этанола самками только во время беременности (I группа), ее продолжительность

увеличилась на 3 дня; после этаноловой интоксикации в течение одного месяца до наступления беременности и на ее протяжении (II группа) значимых изменений этого параметра по сравнению с контролем не происходило. У самок, подвергавшихся воздействию этанола на протяжении двух месяцев до наступления беременности (III группа), ее продолжительность составляла 23 дня; трех месяцев (IV группа) — 24 дня; четырех месяцев (V группа) — 23 дня; пяти месяцев (VI группа) — 24 дня; шести месяцев (VII группа) — 26 дней (табл. 2).

В литературе нет единого мнения об изменении сроков беременности у крыс при воздействии алкоголя [13–17]. Приводятся данные как об увеличении сроков беременности у крыс под влиянием этанола во время беременности, в том числе в зависимости от длительности прегравидарного этанолового воздействия, так и об отсутствии изменений этого показателя.

Количество новорожденных крыс также значительно изменяется вследствие воздействия этанола на организм самок на протяжении беременности и различных сроков до ее наступления. У интактных самок рождается в среднем 11 крысят. У животных I группы рождается 8–9 крыс. В среднем 10 новорожденных появляется у самок II группы; самки III, IV и V групп рожают 8–9 крысят. У крыс VI группы в помете можно обнаружить 7–8 крысят, а у животных VII группы чаще всего 7 детенышей (табл. 2). Уменьшение количества новорожденных крыс в помете обусловлено ростом внутриутробной смертности, в частности доимплантационной, на что указывают различные авторы [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воздействие этанола на самок белых крыс приводит к увеличению смертности и продолжительности беременности экспериментальных животных, а также уменьшению количества новорожденных крысят в помете. Выраженность изменений зависит от длительности прегравидарного воздействия этилового спирта.

Выполняя экспериментальные исследования с использованием этанола необходимо принимать во внимание, что при моделировании его хронического воздействия продолжительностью до четырех месяцев необходимо увеличивать количество животных на 30%, а более — на 40% от изначально предполагаемого. Планируя исследование по изучению антенатального влияния этанола важно учитывать пролонгацию беременности и количество полученного потомства в зависимости от длительности прегравидарной этаноловой интоксикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тявокина Е.Ю., Барсукова И.М. Заболеваемость алкоголизмом в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;1:483–495.
2. Александрова Г.А., Бачманов А.А., Булкина И.А. и др. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. EDN: UKMFFR.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ; 2000. EDN: VPGVKL.
4. Сидоров П.И. (ред.), Шельгин К.В., Кирпич И.А., Леонтьев В.Я., Соловьев А.Г. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Методические рекомендации. Архангельск; 2002.
5. Круглов С.В., Пиминова О.В., Пугач П.В., Чулочникова В.И., Чунослова Т.Н., Васильева Л.Б. Морфология тимуса потомства у самок крыс после 6 мес прегравидарной этаноловой интоксикации. Морфология. 2020;2-3(157):112–113.
6. Круглов С.В., Пугач П.В., Пиминова О.В., Чунослова Т.Н., Васильева Л.Б., Чулочникова В.И. Влияние длительности этаноловой интоксикации на тимус потомства самок крыс. Тенденции развития науки и образования, 2021;72-2:25–28.
7. Пугач П.В., Круглов С.В., Денисова Г.Н., Карелина Н.Р. Изменения в тимусе новорожденных крыс после антенатальной этаноловой интоксикации. Морфология. 2019;2(155):236–237.

8. Соломина А.С., Колик Л.Г., Родина А.В., Логвинов И.О., Коньков В.Г., Кудрин В.С., Антипова Т.А., Дурнев А.Д. Хроническое потребление этанола крысами перед спариванием влияет на оперативную память у потомства. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;5(175):568–573.
9. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. *Анатомия крысы*. СПб.: Лань; 2001.
10. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. *Иммунная система, стресс и иммунодефицит*. М.: Джангар; 2000.
11. Торбек В.Э. *Морфогенез тимуса*. М.: РУДН; 1995.
12. Lemoine P., Haronsseus H., Borteuri Y.P., Menuet Y. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées a propos de 127 cas. *Quest. med.* 1968;5:476–482.
13. Martin J.C., Smith D.W. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*. 1980;209(4454):353–361.
14. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Иммуноморфологический аспект воздействия этанола. *Морфология*. 2010;137(4):159.
15. Ганопольский В.П. Система опиоидов и гормонов стресса при тяжелой механической травме и интоксикации этанолом. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
16. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола. *Педиатр*. 2015;6(4):51–55. DOI: 10.17816/PED6451-55.
17. Свиринов С.В., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. и др. Морфофункциональные особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов, вызванные пренатальной алкогольной интоксикацией крыс-матерей. *Forcipe*. 2023;6(4):4–13.
18. Чеботарь Н.А., Конописцева Л.А. Механизмы тератогенного действия алкоголя. *Морфология*. 1993;105(9-10):19–26.
5. Kruglov S.V., Piminova O.V., Pugach P.V., Chulochnikova V.I., Chunosova T.N., Vasil'eva L.B. Thymus morphology of offspring in female rats after 6 months of pregravid ethanol intoxication. *Morfologiya*. 2020;2-3(157):112–113. (In Russian).
6. Kruglov S.V., Pugach P.V., Piminova O.V., Chunosova T.N., Vasil'eva L.B., Chulochnikova V.I. Effect of duration of ethanol intoxication on the thymus of female rat offspring. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2021;72-2:25–28. (In Russian).
7. Pugach P.V., Kruglov S.V., Denisova G.N., Karelina N.R. Changes in the thymus of newborn rats after antenatal ethanol intoxication. *Morfologiya*, 2019;2(155):236–237. (In Russian).
8. Solomina A.S., Kolik L.G., Rodina A.V., Logvinov I.O., Kon'kov V.G., Kudrin V.S., Antipova T.A., Durnev A.D. Chronic ethanol consumption by rats before mating affects working memory in the offspring. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2023;5(175):568–573. (In Russian).
9. Nozdrachev A.D., Poljakov E.L. *Anatomy of the rat*. Saint Petersburg: Lan; 2001. (In Russian).
10. Sapin M.R., Nikitjuk D.B. *Immune system, stress and immunodeficiency*. Moscow: Dzhangar; 2000. (In Russian).
11. Torbek V.Je. *Morphogenesis of the thymus*. Moscow: RUDN. 1995. (In Russian).
12. Lemoine P., Haronsseus H., Borteuri Y.P., Menuet Y. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées a propos de 127 cas. *Quest. med.* 1968;5:476–482.
13. Martin J.C., Smith D.W. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*. 1980;209(4454):353–361.
14. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Immunomorphological aspect of the standard effect. *Morfologiya*. 2010;137(4):159. (In Russian).
15. Ganapol'skij V.P. The system of opioids and stress hormones in severe mechanical trauma and ethanol intoxication. PhD thesis. Saint Petersburg; 2003. (In Russian).
16. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. et al. The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result of the antenatal effect of ethanol. *Pediatr*. 2015;6(4):51–55. (In Russian). DOI: 10.17816/PED6451-55.
17. Svirin S.V., Oppedizano M.D.L., Artyuh L.Yu. et al. Morphofunctional structural features of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes caused by prenatal alcohol intoxication in maternal rats. *Forcipe*. 2023;6(4):4–13. (In Russian).
18. Chebotar' N.A., Konopisceva L.A. Mechanisms of teratogenic action of alcohol. *Morfologiya*. 1993;105(9-10):19–26. (In Russian).

REFERENCES

1. Tyavokina E.Yu., Barsukova I.M. Alcoholism incidence in Russia. *Sovremennyye problemy zdorooohraneniya i medicinskoj statistiki*. 2024;1:483–495. (In Russian).
2. Aleksandrova G. A., Bachmanov A. A., Bulkina I. A. i dr. The health of the region's population and health priorities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russian). EDN: UKMFFR.
3. Zajchik A.Sh., Churilov L.P. *Fundamentals of general pathology*. Saint Petersburg: ELBI; 2000. (In Russian). EDN: VPGVKL.
4. Sidorov P.I. (ed.), Shelygin K.V., Kirpich I.A., Leontiev V.Ya., Soloviev A.G. *Use of laboratory animals in toxicological experiments. Metodicheskiye rekomendatsii*. Arkhangel'sk; 2002. (In Russian).