

# Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 11: собаки

М.В. Мирошников\*, К.Т. Султанова, М.А. Ковалева, М.Н. Макарова

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

\* E-mail: [miroshnikov.mv@doclinika.ru](mailto:miroshnikov.mv@doclinika.ru)

**Резюме.** Собаки являются распространенной тест-системой *in vivo* в доклинических исследованиях ввиду относительно большого размера тела, достаточного для проведения хирургических манипуляций, а также схожей с человеком патофизиологией при различных заболеваниях. Отдельным пунктом применения рассматриваемого вида животного в доклинических исследованиях является изучение и терапия онкологических заболеваний.

Цель работы состояла в создании собственной базы референтных интервалов биохимических показателей крови собак породы бигль. Данные нормы необходимы в доклинических исследованиях при оценке состояния здоровья животных, контроля формируемой патологической модели, а также проверке безопасности исследуемых лекарственных веществ. Биологические образцы, используемые для формирования референтных интервалов, были получены от интактных животных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все проведенные манипуляции и эксперименты одобрены биоэтической комиссией. В исследование было включено 56 самцов и 48 самок. Возраст животных соответствовал диапазону 10–18 мес, масса тела самок составляла 7–11 кг, а самцов — 8–14 кг. Для осуществления единообразного подхода при создании референтных интервалов все манипуляции были проведены в одинаковых условиях. Использовали кровь, которую отбирали из латеральной подкожной вены передней лапы исследуемых животных натощак, без седации и анестезии. В сыворотке крови животных регистрировали следующие показатели: креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глюкоза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа и общий билирубин, был рассчитан альбумин-глобулиновый коэффициент. Статистические выбросы оценивали с помощью метода Тьюки, вид распределения определяли, используя критерий Шапиро—Уилка, парное сравнение между животными разного пола проводили с применением *U*-критерия Манна—Уитни и *t*-критерия Стьюдента. Полученные диапазоны значений самцов и самок соотносились между собой по всем рассматриваемым показателям, статистической разницы выявлено не было. При сравнении полученных интервалов с референтными диапазонами собак из других источников литературы было показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей схожи, но присутствуют и различия, которые могут быть объяснены широким перечнем факторов. К ним относятся образ содержания животных, а также преаналитический и аналитический этапы исследования. Сравнительный анализ межиндивидуальной вариабельности биохимических показателей крови собак и человека показал наличие некоторых видовых различий, которые необходимо учитывать в экспериментальной деятельности.

**Ключевые слова:** лабораторные животные, бигль, доклинические исследования, кровь, сыворотка

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 11: собаки. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 4. 23–34. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-02>.

# Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 11: dogs

M.V. Miroshnikov\*, K.T. Sultanova, M.A. Kovaleva, M.N. Makarova

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Leningrad oblast, Russia

\* E-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru

**Abstract.** Dogs are a common *in vivo* test system in preclinical studies due to the relatively large body size sufficient for surgical manipulations, as well as the pathophysiology of various diseases similar to humans. A separate point of application of the animal species in question in preclinical studies is the study and therapy of oncological diseases. The aim of the work was to create its own database of reference intervals of biochemical blood parameters of Beagle dogs. These norms are necessary in preclinical studies when assessing the state of animal health, monitoring the formed pathological model, as well as checking the safety of the studied drugs. Biological samples used for the formation of reference intervals were obtained from intact animals in research and manufacturing company "Home of Pharmacy". All manipulations and experiments carried out were approved by the bioethical commission. The study included 56 males and 48 females. The age of the animals corresponded to the range of 10–18 months, the body weight of females was 7–11 kg, and males 8–14 kg. In order to implement a uniform approach when creating reference intervals, all manipulations were carried out under the same conditions. For the study, blood was used, which was taken from the lateral subcutaneous vein of the leg of the studied animals on an empty stomach, without sedation and anesthesia. The following parameters were recorded in the blood serum of animals: creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, glucose, creatine kinase, lactate dehydrogenase and total bilirubin, the albumin-globulin coefficient was calculated. Statistical outliers were estimated using the Tukey method, the type of distribution was determined using the Shapiro–Wilk criterion, paired comparisons between animals of different sexes were carried out using the Mann–Whitney *U*-test and the Student *t*-test. The obtained ranges of values of males and females correlated with each other for all the considered indicators, no statistical difference was revealed. When comparing the obtained intervals with the reference ranges of dogs from other literature sources, it was shown that, in general, the ranges of the considered indicators are similar, but there are also differences that can be explained by a wide list of factors. These include the image of keeping animals, as well as the preanalytical and analytical stages of the study. A comparative analysis of the interindividual variability of the biochemical parameters of the blood of dogs and humans showed the presence of some species differences that need to be taken into account in experimental activities.

**Keywords:** laboratory animals, beagle, preclinical research, blood, serum

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**For citation:** Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A., Makarova M.N. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 11: dogs. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 4. 23–34. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-02>.

## Введение

Доклинические исследования на животных до сих пор играют значимую роль в научных исследованиях, направленных на разработку и изучение эффективности новых лекарственных средств и хирургических методов коррекции патологических состояний. При этом исследования с использованием крупных лабораторных животных проводятся редко ввиду их экономической и организационной сложности. Несмотря на это, такие животные, как собаки, кошки, свиньи или яванские макаки, являются незаменимыми тест-системами в до-

клинических исследованиях на определенных этапах изучения лекарственных средств [1, 2].

Собака является распространенной моделью *in vivo* по нескольким причинам — относительно большой размер тела и анатомическое сходство с человеком. К тому же патофизиология некоторых естественных заболеваний собак более схожа с таковой человека, чем грызунов. Наиболее подходящая порода собак для проведения доклинических экспериментов — это бигль. Собаки, в отличие от грызунов, имеют примерно такое же количество генов, как и люди, и большинство этих генов являются близкими ортологами [3, 4].

Наиболее часто в доклинических исследованиях собаки применяются в изучении искусственного кровообращения, шунтирования коронарной артерии, устранения аневризмы аорты, коррекции врожденных пороков сердца и замены сердечного клапана [5–7]. Данный вид животных также используется для исследований в области трансплантации почек, легких и сердца, протезирования суставов, хирургии желудочно-кишечного тракта, при изучении хронического и геморрагического панкреатита, амилоидоза, заболевания межпозвоночных дисков, воспаления легких, гиперреактивности дыхательных путей, хронического бронхита, астмы, эмфиземы [8–11]. Данные животные также используются при моделировании заболеваний пародонта ввиду того факта, что десна собак реагирует аналогично человеческой десне в ответ на накопление зубного налета [12]. Разработаны модели офтальмологических заболеваний на собаках — прогрессирующая атрофия сетчатки и аномалия глаза. Также собаки являются подходящей моделью для изучения и терапии катаракты ввиду близкой анатомической схожести глаза собаки и человека [13, 14].

Отдельным пунктом применения собак в доклинических исследованиях являются изучение и терапия онкологических заболеваний [15, 16]. Собаки представляют собой значимую модель для оценки новых фармакологических и хирургических методов лечения онкологических патологий. Многие онкологические процессы у собак имеют общие черты с онкологическими патологиями человека, включая этиологическое и морфометрическое сходство. Наиболее часто изучаемые патологии — меланома, карцинома желудка, гемангиосаркома, лимфома, злокачественный гистиоцитоз и неходжкинская лимфома [17, 18].

Помимо всего вышеперечисленного, стоит упомянуть о системе цитохрома P450 собаки и ее сходстве с человеческой. Известно, что функциональная активность семейств CYP1 и CYP3, а также подсемейств CYP2A, CYP2D и CYP2E собак сопоставима с ортологами человека. Соответственно можно предположить наличие определенной прогностической ценности и экстраполяции на человека данных, полученных при изучении лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с ферментами данных семейств и подсемейств [19–22].

Ввиду широкой вовлеченности собак в доклинические исследования возникает необходимость контроля за состоянием здоровья животных, находящихся в эксперименте. Целью работы является создание базы референтных значений биохимических показателей крови собак породы бигль. Данные показатели необходимы в доклинических исследованиях при оценке состояния здоровья животных, адекватности сформированной патологической модели, повышения точности проведе-

ния исследований, интерпретации полученных значений, а также при проверке безопасности новых исследуемых лекарственных веществ. Референтные значения, полученные в исследовании, могут быть использованы в качестве исходных данных для анализа биохимических показателей крови собак породы бигль, используемых в доклинических исследованиях.

## Материал и методы

Данные, используемые для формирования референтных интервалов (РИ), были получены от интактных животных за временной период май–сентябрь 2022 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Проведенные манипуляции и эксперименты одобрены биоэтической комиссией, одобрение получено до начала фактических работ на животных. В исследование было включено 56 самцов и 48 самок (небеременные и нерожавшие, без учета фазы менструального цикла) собак породы бигль. Возраст животных соответствовал диапазону 10–18 мес, масса тела самок была в пределах 7–11 кг, а самцов — 8–14 кг. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария: температура воздуха 22–26 °С, относительная влажность 40–75%, 12-часовой световой день. Кормление животных проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследование выполнено с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), и в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики. Определение интересующих биохимических показателей проводили в одинаковых условиях с использованием общепринятых преаналитических и аналитических методов. Для исследования использовали кровь, которую отбирали из латеральной подкожной вены передней лапы исследуемых животных натощак, без седации и анестезии в вакуумные пластиковые пробирки с активатором свертывания и гелем (ООО «КОРВЕЙ», Россия). На момент забора крови животные были клинически здоровы. Затем для получения сыворотки кровь сразу после забора центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин на центрифуге ОПн-3.04 «Дастан» (Киргизия). Полученную сыворотку переносили в стерильные пробирки, в которых определяли биохимические показатели. В сыворотке крови животных на автоматическом биохимическом анализаторе Rendom Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием соответствующих наборов регистрировали следующие показатели: креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин,

глюкоза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа и общий билирубин. Концентрацию общего билирубина определяли с помощью набора реактивов («Вектор-Бест», Россия), для определения уровня остальных анализов использовали биохимические наборы (BioSystems, Испания). Все статистические расчеты проводили с использованием программы GraphPad Prism 9.0 (США), статистические выбросы оценивали с помощью метода Тьюки, который был описан ранее [23–25], вид распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, парное сравнение между животными разного пола проводили с применением *U*-критерия Манна–Уитни и *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Из последующего анализа были исключены значения, называемые «жесткие» и «мягкие» выбросы, то есть данные, лежащие за пределами интервала  $Q3$  и  $Q1$  (1-го и 3-го квартилей). Верхний и нижний пределы рассчитывали следующим образом:

$$Q1-1,5IQR \text{ и } Q3+1,5IQR.$$

Данные, касающиеся доли статистических выбросов по каждому показателю и выходящие за пределы РИ, представлены в табл. 1.

Наиболее часто статистические выбросы при анализе сыворотки крови собак у самцов отмечались в отношении мочевины, щелочной фосфатазы и триглицеридов 3,6% соответ-

ственно, у самок — в отношении аланинаминотрансферазы (4,8%) и триглицеридов (8,3%).

Вид распределения полученных значений определяли по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения РИ рассчитывали следующим образом:

$$X_{cp} \pm 1,96SD \text{ —}$$

для нормального распределения;

$$2,5-97,5\% \text{ (процентили) —}$$

для ненормального распределения (табл. 2).

В табл. 2 представлены результаты РИ биохимических показателей крови собак.

Полученные диапазоны значений самцов и самок сопоставимы между собой по всем рассматриваемым показателям, статистической разницы выявлено не было. Можно отметить незначительное превышение верхнего предела РИ щелочной фосфатазы, холестерина и общего билирубина у самок, аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы у самцов.

При сравнении полученных интервалов с референтными значениями из источников литературы (табл. 3) показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей схожи, но присутствуют и различия. Так, интервалы значений креатинина, щелочной фосфатазы, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, полученные в ходе исследования, оказались шире аналогичных показателей, представленных в литературе. Рассчитанные интервалы аланинаминотрансферазы, холестерина, триглицери-

**Таблица 1.**  
Статистические выбросы и отклонения собаки породы бигль, %

Показатель	Самцы	Самки
Креатинин	1,8	2,1
Мочевина	3,6	0,0
Аспаратаминотрансфераза	0,0	2,1
Аланинаминотрансфераза	1,8	4,2
Щелочная фосфатаза	3,6	2,1
Холестерин	1,8	2,1
Триглицериды	3,6	8,3
Общий белок	1,8	2,1
Альбумин	1,8	0,0
Глобулины	1,8	0,0
Соотношение альбумин/глобулины	0,0	0,0
Глюкоза	1,8	0,0
Общий билирубин	0,0	2,1
Креатинкиназа	1,8	2,1
Лактатдегидрогеназа	1,8	0,0

**Таблица 2.**  
Референтные интервалы биохимических показателей крови собаки породы бигль

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	63–106 (85)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	68–105 (86)
Мочевина, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	2,9–7,7 (5,3)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	3,1–7,3 (5,2)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	21–65 (43)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	27–54 (41)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	29–76 (53)	2,5–97,5‰ (50‰)	32–83 (49)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	21–218 (120)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	36–246 (141)
Холестерин, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	1,9–6,9 (5,1)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	3,3–7,5 (5,5)
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	0,22–0,96 (0,46)	2,5–97,5‰ (50‰)	0,34–0,94 (0,60)
Общий белок, г/л	2,5–97,5‰ (50‰)	54–73 (61)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	54–69 (61)
Альбумин, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	28–40 (34)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	29–39 (34)
Глобулины, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	18–37 (28)	2,5–97,5‰ (50‰)	21–35 (27)
Соотношение альбумин/глобулины	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,7–1,9 (1,3)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,8–1,8 (1,3)
Глюкоза, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	3,7–7,5 (5,6)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	4,6–6,7 (5,7)
Общий билирубин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,29–2,7 (1,5)	2,5–97,5‰ (50‰)	0,34–3,1 (1,5)
Креатинкиназа, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	109–426 (267)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	95–326 (210)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	99–593 (220)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	85–481 (237)

*Примечание.* Для данных с нормальным распределением в скобках указано среднее значение, для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, в скобках указана медиана.

дов и общего билирубина собак были короче представленных в других публикациях. Данные различия могут быть объяснены широким перечнем факторов. К ним можно отнести состояние и возраст животных, условия содержания в питомнике, питание. Большую роль в составлении РИ играет преаналитический этап, а именно место и метод забора биоматериала, используемые расходные материалы, время от забора биообразца до проведения анализа, а также аналитический этап, связанный с используемыми реагентами и чувствительностью анализатора. Полученные в ходе исследования значения аспаратаминотрансферазы, общего белка, альбумина и глюкозы совпали с аналогичными показателями из научной литературы.

Сопоставляя полученные биохимические показатели крови собак породы бигль и соответствующие показатели человека (см. табл. 3), можно сделать вывод, что РИ креатинина, мочевины, общего белка и глобулинов собак сопоставимы с таковыми человека. Рассчитанные диапазоны аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, холестерина, глюкозы, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы собак шире, чем у человека. Стоит отметить, что средние значения данных показателей у собак соотносятся с верхней границей нормы у человека. Рассчитанные диапазоны триглицеридов, альбумина и общего билирубина собак короче, чем у человека.

Для получения значимых и надежных результатов в экспериментах на животных крайне важным является тот факт, чтобы вид и выбранная модельная патология должным образом соответствовали клинической патологии человека. Выбор релевантной модели требует глубоких знаний о конкретных видах и породах, это необходимо для того, чтобы убедиться в адекватности постановки модели и полученных данных. Ниже представлены справочные данные о биохимических показателях, рассматриваемых в статье и их изменениях при различных патологических и физиологических состояниях у собак породы бигль (табл. 4).

Известно, что повышение в сыворотке концентрации аланинаминотрансферазы у собак, как и у человека, является специфичным индикатором повреждения печени. Холестаз и обструкция желчных путей также могут увеличить сывороточную активность аланинаминотрансферазы вследствие токсических эффектов солей желчных кислот, оказываемых на гепатоциты. Увеличение активности аланинаминотрансферазы у собак наблюдается и при тяжелых поражениях мышечной ткани. Совместное исследование активности креатинкиназы, более специфичного фермента, помогает установить этиологию повышения аланинаминотрансферазы (мышцы или печень). Повышение сывороточной активности аланинаминотрансферазы у собак обычно

**Таблица 3.**

Данные референтных значений биохимических показателей крови собак и человека, указанные в литературе

Показатель	Собака			Человек [26, 27]	
	Самцы	Самки	Без учета пола	Мужчина	Женщина
Креатинин, мкмоль/л	80±18 [28]*, 49–75 [29] (n=74)	71±18 [28]*, 53– 74 [29] (n=74)	44–141 [28]*, 13–121 [30] (n=156), 20–150 [31]*, 53–123 [32]*	53–106	44–97
Мочевина, ммоль/л	6,8±1,7 [28]*	6,3±1,3 [28]*	2,1±8,9 [28]*, 2,5–6,7 [31]*, 3,1–8,2 [33] (n=25), 1,5–4,3 [32]*	3,3–8,3	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	44±7,1 [28]*, 36±6 [29] (n=74)	46±7,0 [28]*, 31±7 [29] (n=74)	15–66 [28]*, 15–51 [30] (n=156), 18–56 [32]*	До 40	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	–	–	12–118 [28]*, 15–90 [33] (n=25), 17–95 [32]*	До 40	
Щелочная фосфатаза, Ед/л	154±36 [28]*, 246±71 [29] (n=74)	113±25 [28]*, 205±62 [29] (n=74)	5–131 [28]*, 70–252 [34]*, 21–170 [35]*, 85–224 [33] (n=25), 18–113 [9]*, 7–115 [32]*	40–130	35–105
Холестерин, ммоль/л	–	–	3,5–9,3г [35]*, 3,9–8,4г [36]*	До 5,2	
Триглицериды, ммоль/л	–	–	0,5–2,3 [34]*, 0,2–2,3 [33] (n=25)	0,45–1,84	0,40–1,53
Общий белок, г/л	–	–	50–74 [28]*, 65±4 [30] (n=156), 55–75 [31]*, 40–63 [33] (n=25), 56–71 [36]*	64–83	
Альбумин, г/л	–	–	23–34 [33] (n=25), 30–36 [31]*, 24–40 [36]*	35–50	
Глобулины, г/л	–	–	–	20–30	
Соотношение альбумин/глобулин	0,93±0,1 [29] (n=74)	1,0±0,1 [29] (n=74)	0,9–1,9 [32]*	1,2–2,3	
Глюкоза, ммоль/л	–	–	3,9–7,7 [28]*, 3,6–6,8 [35]*, 5,3–9,1 [33] (n=25), 4,0–6,3 [36]*	3,3–5,5	
Общий билирубин, мкмоль/л	–	–	1,7–5,1 [28]*, 0,1–5,1 [31]*, 0,2–2,3 [33] (n=25), 0–4 [36]*	До 21	
Креатинкиназа, Ед/л	–	–	64–314 [32]*, 51–399 [37]*	<167	<190
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	–	–	24–388 [32]*, 50–520 [38]*	135–214	135–225

Примечание. n – количество животных; \* – количество животных в источнике литературы не указано.

**Таблица 4.**  
Сравнение биохимических показателей и связанных с ними некоторых патологических состояний собак и человека

Показатель	Изменение показателя	Некоторые патологические состояния, характерные для собак и человека [28–53]
Креатинин	Увеличение	Снижение скорости клубочковой фильтрации/почечного кровотока, снижение кровяного давления, дегидратация, увеличение продукции креатинина (потребление красного мяса, увеличение катаболизма белка), острая и хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит, действие токсических веществ (аминогликозиды)
	Снижение	Увеличение скорости клубочковой фильтрации/тока крови через почки, беременность, кахексия
Мочевина	Увеличение	Дегидратация, гиповолемия, шок, ожоги, сепсис, хроническая почечная недостаточность, нефротоксины, гломерулонефрит, пиелонефрит, обструкция мочевыводящих путей, высокобелковая диета
	Снижение	Снижение потребления белка или голодание, гипергидратация
Аспартатаминотрансфераза	Увеличение	Гепатоцеллюлярное повреждение, действие токсических и лекарственных препаратов, липидоз печени, панкреатит, повреждение мышечной ткани, мышечное перенапряжение
	Снижение	Клинически не значимо, голодание
Аланинаминотрансфераза	Увеличение	Повреждения печени, гепатит, инфаркт миокарда, миокардит, вирусные инфекции
	Снижение	Клинически не значимо, голодание
Щелочная фосфатаза	Увеличение	Холестаза, повреждения печени, панкреатит, молодой возраст, период заживления перелома, неоплазия костной ткани, метаболические заболевания костей (резорбция костной ткани), беременность
	Снижение	Пожилой возраст, голодание, снижение массы тела
Холестерин	Увеличение	Первичная гиперлипидемия, сахарный диабет, действие экзогенных кортикостероидов, острый (некротический) панкреатит
	Снижение	Печеночная недостаточность, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, энтеропатия с потерей белка, истощение
Триглицериды	Увеличение	Вирусные инфекции, патологии печени, сахарный диабет, острый панкреатит, гипотиреозидизм, нефротический синдром в результате нефропатии с потерей белка, применение глюкокортикоидов
	Снижение	Голодание
Общий белок, альбумин	Увеличение	Дегидратация, воспалительный процесс (инфекционной, неинфекционной этиологии), лимфоидный лейкоз (например, В-клеточная лимфома), множественная миелома
	Снижение	Хроническая печеночная недостаточность, энтеропатии, нефропатии, гельминтозы, желудочно-кишечные заболевания, кровотечения, голодание, диета с низким содержанием белка, гипергидратация
Глюкоза	Увеличение	Сахарный диабет, дефицит инсулина (иммуноопосредованная деструкция β-клеток, панкреатит), инсулинорезистентность (гиперадренокортицизм, акромегалия, феохромоцитомы, глюкагонома), лекарственная терапия, стресс
	Снижение	Печеночная недостаточность, инсулинома, голодание
Общий билирубин	Увеличение	Разрушение эритроцитов (гемолитическая анемия, инвазия кровепаразитами, отравление цинком, гипофосфатемия), сниженная способность гепатоцитов поглощать билирубин при сепсисе, холестаза, физическая непроходимость желчных протоков в результате опухолевого заболевания, липидоз печени
Лактатдегидрогеназа	Увеличение	Гемолиз, повреждения скелетной мускулатуры, гепатоцеллюлярные повреждения, инфаркт миокарда, неопластические процессы, острый панкреатит, физическая нагрузка
	Снижение	Клинически не значимо
Креатинкиназа	Увеличение	Повреждение мышечной ткани
	Снижение	Снижение мышечной массы

рассматривается как патологическое состояние в случаях, когда ее значения превышают верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Период полувыведения аланинаминотрансферазы у собак в сыворотке крови составляет от 1 до 3 дней, а пик уровня фермента приходится на первые 48 ч. Такие препараты, как парацетамол, кортикостероиды, сульфаниламиды, рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, могут вызвать повышение уровня аланинаминотрансферазы у собак [39–41].

Сывороточная активность аспартатаминотрансферазы у собак может быть либо в пределах нормы или незначительно увеличиться даже при тяжелых заболеваниях печени, которые приводят к выраженному снижению печеночной массы, или обусловлены действием токсинов, ингибирующих активность трансаминаз. Метронидазол, цефалоспорины, циклоспорины и изониазид понижают активность аспартатаминотрансферазы, кортикостероиды, эритромицин, рифампицин, сульфаниламиды и ацетаминофен, наоборот, повышают ее активность [41–43].

Различные заболевания гепатобилиарной системы у собак могут привести к увеличению активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. При холестазах, наряду с повышением активности рассматриваемого фермента, одновременно могут увеличиваться концентрация общего билирубина и желчных кислот. Липидоз или воспаление паренхимы печени могут затруднить отток желчи по желчным канальцам и вызвать повышенную выработку и высвобождение щелочной фосфатазы. Также характерно повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови собак при увеличенной активности остеобластов. Это увеличение наиболее часто выявляется у молодых животных. Щелочная фосфатаза может увеличиваться при остеосаркоме и других костных новообразованиях, развитии доброкачественных и злокачественных опухолей. У собак общая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови может увеличиваться в 2–6 раз после введения некоторых противосудорожных препаратов — фенобарбитала, примидона и фенитоина [41–43].

У собак креатинкиназа чаще всего используется в качестве маркера повреждения мышечной ткани в результате травмы, хирургического вмешательства, внутримышечных инъекций или врожденной миопатии. Чувствительность и специфичность активности креатинкиназы в сыворотке крови наиболее информативны в диагностике поврежденных скелетных мышц, миокарда, а также при неврологических расстройствах. Увеличение активности креатинкиназы после повреждения мышц происходит быстро и достигает максимума через 6–12 ч. У собак период полувыведения креатинкиназы в среднем составляет до 3 ч. Незначительное увеличение активности креатинкиназы в сыворотке крови возможно после физической на-

грузки. Самый высокий уровень креатинкиназы отмечен у щенков, с возрастом этот показатель снижается. Кортикостероиды, стрептокиназа, инсулин, пенициллины, сульфаниламиды и фенитоин способны увеличивать активность фермента [41, 44].

Гипоальбуминемия у собак может возникать в результате прохождения альбумина в клубочковый ультрафильтрат (первичная моча) и предполагает поражение клубочков и хронический характер заболевания. При заболеваниях печени гипоальбуминемия не выявляется, пока не будут нарушены более 70% функции гепатобилиарной системы. Гипоальбуминемия часто сопровождается гиперглобулинемией. Снижение концентрации альбумина у собак может привести к значительному уменьшению онкотического давления и перемещению жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальную область. В результате этого развивается гипотония, образуются подкожные отеки и отеки легких, а также полостные выпоты — плеврит и асцит. Ацетилсалициловая кислота способствует снижению альбумина в сыворотке крови. Увеличение концентрации альбумина, как правило, является результатом обезвоживания или гемоконцентрации. Тестостерон, эстроген, соматотропин и глюкокортикоиды способствуют повышению уровня альбумина в сыворотке крови. Снижение соотношения альбумина к глобулину у собак может возникать при почечной протеинурии [45, 46].

Билирубинемия у собак чаще всего возникает в результате усиленного разрушения эритроцитов, тяжелых гепатоцеллюлярных повреждений и угнетения конъюгационных или секреторных механизмов печени, снижения секреции билирубина и нарушения выведения желчи в кишечник. Увеличение содержания в крови билирубина может быть следствием приема лекарственных гемолитических веществ, вызывающих гемолитическую анемию, острую печеночную недостаточность или печеночную дисфункцию. Фенобарбитал вызывает повышение уровня билирубина в сыворотке крови [43, 45].

Основной причиной гипергликемии у собак является сахарный диабет, который развивается в результате нехватки или дефекта инсулина. Необходимо дифференцировать сахарный диабет от гипергликемии, вызванной действием катехоламинов и кортизола при стрессе. Гипогликемия может развиваться вследствие повышенного потребления глюкозы тканями, например, при физической перегрузке, сокращения количества поступающей глюкозы при голодании или печеночной недостаточности. Стойкая гипогликемия отмечается при новообразовании  $\beta$ -клеток и высокого потребления глюкозы. Бета-адреноблокаторы, антигистаминные препараты, этанол, производные сульфонилмочевины, салицилаты и анаболические стероиды могут снижать уровень глюкозы в крови. Кортикостероиды, агонисты центральных

**Таблица 5.**  
Вариабельность биохимических показателей крови собак в сопоставлении со справочными данными для людей<sup>1</sup>

Показатель	CV (собаки, собственные данные), %	CVG (люди), %
Креатинин	11,9	12,9
Мочевина	21,5	18,3
Аспартатаминотрансфераза	21,3	17,9
Аланинаминотрансфераза	23,9	41,6
Щелочная фосфатаза	39,9	35,6
Холестерин	22,2	15,2
Триглицериды	44,4	37,2
Общий белок	7,4	4
Альбумин	8,5	4,2
Глюкоза	13,4	7,7
Общий билирубин	52,4	30,5
Креатинкиназа	29,2	40
Лактатдегидрогеназа	56,6	14,7

α2-адренорецепторов, фуросемид, тиазидные диуретики, производные фенотиазинов и гепарин вызывают гипергликемию [47, 48].

Повышение уровня креатинина у собак обычно свидетельствует о снижении фильтрации в почечных клубочках и понижении выделительной функции почек, также может наблюдаться при обезвоживании, поскольку вместе с этим повышается плотность мочи и, следовательно, содержание креатинина в моче. Увеличение рассматриваемого показателя в сыворотке крови не всегда является специфическим показателем заболевания почек и может изменяться под влиянием экстраренальных симптомов. Снижение образования креатинина возможно при сильном истощении организма и снижении мышечной массы животного [49].

У щенков до месячного возраста уровень мочевины в крови несколько выше референтных значений, у животных старше 2–3 мес уровень мочевины становится немного ниже референтных значений в результате быстрого роста и увеличения интенсивности анаболических процессов. Повышение уровня мочевины в крови наряду со снижением скорости клубочковой фильтрации и возрастанием уровня креатинина обуславливает развитие азотемии. Азотемия всегда сопоставляется со значением относительной плотности мочи и уровнем диуреза (анурия, олигурия или полиурия). Для определения типа азотемии часто используют рас-

чет индекса отношения мочевины к креатинину в сыворотке крови. Это отношение у мелких домашних животных составляет примерно 20:1, а у крупных — 10:1. Повышение коэффициента может быть связано с обезвоживанием или кишечным кровотечением, тогда как понижение коэффициента чаще всего связано с увеличением диуреза. При желудочно-кишечном кровотечении возрастает уровень азота мочевины без увеличения уровня креатинина [45, 50].

Источниками высокой активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови у собак являются повреждения мышц, печени и разрушающиеся эритроциты. После повреждения тканей сывороточная активность лактатдегидрогеназы достигает пика через 24–48 ч и возвращается к норме в течение 7–10 дней. Для выявления повреждения мышечной ткани уровень лактатдегидрогеназы в крови является менее информативным показателем, чем креатинкиназы и аспартатаминотрансферазы, и на ее сывороточную активность существенно влияет даже незначительный гемолиз. В совокупности исследование сывороточной активности лактатдегидрогеназы может помочь в дифференциальной диагностике патологического процесса. Сообщалось об увеличении уровня фермента в сыворотке у собак, пораженных лейкоемией [51, 52].

Обнаружение гипертриглицеридемии в образце крови собаки после 12-часового перио-

<sup>1</sup> ГОСТ Р 53022.2–2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность) Москва, 2008. [GOST R 53022.2–2008 Tekhnologii labora tornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornyh issledovanij. CHast' 2. Ocenka analiticheskoy nadezhnosti metodov issledovaniya (tochnost', chuvstvitel'nost', specifi chnost') Moskva, 2008. (In Russ.)].

да голодания указывает на стойкую или патологическую гиперлипидемию. Патологическая гипертриглицеридемия, как правило, вторична по отношению к основному заболеванию эндокринной системы, поджелудочной железы, печени или почек. Первичная гиперлипидемия встречается редко и, как правило, вызвана генетическими отклонениями [53].

Для каждого изученного показателя были рассчитаны коэффициенты вариации, что в грубом приближении соответствует межиндивидуальной вариабельности этих показателей в человеческой популяции. В широком смысле под этим определением подразумеваются изменчивость качественных и/или количественных особенностей структуры и/или функций, присущих двум и более отдельным (индивидуальным) животным. Сравнительные данные приведены в табл. 5.

Схожая вариабельность отмечена по таким показателям, как креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и триглицериды. Различия присутствуют среди таких показателей, как холестерин, общий белок, альбумин, глюкоза, общий билирубин, креатинкиназа и лактатдегидрогеназа. Рассматриваемые показатели имеют более широкую вариабельность у собак в отличие от человека. Данную информацию необходимо учитывать при интерпретации полученных значений в доклинических исследованиях.

## Заключение

Собака является важной моделью в доклинических исследованиях. Данные, полученные от животных, используют для изучения патогенеза и лечения различных заболеваний систем организма, онкологических процессов и исследования новых лекарственных средств. В ходе работы были получены референтные интервалы биохимических показателей крови самцов и самок собак породы бигль. Рассчитанные значения проанализированы как между собой, так и с аналогичными показателями из других источников литературы. Сравнительный анализ межиндивидуальной вариабельности биохимических показателей крови собак и человека демонстрирует наличие некоторых видовых различий, которые необходимо учитывать в экспериментальной деятельности. Полученные референтные интервалы биохимических показателей рассматриваемого вида животных могут дать ценную информацию о моделируемой патологии или об изучаемых субстанциях в ходе проведения доклинического эксперимента и мониторинга здоровья животных.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Barré-Sinoussi F., Montagutelli X. Animal models are essential to biological research: issues and perspectives // *Future science OA*. 2015. Vol. 1. N. 4.

2. Ziegler A., Gonzalez L., Blikslager A. Large animal models: the key to translational discovery in digestive disease research // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2016. Vol. 2. N. 6. P. 716–724.
3. Луговик И.А., Шекунова Е.В. Оценка использования различных формул коррекции интервала QT (QTc) и референтные интервалы ЭКГ у наркотизированных собак породы бигль // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. №2. С. 32–43. [Lugovik I.A., Shekunova E.V. Ocenka ispol'zovaniya razlichnyh formul korrekcii intervala QT (QTc) i referentnyye intervaly EKG u narkotizirovannyh sobak porody bigl' // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2022. N. 2. P. 32–43. (In Russ.)].
4. Schulte E., Arlt S.P. What Kinds of Dogs Are Used in Clinical and Experimental Research? // *Animals*. 2022. Vol. 12. N. 12. P. 1487.
5. Byrom M.J., Bannon P. G., White G.H. et al. Animal models for the assessment of novel vascular conduits // *Journal of vascular surgery*. 2010. Vol. 52. N. 1. P. 176–195.
6. Freudenberger T., Kranz B., Lehmann W. et al. Identification of two preclinical canine models of atrial fibrillation to facilitate drug discovery // *Heart Rhythm*. 2021. Vol. 18. N. 4. P. 632–640.
7. Narayan S.K., Grace Cherian S., Babu Phaniti P. et al. Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions // *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021. Vol. 4. N. 2. P. 104–115.
8. Packialakshmi B., Stewart I.J., Burmeister D.M. et al. Large animal models for translational research in acute kidney injury // *Renal Failure*. 2020. Vol. 42. N. 1. P. 1042–1058.
9. Farrell M., Draffan D., Gemmill T. et al. In vitro validation of a technique for assessment of canine and feline elbow joint collateral ligament integrity and description of a new method for collateral ligament prosthetic replacement // *Veterinary surgery*. 2007. Vol. 36. N. 6. P. 548–556.
10. Lambertini C., Pietra M., Galiazzo G. et al. Incidence of gastroesophageal reflux in dogs undergoing orthopaedic surgery or endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract // *Veterinary Sciences*. 2020. Vol. 7. N. 4. P. 144.
11. Tanner L., Single A.B. Animal models reflecting chronic obstructive pulmonary disease and related respiratory disorders: translating pre-clinical data into clinical relevance // *Journal of innate immunity*. 2020. Vol. 12. N. 3. P. 203–225.
12. Kortegaard H.E., Eriksen T., Baelum V. Periodontal disease in research beagle dogs – an epidemiological study // *Journal of small animal practice*. 2008. Vol. 49. N. 12. P. 610–616.
13. Beltran W.A. The use of canine models of inherited retinal degeneration to test novel therapeutic approaches // *Veterinary ophthalmology*. 2009. Vol. 12. N. 3. P. 192–204.
14. Xu J., Fu Q., Chen X. et al. Advances in pharmacotherapy of cataracts // *Annals of Translational Medicine*. 2020. Vol. 8. N. 22.
15. Rowell J.L., McCarthy D.O., Alvarez C.E. Dog models of naturally occurring cancer // *Trends in molecular medicine*. 2011. Vol. 17. N. 7. P. 380–388.
16. Sun F., Báez-Díaz C., Sánchez-Margallo F.M. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part I, canine prostate anatomy and prostate cancer models // *Translational andrology and urology*. 2017. Vol. 6. N. 3. P. 538.

17. Paoloni M., Khanna C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans // *Nature Reviews Cancer*. 2008. Vol. 8. N. 2. P. 147–156.
18. Hansen K., Khanna C. Spontaneous and genetically engineered animal models: use in preclinical cancer drug development // *European Journal of Cancer*. 2004. Vol. 40. N. 6. P. 858–880.
19. Court M.H. Canine cytochrome P450 (CYP) pharmacogenetics // *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 2013. Vol. 43. N. 5. P. 1027.
20. Nishimuta H., Nakagawa T., Nomura N. et al. Species differences in hepatic and intestinal metabolic activities for 43 human cytochrome P450 substrates between humans and rats or dogs // *Xenobiotica*. 2013. Vol. 43. N. 11. P. 948–955.
21. Mills B.M., Zaya M.J., Walters R.R. et al. Current cytochrome P450 phenotyping methods applied to metabolic drug-drug interaction prediction in dogs // *Drug metabolism and disposition*. 2010. Vol. 38. N. 3. P. 396–404.
22. Chen J., Tran C., Xiao L. et al. Co-induction of CYP3A12 and 3A26 in dog liver slices by xenobiotics: species difference between human and dog CYP3A induction // *Drug Metabolism Letters*. 2009. Vol. 3. N. 1. P. 61–66.
23. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021. №3. С. 64–70. [Miroshnikov M.V., Makarova M.N. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 4: myshi // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2021. N. 3. P. 64–70. (In Russ.)].
24. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 5: хорьки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021. №4. С. 29–39. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A., Makarova M.N. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referensnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 5: hor'ki // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2021. N. 4. P. 29–39. (In Russ.)].
25. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 6: яванские макаки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. №2. С. 14–25. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A., Makarova M.N. Variabel'nost' biohimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referentnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 6: yavanskije makaki // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2022. N. 2. P. 14–25. (In Russ.)].
26. Лившиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике: справ.-3-е изд. 2011. [Livshits V.M., Sidel'nikova V.I. Biokhimicheskie analizy v klinike: sprav.-3-e izd. 2011. (In Russ.)].
27. Ингерлейб М.Б. Медицинские анализы. Самый полный современный справочник / М.Б. Ингерлейб. Москва: Изд-во АСТ, 2015. 416 с. [Ingerleib M.B. Meditsinskiye analizy. Samyi polnyi sovremennyy spravochnik / M.B. Ingerleib. Moskva: Izd-vo AST, 2015. 416 p. (In Russ.)].
28. Nemzek J.A., Lester P.A., Wolfe A.M. et al. Biology and diseases of dogs // *Laboratory animal medicine* (Academic Press). 2015. P. 511–554.
29. Choi S.Y., Hwang J.S., Kim I.H. et al. Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology, and organ weights of beagle dogs // *Laboratory animal research*. 2011. Vol. 27. N. 4. P. 283–291.
30. Miglio A., Gavazza A., Siepi D. et al. Hematological and biochemical reference intervals for 5 adult hunting dog breeds using a blood donor database // *Animals*. 2020. Vol. 10. N. 7. 1212.
31. Dunlop M.M., Sanchez-Vazquez M.J., Freeman K.P. et al. Determination of serum biochemistry reference intervals in a large sample of adult greyhounds // *Journal of Small Animal Practice*. 2011. Vol. 52. N. 1. P. 4–10.
32. Cornell University, college of university. URL: <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-pathology/reference-intervals/chemistry> (дата обращения: 08.2023).
33. Kley S., Tschudi P., Busato A. et al. Establishing canine clinical chemistry reference values for the Hitachi® 912 using the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) recommendations // *Comparative clinical pathology*. 2003. Vol. 12. N. 2. P. 106–112.
34. Vet Union. URL: <https://vetunion.ru/analysis/bioximicheskie-issledovaniya-krovi/tryglyceridy/> (дата обращения: 08.2023).
35. Davis U.C. Clinical chemistry reference intervals. 2009.
36. Reference Guide — Veterinary Diagnostic Services Laboratory. URL: <https://diagnosticservices.avc.upei.ca/reference-guide/referenceintervals/> (дата обращения: 08.2023).
37. Veterinary Medical Teaching Hospital University of California. URL: [https://www.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk491/files/local\\_resources/pdfs/lab\\_pdfs/UC\\_Davis\\_VMTH\\_Chem\\_Reference\\_Intervals.pdf](https://www.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk491/files/local_resources/pdfs/lab_pdfs/UC_Davis_VMTH_Chem_Reference_Intervals.pdf) (дата обращения: 08.2023).
38. Iowa State University College of veterinary medicine. URL: <https://www.vetmed.iastate.edu/vpath/services/diagnostic-services/clinical-pathology/testing-and-fees/reference-intervals> (дата обращения: 08.2023).
39. Mesher C.I., Rej R., Stokol T. Alanine aminotransferase apoenzyme in dogs // *Veterinary clinical pathology*. 1998. Vol. 27. N. 1. P. 26–30.
40. Center S.A. Interpretation of liver enzymes // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007. Vol. 37. N. 2. P. 297–333.
41. Sharon A. Enzyme activity in hepatic disease in small animals // Merck Sharp and Dohme Corp., a subsidiary of Merck and Co., inc., White house Station, NJ, USA. 2013. P. 145.
42. Ullal T., Ambrosini Y., Rao S. et al. Retrospective evaluation of cyclosporine in the treatment of presumed idiopathic chronic hepatitis in dogs // *Journal of veterinary internal medicine*. 2019. Vol. 33. N. 5. P. 2046–2056.
43. Bunch S.E. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1993. Vol. 23. N. 3. P. 659–670.
44. Aktas M., Auguste D., Lefebvre H.P. et al. Creatine kinase in the dog: a review // *Veterinary research communications* 1993. Vol. 17. N. 5. P. 353–369.

45. Merckvetmanual. URL: <https://www.merckvetmanual.com/digestive-system/hepatic-disease-in-small-animals/other-serum-biochemical-measures-in-hepatic-disease-in-small-animals#v3267971> (дата обращения: 08.2023).
46. Conner B.J. Treating hypoalbuminemia // *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2017. Vol. 47. N. 2. P. 451–459.
47. Rand J.S. Diabetes Mellitus in Dogs and Cats // *Clinical Small Animal Internal Medicine*. 2020. P. 93–102.
48. Idowu O., Heading K. Hypoglycemia in dogs: Causes, management, and diagnosis // *The Canadian Veterinary Journal*. 2018. Vol. 6. P. 642.
49. Braun J.P., Lefebvre H.P., Watson A.D. J. Creatinine in the dog: a review // *Veterinary Clinical Pathology*. 2003. Vol. 32. N. 4. P. 162–179.
50. De Loor J., Daminet S., Smets P. et al. Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs // *Journal of veterinary internal medicine*. 2013. Vol. 27. N. 5. P. 998–1010.
51. Milne E.M., Doxey D.L. Lactate dehydrogenase and its isoenzymes in the tissues and sera of clinically normal dogs // *Research in veterinary science*. 1987. Vol. 43. N. 2. P. 222–224.
52. Klein R., Nagy O., Tóthová C. et al. Clinical and diagnostic significance of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in animals // *Veterinary medicine international*. 2020. P. 2020.
53. Xenoulis P.G., Steiner J.M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs // *The Veterinary Journal*. 2010. Vol. 183. N. 1. P. 12–21.

### Информация об авторах

**М.В. Мирошников**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, [miroshnikov.mv@doclinika.ru](mailto:miroshnikov.mv@doclinika.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

**К.Т. Султанова**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

**М.А. Ковалева**, кандидат биологических наук, руководитель научно-методической группы, <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

**М.Н. Макарова**, доктор медицинских наук, директор, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
188663, Россия, Ленинградская обл.,  
Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245.

### Information about the authors

**M.V. Miroshnikov**, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, [miroshnikov.mv@doclinika.ru](mailto:miroshnikov.mv@doclinika.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

**K.T. Sultanova**, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

**M.A. Kovaleva**, PhD, Head of the scientific and methodological group, <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

**M.N. Makarova**, MD, Director, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
Research and manufacturing company  
“Home of Pharmacy”,  
188663, Russia, Leningrad oblast,  
Vsevolzhskiy district, Kuzmolovskiy t.s.,  
Zavodskaya st. 3–245.

### Вклад авторов в написание статьи

**М.В. Мирошников** — идея разработки темы и обоснование актуальности работы, написание, редактирование и доработка текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

**К.Т. Султанова** — написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования, работа с табличным материалом.

**М.А. Ковалева** — анализ научной и методической литературы, научное редактирование текста рукописи.

**М.Н. Макарова** — критический пересмотр текста.

### Authors contribution

**M.V. Miroshnikov** — elaboration of the study idea and justification of its relevance, writing, editing and revision of the text, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data.

**K.T. Sultanova** — writing and editing of the text, summarising the study results, preparation of the tables.

**M.A. Kovaleva** — analysis of scientific literature and guidelines, scientific editing of the text of the manuscript.

**M.N. Makarova** — critical review of the manuscript.

### Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления рукописи  
в редакцию: 21.09.2023

Дата рецензии статьи: 17.10.2023

Дата принятия статьи к публикации: 29.11.2023

Received: 21.09.2023

Reviewed: 17.10.2023

Accepted for publication: 29.11.2023