

Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях.

Сообщение 1: крысы

Н.Г. Войтенко, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории биохимии и гематологии,

М.Н. Макарова, доктор медицинских наук, директор,

А.А. Зуева, токсиколог

НПО «Дом фармации»,

188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245

E-mail: voytenko.ng@doclinika.ru

Резюме. Установление корректных референсных интервалов для лабораторных показателей актуально как в клинической практике, так и при проведении исследований на животных. Проводится ретроспективный анализ данных по 11 биохимическим показателям сыворотки крови крыс на большой выборке животных (196 самцов и 184 самки крыс, в возрасте 12–20 нед, массой 250–350 г).

Установлено, что в крови крыс наиболее особенно часто наблюдаются выбросы таких показателей, как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), выбросы других показателей, существенно реже. Этот факт необходимо учитывать при планировании исследований, что требует увеличения числа повторностей при проведении анализа показателей.

Установлены референсные интервалы для креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, глюкозы и общего билирубина. Рассчитана межиндивидуальная вариабельность по указанным биохимическим показателям. Наибольшая межиндивидуальная вариабельность (более 30%) установлена для таких показателей, как активность щелочной фосфатазы, уровень триглицеридов, глюкозы и общего билирубина.

Проведено сравнение полученных в ходе ретроспективного анализа данных с референсными интервалами биохимических показателей крови крыс различных линий из 3 крупных питомников (Charles River, Taconic и Envigo). Представленные в литературе референсные интервалы также свидетельствуют о высокой вариабельности активности ряда ферментов (в том числе щелочной фосфатазы), а также концентрации глюкозы, общего билирубина и триглицеридов в крови крыс. Рассчитанные нами референсные интервалы хорошо сопоставимы с данными, представленными в литературе.

Полученные результаты свидетельствуют о предпочтительном использовании именно ретроспективного анализа данных, который позволяет получить более корректные референсные интервалы на большей выборке животных, без ущерба для этических принципов. Сравнительный анализ межиндивидуальной вариабельности биохимических показателей крови крыс и человека демонстрирует наличие видовых различий, которые необходимо учитывать при рассмотрении результатов доклинических исследований.

Ключевые слова: референсные интервалы биохимических показателей, ретроспективный анализ, крысы.

Для цитирования: Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Зуева А.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020; 1: 47–53. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-06>

Variability of blood biochemical parameters and establishing of reference ranges in nonclinical studies. Part 1: rats

N.G. Voitenko, M.N. Makarova, A.A. Zueva

Scientific-Production Organisation «Home of Pharmacy»

188663, Russia, Leningrad oblast, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s., Zavodskaya st. 3-245

E-mail: voytenko.ng@doclinika.ru

Summary. Establishing of current reference ranges for laboratory animal parameters is topical problem both in clinical and nonclinical studies. Retrospective analysis of 11 serum biochemical parameters in rats was conducted. Blood samples were collected from 195 male and 184 female rats (age 12–20 weeks and body weight 250–350 g.).

It was found that outliers of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were identified most frequent than other blood biochemical parameters in rats. This fact requiring increase in the number of repeatability in analyzing of blood parameters has to be taken into account when planning of study.

Reference ranges of data base including creatinine, urea, AST, ALT, alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, glucose and total bilirubin and its' inter-individual variance were identified. It was determined that alkaline phosphatase, triglycerides, glucose and total bilirubin have greatest inter-individual variance (more than 30%).

The data have been received from retrospective analysis was compared with reference interval of rat biochemical parameters from three large sources (Charles River, Taconic and Envigo). Reference intervals from literature sources also indicate high variance of some enzyme activity (including alkaline phosphatase), glucose, total bilirubin and triglycerides. Our calculated reference intervals was comparable with the same data from literature sources.

The results indicate that retrospective data analyzing allowing to access more accurate reference interval from larger data base without compromising ethical principles is preferable to use. Comparative analysis of inter-individual variance of rat and human blood biochemical parameters show the presence of species differences which need should be considered in discussion the preclinical study results.

Key words: Reference intervals of blood biochemical parameters, retrospective analysis, rats.

For citation: Voitenko N.G., Makarova M.N., Zueva A.A. Variability of blood biochemical parameters and establishing of reference ranges in nonclinical studies. Part 1: rats. *Laboratory Animals for Science*. 2020; 1: 42–53. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-06>

Введение

Биохимический анализ крови – неотъемлемая часть доклинических исследований, проводимых на лабораторных животных. В большинстве случаев дизайн эксперимента предусматривает сравнение показателей животных из интактных и подопытных групп. Число животных в группе, как правило, не превышает 10, что, с точки зрения статистики, является малой выборкой [1]. Для заключения о наличии/отсутствии клинической значимости наблюдаемых отклонений необходимо иметь представление о вариабельности изучаемых показателей в данной популяции животных, т.е. о значениях референсных интервалов (РИ).

В клинической практике применяют несколько способов установления РИ. Классический подход – формирование референсной группы с применением строгих правил включения и исключения, обследование и последующий расчет РИ. Это является трудоемким и дорогостоящим процессом для медицинских учреждений, а в доклинических исследованиях еще и противоречит нормам биоэтики, так как для установления РИ в каждой половой или возрастной группе требуется не менее 120 наблюдений [2, 4]. Другой подход – апостериорный (ретроспективный) – позволяет использовать для расчета РИ результаты, ранее полученные в данной лаборатории, за определенный период времени. Также на практике прибегают к данным в справочной литературе, что в доклинических исследованиях оправдано при анализе новых или редко используемых показателей или экзотических видов лабораторных животных.

В связи с изложенным, цель нашей работы – установление референсных интервалов для основных биохимических показателей, используемых в доклинических исследованиях, и оценка частоты статистических выбросов для этих показателей. Для установления РИ был выбран ретроспективный метод, что позволило включить в массив данных большое число животных, не на-

рушая при этом биоэтические принципы. Крысы являются одним из самых востребованных тест-систем. Поэтому мы рассматриваем вопрос установления РИ биохимических показателей на примере этих животных.

Материал и методы

Для ретроспективного анализа использовали данные, полученные в нашем центре, в период проведения текущих исследований с октября 2018 по октябрь 2019 г. В массив данных включали животных интактных групп из 26 исследований, возраст самцов и самок аутбредных крыс составлял 12–20 нед, масса тела – 250–350 г (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия). В сформированном массиве находились данные, полученные ранее от 196 самцов и 184 самок крыс. В сыворотке крови этих животных на автоматическом биохимическом анализаторе Rendom Access A-25 (Испания) были рассчитаны следующие показатели: креатинин, мочеви́на, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глюкоза и общий билирубин. Концентрацию общего билирубина определяли с помощью набора реактивов Вектор-Бест (Россия), остальные аналиты – с помощью наборов Bio Systems (Испания). Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica.10: статистические выбросы по методу Тьюки, вид распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка, сравнение между животными разного пола по U-критерию Манна Уитни и t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для устранения влияния аномальных значений из массива данных были исключены статистические выбросы, которые определяли отдельно для каждого показателя и пола животных по методу Тьюки. Из дальнейшей работы были исклю-

Таблица 1

Доли статистических выбросов и отклонений от действующих РИ

Биохимический показатель	Самцы		Самки	
	выброс (extremes), %	выход за пределы РИ, %	выброс, (extremes), %	Выход за пределы РИ, %
Креатинин	1,0 (0,0)	16,0	1,6 (0,5)	18,3
Мочевина	3,6 (0,5)	0,0	0,5 (0,0)	5,5
АСТ	8,2 (1,5)	12,8	4,9 (2,2)	14,9
АЛТ	8,7 (3,6)	2,8	5,4 (4,9)	1,1
ЩФ	4,6 (0,5)	5,3	2,7 (0,5)	4,5
Холестерин	0,5 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0
Триглицериды	4,1 (1,0)	3,2	2,2 (0,5)	2,2
Общий белок	1,5 (0,0)	6,7	1,6 (0,0)	1,1
Альбумин	0,0 (0,0)	0,5	0,5 (0,0)	1,1
Глюкоза	2,7 (0,0)	7,3	2,2 (0,0)	4,8
Общий билирубин	2,6 (0,5)	0,0	1,6 (0,5)	0,0

чены данные, лежащие за пределами интервала $(Q1-1,5 \cdot IQR)-(Q3+1,5 \cdot IQR)$, где $Q1$ и $Q3$ – границы 1-го и 3-го квартилей, а IQR – межквартильный интервал. В этот интервал попадали как «extremes», или жесткие выбросы, так и «outliers», или мягкие выбросы.

После исключения выбросов массивы данных были проанализированы на соответствие действующим в центре РИ. Последние были рассчитаны с применением классического подхода, но на ограниченной выборке животных (20 голов – 10 самцов и 10 самок). Данные о доле статистических выбросов, в том числе «extremes», по каждому показателю и выходящих за пределы РИ значений представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание, что наиболее часты статистические выбросы в крови крыс таких показателей, как АСТ, АЛТ, выбросы других показателей существенно меньше. Это обстоятельство необходимо учитывать при планировании исследований, например, увеличение числа повторностей при проведении анализа показателей, для которых частота выбросов значительна.

При сравнении действующих РИ, полученных на малой выборке (10 самцов и 10 самок) и РИ, проанализированных ретроспективно на большой выборке (196 самцов и 184 самки), наибольшие отличия наблюдались для креатинина (у 16% самцов и 18,3% самок) и для АСТ (у 12,8% самцов и 14,9% самок). Согласно рекомендациям [2], выход за пределы референсного интервала >10% вновь полученных результатов свидетельствует о необходимости пересмотра этого РИ.

С этой целью, РИ для полученных результатов в зависимости от вида их распределения рассчи-

тавали как среднее $\pm 1,96 \cdot$ стандартное отклонение ($X_{ср} \pm 1,96SD$) для нормального распределения и как промежуток 2,5–97,5 процентиля (%) для ненормального распределения. Вид распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка. Дополнительно проводили сравнение между животными разного пола (U-критерий Манна Уитни и t-критерию Стьюдента). По критерию Манна–Уитни статически значимых отличий между самцами и самками не выявлено.

При использовании параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) выявлено, что концентрация креатинина в крови самок статистически значимо выше, чем у самцов. В человеческой популяции концентрация этого показателя выше у мужчин, чем у женщин, т.е. наблюдается противоположенная тенденция [5, 6]. Установлено, что активность ЩФ в крови самок статистически значимо ниже по сравнению с самцами, и это совпадает с картиной, описанной для людей [7]. Также отмечено, что активность АЛТ и концентрация глюкозы крови самок выше, концентрации холестерина, общего белка и альбумина статистически значимо ниже, чем у самцов. Полученные данные представлены в табл. 2.

В табл. 3 приводятся данные биохимических показателей крови крыс разных линий из 3 различных питомников. Перерасчет показателей в традиционных единицах в единицы системы СИ был осуществлен с помощью коэффициентов, указанных на сайте:

Наиболее близкие значения креатинина к установленным нами РИ оказались у крыс линии Crl:CD(SD) outbred в возрасте 8–12 нед (питомник Charles River).

Таблица 2

Референсные интервалы биохимических показателей крови крыс

Показатель	Самцы		Самки	
	способ расчета	РИ	способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	Хср±1,96SD (Хср)	45,0–75,1 (60,1)	Хср±1,96SD (Хср)	44,3–84,5 (64,4)*
Мочевина, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	3,07–7,28 (4,78)	2,5–97,5‰ (50‰)	3,10–7,77 (5,01)
АСТ, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	81–224 (122)	2,5–97,5‰ (50‰)	60–223 (136)
АЛТ, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	34–81 (53)	2,5–97,5‰ (50‰)	34–76 (46)*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	79–287 (161)	2,5–97,5‰ (50‰)	61–235 (112)*
Холестерин, ммоль/л	Хср±1,96SD (Хср)	1,03–2,69 (1,86)	Хср±1,96SD (Хср)	1,13–2,91 (2,02)*
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	0,28–1,24 (0,66)	Хср±1,96SD (Хср)	0,24–1,08 (0,66)
Общий белок, г/л	2,5–97,5‰ (50‰)	59–78 (70)	Хср±1,96SD (Хср)	61–82 (72)*
Альбумин, г/л	Хср±1,96SD (Хср)	25–37 (31)	2,5–97,5‰ (50‰)	27–38 (33)*
Глюкоза, ммоль/л	Хср±1,96SD (Хср)	3,69–12,94 (8,31)	2,5–97,5‰ (50‰)	3,27–11,56 (7,20)*
Общий билирубин, мкмоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	1,14–3,7 (2,25)	Хср±1,96SD (Хср)	0,83–4,1 (2,35)

Примечание. Для данных с нормальным распределением в скобках указано среднее значение; для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, в скобках указана медиана; * – отличия от самцов статистически значимы (t-критерий Стьюдента) при $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание, что уровень мочевины оценивается довольно редко, из 3 доступных литературных источников наиболее близкие значения установлены для беспородных крыс (питомника Envigo). Однако уровень мочевины у линейных животных из питомника Charles River также сопоставим с полученными нами РИ.

По показателю АСТ установленные нами РИ были сравнительно невелики (у самцов – 81–224, у самок – 60–223 ед./л). При сравнении полученных РИ с данными по разным линиям в питомнике Charles River обращает на себя внимание то, что нижняя граница интервала практически всегда совпадает, однако верхняя граница интервала значительно изменяется в зависимости от возраста животных. У животных из питомника Taconic подробных данных по этому показателю нет, а в питомнике Envigo у разных линий, разных возрастов получены очень близкие значения, укладываемые в наши РИ, за исключением линии Lewis inbred.

По показателю АЛТ при сравнении полученных РИ с данными по разным линиям в питомнике Charles River, наблюдалась примерно схожая картина. Нижняя граница интервала чаще несколько выше, чем установленный нами РИ, а верхняя граница интервала значительно изменяется в зависимости от возраста животных, и в возрасте 8–12 нед практически у всех линий данный показатель ниже, чем установленные нами РИ.

У животных из питомника Taconic представленные значения совпадают с полученными нами

нижними границами РИ, а в питомнике Envigo представленные значения были ближе к верхним границам РИ.

По показателю ЩФ при сравнении полученных РИ с данными по разным линиям в питомнике Charles River наблюдается зависимость от возраста; показатели существенно изменялись, аналогично предыдущим двум показателям. В возрасте 8–16 нед так же, как и в наших РИ более высокие значения показателя были у самцов, показатели у животных разных линий примерно укладывались в установленные нами РИ.

В питомниках Taconic и Charles River у животных разных линий колебания уровня ЩФ наблюдаются в существенных диапазонах, но в целом укладываются в установленные нами РИ.

Интересно также отметить, что значения активности ЩФ у самцов, как в наших РИ, так и у животных трех питомников, несколько выше, чем у самок.

Существенных колебаний проанализированных данных, полученных из всех питомников и по всем линиям животных, в сравнении с установленными нами РИ по показателю холестерин не наблюдалось, так же как и по показателю триглицериды, тем не менее РИ у молодых животных несколько шире (см. табл. 3).

Интересно отметить крайне низкую вариабельность показателя общий белок и альбумин, как во всех питомниках, так и у всех представленных в таблице трех линий, а также их хорошую сопоставимость с полученными нами РИ.

Таблица 3

Референсные значения биохимических показателей крови крыс (представлены интервалы или среднее значение)

Питомник	Ссылка	Линия	Пол	Возраст, нед.	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Белок общ., г/л	Альбумин, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общ., мкмоль/л		
Charles River	9, 10	CDF (Fisher)	M	8-10	27-53	-	80-1001	64-940	254-484	1,6-2,5	1,6-6,7	61-79	35-43	9,6-22,5	3,4-12,0		
			Ж	8-10	18-53	-	77-969	45-473	187-334	2,2-3,6	1,0-3,8	60-82	35-45	7,3-19,3	3,4-15,4		
	Charles River	Lewis	M	8-10	35-62	-	68-710	46-551	247-535	1,8-3,1	1,3-5,5	57-82	31-43	9,5-25,7	3,4-10,3		
			Ж	8-10	27-62	-	81-879	35-293	112-346	1,9-3,4	0,8-2,9	59-80	34-47	8,0-24,0	1,7-12,0		
	Charles River	24	CD	-	8-10	-	-	83,0	36,0	713,0	3,3	1,5	62	23	-	-	
				M	8-12	44-53	-	87-114	28-40	136-188	1,4-1,9	0,7-1,1	59-66	33-46	6,2-9,8	1,7-17,1	
Charles River		Cri:CD(SD) outbred	Ж	8-12	44-53	-	85-123	25-36	90-147	1,7-2,3	0,5-0,8	61-70	35-51	6,3-10,3	3,4-17,1		
			M	8-16	18-44	2,0-4,1	74-143	18-45	62-230	1,0-2,2	0,2-1,3	52-71	34-48	3,9-11,5	0,9-2,6		
Taconic	12	Cri:W(Han) outbred	Ж	8-16	18-53	2,2-4,5	65-203	16-48	26-147	0,6-1,9	0,2-0,5	55-77	36-55	4,2-9,7	0,9-3,1		
			M	-	26,5	-	-	45,0	-	-	66	-	66	-	4,3	1,7	
	Taconic	Lewis inbred	Ж	-	26,5	-	-	38,0	-	-	67	-	67	-	5,1	1,7	
			M	-	26,5	-	-	36,0	269,0	-	65	-	65	-	4,9	1,7	
	Taconic	Sprague Dawley outbred	Ж	-	26,5	-	-	36,0	148,0	-	60	-	60	-	4,8	1,7	
			M	-	26,5	-	-	29,3	227,7	-	64	-	64	-	4,6	1,7	
	Taconic	15	Sprague Dawley outbred	Ж	-	26,5	-	-	22,5	142,5	-	67	-	67	-	5,2	1,7
				M	21	26,5	-	65,0	22,0	71	1,7	1,0	72	48	6,8	1,7	
	Envigo	19, 20	Sprague Dawley, outbred	M	6-8	17,7	-	117,8	68,0	309,2	3,2	-	63	31	18,4	1,7	
				Ж	6-8	26,5	-	120,3	70,1	209,6	3,2	-	67	36	17,3	5,1	
Envigo		Wistar Han outbred	M	6-8	17,7	-	121,3	67,0	260,6	2,2	-	65	33	16,9	1,7		
			Ж	6-8	17,7	-	134,9	62,5	155,9	1,7	-	65	35	14,4	3,4		
Envigo	17, 18	Wistar outbred	M	7-8	17,7	-	131,0	76,1	237,1	2,5	-	59	29	8,9	1,7		
			Ж	7-8	26,5	-	105,7	64,3	112,5	2,0	-	63	33	6,8	3,4		
#	23	Lewis inbred	M	11-12	44,2	-	29,9	90,7	169,4	1,7	1,0	62	37	4,7	6,8		
			M	-	35±3,8	5,3±0,5	95,1±5,7	47±7,7	111,5±11,2	2,4±0,3	-	71±2,2	31±1,7	2,4±0,3	1,0±0,06		

Примечание. «-» - отсутствие сведений в литературном источнике; «#» - Виварий ВНИВИ патологии, фармакологии и терапии.

Таблица 4

Вариабельность биохимических показателей крови крыс в сопоставлении со справочными данными для людей [3]

Показатель	CV (крысы, собственные данные)	CVG (люди, [3])
Креатинин, мкмоль/л	14,4	12,9
Мочевина, ммоль/л	22,5	18,3
АСТ, Ед/л	29,0	17,9
АЛТ, Ед/л	23,3	41,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	34,0	35,6
Холестерин, ммоль/л	22,6	15,2
Триглицериды, ммоль/л	34,3	37,2
Общий белок, г/л	7,2	4,0
Альбумин, г/л	9,4	4,2
Глюкоза, ммоль/л	31,2	7,7
Общий билирубин, мкмоль/л	34,7	30,5

По уровню глюкозы и билирубина при сравнении полученных РИ с данными по разным линиям в питомнике Charles River, обращает на себя внимание то, что интервалы практически у всех линий довольно высоки и значительно изменяются в зависимости от возраста животных. Полученные нами РИ хорошо сопоставимы с РИ у животных в возрасте 8–16 нед. У животных из питомника Taconic данные от линии к линии достаточно однотипны, и по средним величинам несколько ниже, чем в нашем исследовании. В питомнике Envigo отмечается высокий уровень глюкозы у линий Sprague Dawley, outbred и Wistar Han outbred, при этом у остальных линий получены значения, сопоставимые с нашими РИ.

Для каждого показателя были рассчитаны коэффициенты вариации ($CV=SD/X_{ср} \cdot 100\%$), что в грубом приближении соответствует межиндивидуальной вариабельности этих показателей в человеческой популяции. Сравнительные данные приведены в табл. 4.

Можно отметить сходную с людьми вариабельность по большинству исследованных показателей (см. табл. 4). Обращает на себя внимание «обратная картина» по вариабельности активности аминотрансфераз: у людей активность АЛТ изменяется в значительно более широком диапазоне, чем у крыс, в то время как показатели активности АСТ и концентрации глюкозы демонстрируют обратную тенденцию. Кроме того, в абсолютных значениях активность АЛТ в крови крыс сопоставима с таковой у человека (до 41 Ед/л), а активность АСТ в крови крыс может превышать аналогичный показатель у людей в 3 и более раз.

Заключение

Представленные результаты подтверждают актуальность периодического пересмотра референсных интервалов и свидетельствуют о предпочтительном использовании именно ретроспективного анализа данных, который позволяет получить более корректные референсные интервалы на большей выборке животных, без ущерба для этических принципов. Анализ полученных нами референсных интервалов в сравнении с данными у животных из разных питомников и разных линий показал хорошую сопоставимость данных, что служит дополнительным подтверждением удовлетворительности полученных референсных интервалов. Сравнительный анализ межиндивидуальной вариабельности биохимических показателей крови крыс и человека демонстрирует наличие видовых различий, которые необходимо учитывать при рассмотрении результатов доклинических исследований.

Вклад авторов: Н.Г. Войтенко – сбор и анализ данных, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи. М.Н. Макарова – идея исследования, редактирование текста статьи. А.А. Зуева – сбор данных из литературных источников, редактирование текста статьи

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Теория статистики: учебное пособие. Л.Г. Батракова. М.: КНОРУС, 2016; 528 [Teoriya statistiki: uchebnoe posobie / L.G. Batrakova. M.: KNORUS, 2016. 528 p. (in Russ.)].
2. ГОСТ Р 53022-3-2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. М., 2008. [GOST R 53022-3-2008. Tekhnologii laboratornye i klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu laboratornyh issledovaniy. Pravila ocenki klinicheskoy effektivnosti laboratornyh testov. M., 2008 (in Russ.)].
3. ГОСТ Р 53022.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность) М., 2008. [GOST R 53022.2-2008 Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornyh issledovaniy. Chast' 2. Ocenka analiticheskoy nadezhnosti metodov issledovaniya (tochnost', chuvstvitel'nost', specifichnost') M., 2008. (in Russ.)].
4. Horowitz G.L., Altaie S., Boyd J.C., Ceriotti F., Garg u., Horn P., Pesce A., Sine H.E., Zakowski J. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3-rd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008, 28(30): 1-59.
5. Mazzachi B.C., Peake M.J., Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaff creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clinical laboratory. 2000, 46 (1-2): 53-5.
6. Junge W., Wilke B., Halabi A., Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaff method. Clinica Chimica Acta. 2004, 344 (1-2): 137-48. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.02.007
7. Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 4th Edition. MO: Elsevier Saunders, 2005: 2448 p. DOI: 10.1373/clinchem.2005.062638
8. Конвертация традиционных единиц измерения используемых в лабораторной и медицинской практике в единицы международной системы СИ. URL: <http://unitslab.com/ru>
9. CDF (Fisher) rat hematology and biochemistry. URL: https://www.criver.com/sites/default/files/resources/rm_rm_r_CDF_Fisher_Rat_clinical_pathology_data.pdf
10. Lewis rat hematology and biochemistry. URL: https://www.criver.com/sites/default/files/resources/rm_rm_r_Lewis_Rat_clinical_pathology_data.pdf
11. Clinical laboratory parameters for Crl:CD(SD) Rats. URL: https://www.crj.co.jp/cms/pdf/info_common/50/8250933/rm_rm_r_clinical_parameters_cd_rat_06.pdf
12. Clinical laboratory parameters for Crl:WI(Han) Rats. URL: https://www.criver.com/sites/default/files/resources/rm_rm_r_Wistar_Han_clin_lab_parameters_08.pdf
13. Fisher 344 Inbred. Phenotypic data. URL: <https://www.taconic.com/rat-model/fischer-344>
14. Lewis Inbred. Phenotypic data. URL: <https://www.taconic.com/rat-model/lewis>
15. Sprague Dawley outbred. Phenotypic data. URL: <https://www.taconic.com/rat-model/sprague-dawley>
16. Wist@Tac (GALAS) Outbred https://info.taconic.com/hs-fs/hub/355513/file-2458727415-pdf/Technical_Library/Wistar_Hannover_data.pdf
17. Wistar. Hsd:WI. 7-8 weeks old, Males. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/wistar-7-8-wk-males-cbc.pdf>
18. Wistar. Hsd:WI. 7-8 weeks old, Females. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/wistar-7-8-wk-females-cbc.pdf>
19. Sprague Dawley. Hsd:Sprague Dawley@SD®. 6-8 weeks old, Males. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/sprague-dawley-6-8-wk-males-cbc.pdf>
20. Sprague Dawley. Hsd:Sprague Dawley@SD®. 6-8 weeks old, Females. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/sprague-dawley-6-8-wk-females-cbc.pdf>
21. Wistar Han. RccHan@:WIST. 6-8 weeks old, Males. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/rcchan-wist-6-8-wk-males-cbc.pdf>
22. Wistar Han. RccHan@:WIST. 6-8 weeks old, Females. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/rcchan-wist-6-8-wk-females-cbc.pdf>
23. Lewis. LEW/SsNHsd. 11-12 weeks old, Males. URL: <https://www.envigo.com/resources/data-sheets/lewis-11-12-wk-males-cbc.pdf>
24. Caisey J.D., King D.J. Clinical chemical values for some common laboratory animals. Clinical Chemistry. 1980, 26 (13): 1877-9.
25. Близначева Г.Н., Брюхова И.В. Влияние препарата «Прималакт» на гематологические и биохимические показатели крови лабораторных животных. Вестник Воронежского государственного аграрного университета. 2013, Т. 4: 233-5. [Bliznecova G.N., Bryuhova I.V. Vliyanie preparata primalakt na gematologicheskie i biohimicheskie pokazateli krovi laboratornyh zivotnyh. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2013, T. 4: 233-5 (in Russ.)].