

# Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 6: яванские макаки

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.** Несмотря на многочисленные попытки поиска альтернативных моделей для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, на сегодняшний день невозможно полностью отказаться от исследований на крупных лабораторных животных. Яванские макаки (*Macaca fascicularis*) играют важную роль в доклинических исследованиях при изучении вакцин, разработке фармацевтических препаратов, токсикологических исследованиях. Генетическая близость с человеком обуславливает схожесть двух видов по физиологическим и биохимическим критериям, патогенезу некоторых заболеваний и механизму действия различных химических веществ на организм. Данные животные подвержены возрастным патологиям, характерным для человека, таким как сердечно-сосудистые заболевания, поведенческие нарушения, болезнь Альцгеймера, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Использование яванских макак в доклинических исследованиях опосредует необходимость лабораторного контроля состояния животных. В работе рассмотрены и проанализированы референтные интервалы некоторых биохимических показателей крови яванских макак. Для формирования интервалов использовали данные, полученные от интактных животных на базе АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Установленные в ходе работы нормальные диапазоны таких показателей, как креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глобулины, соотношение альбумин/глобулины, глюкоза, лактатдегидрогеназа и креатинкиназа, были сопоставимы между самцами и самками приматов. Исключение составляет щелочная фосфатаза — референтный диапазон рассматриваемого показателя у самцов был значительно шире, чем у самок. При сравнении референтных интервалов, полученных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», с таковыми яванских макак, используемых при исследовании и указанных в источниках литературы, показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей сопоставимы, но отмечены и различия, которые могут быть вызваны стрессом животных, методами обработки и забора крови, питанием, климатом, условиями содержания и возрастом. Полученные референтные диапазоны биохимических показателей крови яванских макак необходимы в доклинических исследованиях для создания высококачественной основы будущих экспериментальных исследований с применением обезьян *Macaca fascicularis* и для более точного анализа полученной информации и мониторинга здоровья животных.

**Ключевые слова:** приматы, *Macaca fascicularis*, биомедицинские исследования, биохимические показатели, 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 6: яванские макаки. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. 14–25. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-02>.

# Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 6: *Macaca fascicularis*

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.** Despite numerous attempts to find alternative models to evaluate the efficacy and safety of drugs, it is currently impossible to completely abandon research on large laboratory animals. *Macaca fascicularis* play an important role in preclinical studies in the study of vaccines, the development of pharmaceuticals, and toxicological studies. Genetic proximity to humans causes the similarity of the two species according to physiological and biochemical criteria, the pathogenesis of certain diseases and the mechanism of action of various chemicals on the body. These animals are susceptible to age-related pathologies characteristic of humans, such as cardiovascular diseases, behavioral disorders, Alzheimer's disease, obesity, type 2 diabetes mellitus. The use of cynomolgus macaque in preclinical studies mediates the need for laboratory control of the internal state of animals. The paper reviewed and analyzed the reference values of some biochemical parameters of the blood of *Macaca fascicularis*. To form the intervals, we used data obtained from intact animals on the basis of research and manufacturing company «Home of Pharmacy». The normal ranges of such parameters as creatinine, urea, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, globulins, albumin/globulin ratio, glucose, lactate dehydrogenase and creatine kinase obtained during the work were comparable between male and female primates. The exception is alkaline phosphatase — the reference range of the indicator under consideration in males was much wider than in females. When comparing the reference intervals obtained at «Home of Pharmacy» with the intervals of *Macaca fascicularis* from literary sources, it is shown that, in general, the ranges of the indicators under consideration are comparable, but there are also differences that may be caused by animal stress, methods of processing and blood sampling, nutrition, climate, conditions of detention and age. The obtained reference ranges of biochemical blood parameters of cynomolgus macaque are necessary in preclinical studies to create a high-quality basis for future experimental studies using *Macaca fascicularis*, more accurate analysis of the information obtained and monitoring of animal health.

**Keywords:** non-human primate, *Macaca fascicularis*, biomedical research, biochemical parameters, 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 6: *Macaca fascicularis*. Laboratory Animals for Science. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-02>.

## Введение

Одним из наиболее широко используемых видов приматов (*nonhuman primates*) в биомедицинских исследованиях являются обезьяны, принадлежащие к подсемейству *Cercopithecinae*, обезьяна *cynomolgus*, или яванский макак (*Macaca fascicularis*, макака-крабоед) [1]. Одна из основных причин применения данного вида животных в доклинических исследованиях заключается в генетической близости людей и *Macaca fascicularis*, они имеют общее происхождение с людьми, при этом их геном примерно на 90% идентичен геному человека [2]. Данный вид играет важную роль в проведении заключительных этапов доклинических исследований в ходе изучения вакцин, разработке фармацевтических препаратов и токсикологических исследованиях [3]. Генетическая близость предполагает тот факт, что яванские макаки обладают схожими механизмами этио-

патогенеза определенных заболеваний и действиями химических веществ на организм [4]. Ферменты семейства цитохрома P-450 *Macaca fascicularis* высоко гомологичны с их человеческими аналогами (1A1, 1A2, 2B6, 2C8, 2C18, 2E1, 3A5 и др.), что в свою очередь может свидетельствовать о схожей биотрансформации лекарственных веществ двух видов [6]. Трансгенные и нокаутированные лабораторные животные, например мыши, могут быть высокоинформативными в отношении эффектов отдельных генов или комбинаций нескольких генов, но они не могут адекватно и в полной мере моделировать комплекс взаимодействий генетической информации и окружающей среды в отличие от приматов [7].

Яванские макаки являются широко используемым видом в биомедицинских исследованиях благодаря нескольким важным преимуществам. Данные животные обладают оптимальными размерами тела. Результаты на приматах

признаны наиболее надежными в сравнении с другими моделями животных (грызунами, собаками и свиньями) по анатомическим, физиологическим и эндокринологическим особенностям [8]. Они подвержены возрастным патологиям, характерным для человека [9], естественным образом восприимчивы к множеству серьезных заболеваний, наблюдаемых у людей, — это сердечно-сосудистые заболевания [10], поведенческие нарушения [11], болезнь Альцгеймера [12], ожирение [13], сахарный диабет 2-го типа [14]. Различные вирусы иммунодефицита обезьян (SIVs1), аналоги ВИЧ могут инфицировать яванских макаков и вызывать спидоподобный синдром [15, 16]. Данная восприимчивость к вирусам неоднократно использовалась в доклинических исследованиях на приматах для изучения этиологии и лечения полиомиелита, кори, гепатитов (А, В, С, Е), вируса Эбола, COVID-19 [17–21]. Среди бактериальных агентов яванские макаки восприимчивы к *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* [22–24], что в очередной раз подтверждает перспективность использования рассматриваемого вида приматов в доклинических экспериментах. *Macaca fascicularis* также широко используются в качестве животных моделей для алло- и ксенотрансплантации [25, 26], которые направлены на решение проблемы постоянно растущей нехватки донорских органов для человека. Приматы являются предпочтительным видом для исследований репродуктивной системы. Менструальный цикл и эндокринологические особенности аналогичны таковым у женщин, существует сильное сходство между самцами яванских макаков и мужчинами с точки зрения эндокринного контроля функции яичек (фолликулостимулирующий гормон, ингибин В), анатомии и контроля функции предстательной железы [27–30]. Яванские макаки являются хорошими моделями для разработки лекарств местного применения, например, в офтальмологии или при создании ингаляционных форм тестируемых средств [31, 32].

Широкое и повсеместное применение данных приматов в доклинических исследованиях указывает на необходимость контроля состояния здоровья животных. Для создания интегрированной высококачественной основы для будущих исследований на яванских макаках необходимо иметь всесторонние и точные эталонные значения лабораторных показателей данного вида животных.

Цель работы — создание базы референтных значений некоторых биохимических показателей крови *Macaca fascicularis*. Данные показатели важны в доклинических исследованиях при оценке состояния здоровья животных, для повышения точности анализа и при интерпретации полученных значений, а также для определения безопасности лекарственных средств. Референтные значения, полученные

в этом исследовании, могут быть использованы в качестве исходных данных для анализа биохимических показателей крови яванских макаков, используемых в доклинических исследованиях.

## Материал и методы

Для формирования референтных интервалов (РИ) использовали данные, полученные от интактных животных в декабре 2021 г., январе 2022 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все проведенные эксперименты были одобрены биоэтической комиссией. Анализу подлежали результаты, полученные от 52 самцов и 21 самки (небеременные и нерожавшие, без учета фазы менструального цикла). Возраст самцов и самок яванских макаков составлял 4–6 лет, масса тела самок и самцов — 4–6 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 биохимических показателей для всех животных проводили в одинаковых условиях с применением общепринятых аналитических методов. Для исследования использовали кровь, которую отбирали из бедренной вены яванских макаков натошак без седации и анестезии в вакуумные пластиковые пробирки (ОО «КОРВЕЙ», Россия). Для получения сыворотки кровь 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 (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глюкоза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и общий билирубин. Концентрацию общего билирубина определяли с помощью набора реактивов (Вектор-Бест, Россия), для установления уровня остальных аналитов использовали биохимические наборы (BioSystems, Испания). Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета программ GraphPad

**Таблица 1.**  
Доли статистических выбросов и отклонений (яванские макаки)

Показатель	Статистический выброс, %	
	Самцы	Самки
Креатинин	0,0	0,0
Мочевина	0,0	0,0
Аспаратаминотрансфераза	2,2	0,0
Аланинаминотрансфераза	2,2	6,3
Щелочная фосфатаза	0,0	6,3
Холестерин	4,4	0,0
Триглицериды	8,9	0,0
Общий белок	0,0	0,0
Альбумин	0,0	0,0
Глобулины	4,4	0,0
Соотношение альбумин/глобулины	6,7	0,0
Глюкоза	4,4	0,0
Общий билирубин	0,0	12,5
Креатинкиназа	10,3	6,3
Лактатдегидрогеназа	2,6	6,3

Prism 9.0 (США), статистические выбросы оценивали с помощью метода Тьюки, вид распределения определяли, применяя критерий Шапиро–Уилка, парные сравнения между животными разного пола – *U*-критерий Манна–Уитни и *t*-критерий Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Для устранения влияния аномальных значений из массива данных в расчет не принимали статистические выбросы, которые определяли отдельно для каждого показателя и пола животных по методу Тьюки [33]. Из дальнейшей работы были исключены не только такие значения, как «extremes», или жесткие выбросы, и «outliers» – мягкие выбросы, но и данные, лежащие за пределами интервала Q3 и Q1 (1-го и 3-го квартилей). Межквартильный интервал IQR вычисляли как Q3–Q1. Верхний и нижний пределы рассчитывали следующим образом:

$$Q1-1,5IQR \text{ и } Q3+1,5IQR.$$

Данные о доле статистических выбросов по каждому показателю и выходящие за пределы РИ представлены в табл. 1.

Наиболее частые статистические выбросы при анализе сыворотки крови яванских макаков отмечали в отношении общего билирубина (12,5%) у самок, а также триглицеридов (8,9%) и креатинкиназы (10,3%) у самцов. РИ для полученных результатов в зависимости от вида

их распределения рассчитывали следующим образом:

$\text{Хср.} \pm 1,96SD$  – для нормального распределения;

2,5–97,5 процентиля (‰) – для ненормального распределения (табл. 2).

Вид распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка. Дополнительно проводили парное сравнение между животными разного пола методами непараметрической статистики для ненормального распределения (*U*-критерий Манна–Уитни) и параметрической статистики для нормально распределенных данных (*t*-критерий Стьюдента). В табл. 2 представлены результаты РИ биохимических показателей крови яванских макаков. Полученные диапазоны значений самцов и самок соотносятся между собой по таким параметрам, как креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумин, глобулины, соотношение альбумин/глобулины, глюкоза, ЛДГ и креатинкиназа. Исключение составляет щелочная фосфатаза – референтный диапазон рассматриваемого показателя у самцов был значительно шире. Отчасти это может быть связано с тем, что менструальный цикл у самок влияет на показатели химического состава их сыворотки [34].

РИ в доклинических исследованиях играют важную роль для оценки состояния здоровья, физиологических изменений, диагностики заболеваний и принятия решений о необходимости лечения лабораторных животных. Многие забо-

**Таблица 2.**  
Референтные интервалы биохимических показателей крови (яванские макаки)

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	49–146 (98)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	60–120 (91)
Мочевина, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	2,1–13 (5,7)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,6–10 (5,8)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	21–63 (42)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	21–66 (44)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	5,4–68 (37)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	12–62 (37)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	139–1107 (387)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	132–581 (299)
Холестерин, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,3–3,8 (2,5)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,0–4,4 (2,7)
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	0,33–1,5 (0,79)	2,5–97,5‰ (50‰)	0,33–1,8 (0,69)
Общий белок, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	59–85 (73)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	62–85 (73)
Альбумин, г/л	2,5–97,5‰ (50‰)	34–55 (47)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	38–55 (46)
Глобулины, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	17–38 (28)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	17–36 (27)
Соотношение альбумин/глобулины	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,85–2,5 (1,69)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,95–2,6 (1,8)
Глюкоза, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	2,0–7,0 (4,5)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	2,1–7,6 (4,8)
Общий билирубин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,60–5,4 (2,9)	2,5–97,5‰ (50‰)	1,7–4,3 (2,2)
Креатинкиназа, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	≤512 (251)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	≤453 (223)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	304–1185 (745)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	325–1043 (684)

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

левания (сахарный диабет, атеросклероз) влекут за собой биохимические изменения не одного определенного показателя, а некоторой совокупности показателей, что свидетельствует о необходимости комплексной интерпретации полученных данных. С другой стороны, небольшие отклонения за пределы РИ могут и не иметь клинического значения, так как показатели здоровых животных могут быть слегка со сниженными или повышенными значениями исследуемого параметра по сравнению с контрольным интервалом, но на самом деле определяемые уровни для этого животного являются нормальными. Понимание широты этого диапазона интересующего показателя у определенного вида лабораторного животного и способность интерпретировать «выход» за пределы рассчитанного РИ являются важной составляющей доклинического эксперимента. Биохимические показатели яванских макаков схожи с таковыми человека, но имеют и свои определенные особенности, которые необходимо учитывать при оценке полученных данных.

У яванских макаков самый высокий уровень активности АСТ определяется в сердечной мышце, а к органам с относительно высокой активностью данного фермента относятся печень, скелетные мышцы, почки и головной мозг. Наибольшая активность АЛТ определяется в печени, хотя сердечная мышца и почки также содержат значительное количество данного фермента. У приматов повышенный уровень АЛТ не так специ-

фичен при повреждениях печени, как у других лабораторных животных — собак, крыс или мышей. К патологическому повышению АЛТ могут привести и повреждения мышц. У яванских макаков после анестезии, введения внутривенных веществ и забора крови может наблюдаться легкое или умеренное повышение уровня активности печеночных ферментов [35, 36], не связанное с каким-либо заболеванием.

Чувствительность щелочной фосфатазы как индикатора холестаза и заболеваний желчевыводящих путей у *Macaca fascicularis* значительно ниже, чем у многих других лабораторных животных, например у собак. К тому же нормальный диапазон активности фермента может достигать высоких значений, а уровень активности у отдельных животных значительно меняться как с периодом день–ночь, так и с возрастными особенностями [37].

Концентрация глюкозы в сыворотке крови натошак обычно у макаков ниже, чем у других лабораторных животных, но высвобождение катехоламинов во время процедуры сбора крови может привести к высоким концентрациям, достаточным, чтобы спутать этот факт с сахарным диабетом. Умиравшие животные могут иметь очень высокие или очень низкие концентрации глюкозы [37, 39].

Для рассматриваемых приматов характерен широкий и высокий диапазон общего белка и глобулинов (примерно 90 и 50 г/л соответственно) по сравнению с другими лаборатор-

ными животными. Этиология такого состояния обычно считается субклиническим воспалительным или инфекционным заболеванием, которое необходимо рассматривать в контексте определенного случая. Альбумин у яванских макаков может выступать индикатором общего состояния здоровья. Например, у голодающих животных с задержкой роста или имеющих признаки желудочно-кишечного расстройства часто регистрируются низкие концентрации данной фракции белка. В исследованиях снижение уровня альбумина и повышение содержания глобулина являются частым следствием воспаления, также данная картина наблюдается при длительном проведении внутривенных вливаний с применением катетера [38].

Уровень холестерина, триглицеридов и липопротеинов тщательно изучался у приматов особенно в отношении моделей дислипидемии и атеросклероза. Липидный профиль яванских макаков сопоставим с таковым у человека с аналогичным количеством липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и небольшим количеством липопротеина очень низкой плотности. Сыворотка *Macaca fascicularis* часто имеет высокие уровни триглицеридов без видимых признаков липемии. Одной из причин этого является увеличение свободного глицерина в сыворотке — повышенный уровень адреналина при стрессовых ситуациях активирует гормончувствительную липазу, что приводит к высвобождению глицерина в кровотоки [40, 41].

Основная причина повышенного содержания креатинкиназы в сыворотке крови у яванских макаков — повреждение скелетных мышц. Активность креатинкиназы и ее изоферментов наряду с сердечным тропонином I и натрийуретическим пептидом головного мозга используют для оценки повреждения миокарда. Изомеры креатинкиназы у яванских макаков аналогичны человеческим: СК-ВВ (мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга) почти полностью содержится в головном мозге, СК-ММ (мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах) — в скелетных и сердечных мышцах, СК-МВ (по названию субъединиц молекулы; сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда) — в первую очередь в сердечной мышце, но встречается также в скелетных мышцах. Стоит отметить, что определение активности креатинкиназы само по себе недостаточно специфично или чувствительно, чтобы надежно указывать на сердечную патологию. Существуют исследования, где совокупность показателей креатинкиназы, АСТ, соотношения креатинкиназа/АСТ, ЛДГ и протеинурии позволяют обеспечить способ диагностики клинической и/или субклинической кардиомиопатии [37, 42, 43].

У яванских макаков так же, как и у человека, 5 изоферментов ЛДГ. Изоферменты 1–3 являются наиболее распространенными, их актив-

ность повышена в миокарде, почках, головном мозге и эритроцитах. У приматов были задокументированы значительные ежедневные и суточные колебания данного фермента. Стресс, физические нагрузки, анестезия могут вызвать повышение уровня ЛДГ. Данный показатель используется в доклинических исследованиях для диагностики инфаркта миокарда у яванских макаков, застойной сердечной недостаточности и других болезней сердца [44].

В табл. 3 на основании источников литературы представлены данные биохимических показателей крови *Macaca fascicularis* и человека. Был проведен перерасчет показателей, представленных в традиционных единицах, в единицы системы СИ [45].

При сравнении РИ, полученных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», с указанными в источниках литературы у яванских макаков установлено, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей схожи, но присутствуют и различия. Значения АСТ, АЛТ, холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, глобулинов, соотношения альбумин/глобулин, глюкозы, общего билирубина и ЛДГ соответствуют таковым в литературе. Полученный диапазон креатинкиназы оказался более узким в сравнении с опубликованными данными. РИ щелочной фосфатазы согласуются с результатами в источниках литературы, а более широкий диапазон у самцов, чем у самок, также прослеживается и в научной литературе, что подтверждает их достоверность.

Сопоставляя полученные биохимические показатели крови яванских макаков и соответствующие данные человека (см. табл. 3), можно сделать вывод, что большинство рассматриваемых показателей, а именно креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий холестерин, триглицериды, общий белок, альбумины, глобулины и соотношение альбумин/глобулин, максимально приближены к нормам, установленным для людей. Референтные значения щелочной фосфатазы и креатинкиназы яванских макаков имеют значительно более широкие диапазоны по сравнению с таковыми у человека. Показатели активности ЛДГ оказались выше человеческих. Эту информацию необходимо учитывать при моделировании патологических процессов в доклинических экспериментах и анализе данных.

Полученные референтные диапазоны в совокупности с генетической близостью яванских макаков и человека указывают на важность использования данного вида приматов в качестве тест-системы в доклинических исследованиях. Действительно, большое количество патологических состояний, моделируемых на яванских макаках, демонстрирует сходство с человеком клинические симптомы, гистологические изменения, а также изменения в биохимическом профиле крови. В табл. 4 представлены краткие данные литературы некоторых похожих патологических состояний яванских макаков и человека, сопровождающихся повышенным

**Таблица 3.**  
Референтные значения биохимических показателей крови яванских макаки и человека (данные литературы)

Биохимический показатель	Яванские макаки			Человек [58]	
	Самцы	Самки	Без учета пола	Мужчина	Женщина
Креатинин, мкмоль/л	83±12 (n=76) [3] 76±17 (n=44) [34] 101±9,7 (n=8) [54]	80±11 (n= 37) [3] 59±8,0 (n= 44) [34] 79±13 (n=8) [54]	89±16 (n=8) [54]	53–106	44–97
Мочевина, ммоль/л	4,3±0,77 (n=76) [3] 2,9±0,44 (n=44) [34] 3,7±0,78 (n=95) [53]	3,8±0,63 (n=76) [3] 3,0±0,58 (n=44) [34] 3,2±0,78 (n=95) [53]	—	3,3–8,3	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	61 ±22 (n=76) [3] 46±13 (n=44) [34] 34±32 (n=95) [53] 15–114 (n=28) [55]	62±39 (n=37) [3] 42±18 (n=44) [34] 29±12 (n=95) [53] 13–106 (n=114) [55]	51±23 (n=72) [56]	До 40	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	51±24 (n=76) [3] 42±17 (n=44) [34] 37±22 (n=95) [53]	60±45 (n=37) [3] 48±29 (n=44) [34] 45±25 (n=95) [53]	48±20 (n=72) [56]	До 40	
Щелочная фосфатаза, Ед/л	1283±389 (n=76) [3] 422±192 (n=44) [34] 1230±504 (n=95) [53] 447±139 (n=8) [54] 188–1670 (n=28) [55]	1059±325 (n=14) [3] 248±117 (n=44) [34] 784±511 (n=95) [53] 453±106 (n=8) [54] 158–741 (n=114) [5]	450±119 (n=8) [54]	40–130	35–105
Холестерин, ммоль/л	3,9±0,75 (n=76) [3] 2,9±0,6 (n=44) [34] 3,0±0,62 (n=95) [53] 3,5±0,85 (n=8) [54]	3,5±0,9 (n=37) [3] 3,2±0,95 (n=44) [34] 3,6±0,73 (n=95) [53] 4,8±0,9 (n=80) [54]	4,7±0,85 (n=8) [54] 1,9–3,4 (n=14) [56]	До 5,2	
Триглицериды, ммоль/л	0,07–1,1 (n=76) [3] 0,36±0,15 (n=8) [54]	0,08–0,94 (n=37) [3] 0,61±0,12 (n=8) [54]	0,51±0,13 (n=8) [54] 1,0–2,2 (n=14) [56]	0,45–1,84	0,40–1,53
Общий белок, г/л	72–98 (n=76) [3] 79±5,5 (n=44) [34] 74±5,0 (n=95) [53] 99±8,0 (n=8) [54]	73–94 (n=37) [3] 77±7,0 (n=44) [34] 76±5,0 (n=95) [53] 101±5,0 (n=8) [54]	100±7,0 (n=8) [54] 68–82 (n=14) [56]	64–83	
Альбумин, г/л	41–50 (n=76) [3] 56±3,0 (n=8) [54]	38–50 (n=37) [3] 54±4,0 (n=8) [54]	55±3,0 (n=8) [54] 32–47 (n=14) [56]	35–50	
Глобулины, г/л	36 ±3,7 (n=37) [56]	38±3,6 (n=37) [56]	27–42 (n=14) [56] 38±3,7 (n=72) [56]	20–30	
Соотношение альбумин/глобулин	0,84–1,57 (n=76) [3] 1,2±0,16 (n=37) [56]	0,93–1,5 (n=37) [3] 1,1±0,15 (n=37) [56]	1,2±0,17 (n=72) [56]	1,2–2,3	
Глюкоза, ммоль/л	4,2±1,5 (n=76) [3] 5,6±1,7 (n=44) [34] 5,7±1,2 (n=8) [54]	4,1±1,9 (n=37) [3] 5,0±1,8 (n=44) [34] 4,5±0,73 (n=95) [53] 5,2±1,1 (n=8) [54]	5,4±1,1 (n=8) [54] 3,9–6,9 (n=14) [56]	3,3–5,5	
Общий билирубин, мкмоль/л	4,5±1,9 (n=76) [3] 1,5±0,34 (n=44) [34] 3,4±1,0 (n=95) [53]	3,6±1,2 (n=37) [3] 1,5±0,34 (n=44) [34] 3,4±1,0 (n=95) [53]	—	До 21	
Креатинкиназа, Ед/л	91–1869 (n=76) [3]	113–1054 (n=37) [3]	—	<167	<190
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	750–3858 (n=76) [3] 53–900 (n=28) [55]	682–1683 (n=37) [3] 31–467 (n=114) [55] 605±218 (n=72) [56]	135–214	135–225	

Примечание. n – количество животных.

или пониженным содержанием того или иного биохимического показателя.

Например, острый и хронический панкреатит у *Macaca fascicularis* напоминает таковой у человека и хорошо поддается моделированию. Со стороны биохимических изменений

наблюдаются повышенные уровни глюкозы в крови, ферментов поджелудочной железы, амилазы и липазы, а также гипоальбуминемия и потеря белка [46, 47].

Яванские макаки являются одними из наиболее часто используемых животных в доклини-

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

Показатель	Изменение показателя	Некоторые патологические состояния, характерные яванским макакам и человеку [37–58]
Креатинин, мкмоль/л	Увеличение	Почечная недостаточность, повреждение скелетных мышц, повреждение миокарда, COVID-19
	Снижение	Голодание, атрофия мышц
Мочевина, ммоль/л	Увеличение	Снижение функции почек, вызванное застойной сердечной недостаточностью, обструкция мочевыводящих путей
	Снижение	Печеночная недостаточность, гепатит, голодание
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Увеличение	Фиброз печени, хронический гепатит, амилоидоз печени, стресс, ушибы, постоперационные состояния, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, вирусные инфекции (грипп, COVID-19 и др.)
	Снижение	Дефицит витамина В
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	Увеличение	Фиброз печени, хронические гепатиты, стресс, эндокардит, миокардит, вирусные инфекции (грипп, COVID-19 и др.)
	Снижение	Голодание
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Увеличение	Цирроз, гепатиты. Повышенный метаболизм костной ткани — заживление переломов и гиперпаратиреоз, онкологические процессы в костной ткани, остеопороз, амилоидоз печени, физиологическая норма (молодой возраст)
	Снижение	Физиологическая норма (пожилой возраст), голодание
Холестерин, ммоль/л	Увеличение	Метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз
	Снижение	Печеночная недостаточность, амилоидоз печени, цирроз
Триглицериды, ммоль/л	Увеличение	Метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ожирение
	Снижение	Клинически незначимо
Общий белок, г/л	Увеличение	Сердечная недостаточность, вирусные инфекции (грипп), почечная недостаточность, травмы почек, обезвоживание
	Снижение	Хроническая печеночная недостаточность, острый и хронический панкреатит, COVID-19
Альбумин, г/л	Увеличение	Обезвоживание
	Снижение	Поражения печени, острый и хронический панкреатит, амилоидоз печени, кровотечения, ожоги, COVID-19
Глюкоза, ммоль/л	Увеличение	Сахарный диабет, острый и хронический панкреатит, метаболический синдром, сильный стресс
	Снижение	Голодание
Общий билирубин, мкмоль/л	Увеличение	Печеночная недостаточность, COVID-19
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	Увеличение	Амилоидоз печени, вирусные инфекции (COVID-19 и др.), острая почечная недостаточность, стресс, заболевания сердца (застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда)
Креатинкиназа, Ед/л	Увеличение	COVID-19, острая почечная недостаточность, вирусные инфекции
	Снижение	Снижение мышечной массы, поражение печени

ческих исследованиях для моделирования сахарного диабета 2-го типа. При диете с высоким содержанием жиров/углеводов у этих животных постепенно развиваются ожирение и резистентность к инсулину, что в свою очередь приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Патологи-

я физиологический процесс, посредством которого прекращается секреция инсулина, имитирует состояние человека. Первоначально островки поджелудочной железы становятся гиперцеллюлярными, поскольку бета-клетки вырабатывают все большее количество инсулина в ответ



**Таблица 5.**  
Вариабельность биохимических показателей крови яванских макаков в сопоставлении со справочными данными для людей [59]

Показатель	CV (яванские макаки, собственные данные), %	CVG (люди), %
Креатинин	20,9	12,9
Мочевина	42,6	18,3
Аспаратаминотрансфераза	25,5	17,9
Аланинаминотрансфераза	39,2	41,6
Щелочная фосфатаза	51,1	35,6
Холестерин	29,0	15,2
Триглицериды	49,4	37,2
Общий белок	8,5	4
Альбумин	12,5	4,2
Глюкоза	28,6	7,7
Общий билирубин	37,5	30,5
Креатинкиназа	52,8	40
Лактатдегидрогеназа	28,4	14,7

на гипергликемию. Патологическое состояние сопровождается повышением уровня общего холестерина и триглицеридов в плазме крови. Кроме того, обнаружены высокие уровни сывороточных гликированных белков (например, HbA1) и фруктозамина [14, 48, 49].

В научной литературе широко освещены модели атеросклероза на яванских макаках, которые используются для выяснения многих механизмов и особенностей заболевания, ввиду того что патогенез и реакция на лечение напоминают состояние человека. Как и у людей, наблюдается увеличение концентрации общего холестерина — повышение ЛПНП и снижение ЛПВП в сыворотке крови. Распределение атером схоже с таковым у человека — бляшки образуются в точках разветвления средних и крупных артерий, таких как коронарные и сонные. Гистопатологически в фиброзно-жировых поражениях определяются обильные пенистые макрофаги и лимфоциты, отражающие воспалительную природу заболевания [40, 50].

Ввиду физиологической близости яванские макаки подходят для изучения патогенеза и лечения COVID-19 [51]. В исследованиях были показаны высокие уровни репликации вируса через 7–14 дней, поражение верхних и нижних дыхательных путей и диффузное повреждение альвеол, аналогичное человеческому [52]. В зависимости от тяжести заболевания регистрировалось повышение уровня креатинина, АСТ, АЛТ, общего билирубина, ЛДГ и креатинкиназы в сыворотке крови, а также снижение общего белка и альбумина [52].

Для каждого показателя были рассчитаны коэффициенты вариации, что в грубом приближении соответствует межиндивидуальной вариабельности этих показателей в человеческой популяции. В широком смысле под этим опре-

делением подразумевается 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 у яванских макаков и человека отмечена по показателям АСТ, АЛТ, общий белок, триглицериды, общий билирубин, креатинкиназа, щелочная фосфатаза. Различия присутствуют среди показателей мочевины, холестерина, альбумина, глюкозы и ЛДГ. Рассматриваемые данные имеют более широкую вариабельность у яванских макаков в отличие от человека. Данную информацию необходимо учитывать при интерпретации полученных значений в доклинических исследованиях.

## Заключение

Яванские макаки ввиду тесной филогенетической связи с человеком являются важной моделью в доклинических исследованиях, направленных на изучение новых химических средств и вакцин. Проведенное исследование позволило установить некоторые биохимические показатели для клинически здоровых животных. Полученные диапазоны значений у самцов и самок соотносятся между собой по большому количеству рассматриваемых параметров, исключение составляет щелочная фосфатаза, чей диапазон оказался шире у самцов, чем у самок. Было показано, что полученные референтные интервалы схожи с таковыми в источниках литературы, что подтверждает их достоверность. Сравнительный анализ межиндивидуальной вариабельности биохимических показателей крови яванских макаков и человека демонстрирует наличие некоторых видовых различий, которые необходимо учитывать в экспериментальной деятельности.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rosso M.C., Badino P., Ferrero G. et al. Biologic data of cynomolgus monkeys maintained under laboratory conditions // *PloS one*. — 2016. — Vol. 11. — N. 6. — P. doi:10.1371/journal.pone.0157003.
2. Ebeling M., Küng E., See A. et al. Genome-based analysis of the nonhuman primate *Macaca fascicularis* as a model for drug safety assessment // *Genome research*. — 2011. — Vol. 21. — N. 10. — P. 1746–1756. doi: 10.1101/gr.123117.111.
3. Prescott M.J., Clark C., Dowling W.E., Shurtleff A.C. Opportunities for Refinement of Non-Human Primate Vaccine Studies // *Vaccines*. — 2021. — Vol. 9. — N. 3. — P. 284. doi: 10.3390/vaccines9030284.
4. Park H.K., Cho J.W., Lee B.S. et al. Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies // *Laboratory Animal Research*. — 2016. — Vol. 32. — N. 2. — P. 79–86. doi: 10.5625/lar.2016.32.2.79.
5. Huh J.W., Kim Y.H., Park S.J. et al. Large-scale transcriptome sequencing and gene analyses in the crab-eating macaque (*Macaca fascicularis*) for biomedical research // *BMC genomics*. — 2012. — Vol. 13. — N. 1. — P. 1–12. doi: 10.1186/1471-2164-13-163.
6. Uno Y., Uehara S., Yamazaki H. Utility of non-human primates in drug development: Comparison of non-human primate and human drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes // *Biochemical pharmacology*. — 2016. — Vol. 121. — P. 1–7.
7. Yan G., Zhang G., Fang X. et al. Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques // *Nature biotechnology*. — 2011. — Vol. 29. — N. 11. — P. 1019–1023. doi: 10.1038/nbt.1992.
8. Bussiere J.L. Species selection considerations for preclinical toxicology studies for biotherapeutics // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. — 2008. — Vol. 4. — N. 7. — P. 871–877. doi: 10.1517/17425255.4.7.871.
9. Yoshida T., Sato M., Ohtoh K., Honjo S. Effects of aging on the in vivo release of thyrotropin (TSH), triiodothyronine, and thyroxine induced by TSH-releasing hormone in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 124. — N. 3. — P. 1287–1293. doi: 10.1210/endo-124-3-1287.
10. Cefalu W.T., Wang Z.Q., Bell-Farrow A.D. et al. Caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): metabolic, physiologic, and atherosclerotic measures from a 4-year intervention trial // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. — 2004. — Vol. 59. — N. 10. — P. B1007–B1014. doi: 10.1093/gerona/59.10.b1007.
11. Shively C.A., Register T.C., Friedman D.P. et al. Social stress-associated depression in adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // *Biological psychology*. — 2005. — Vol. 69. — N. 1. — P. 67–84. doi: 10.1016/j.biopsycho.2004.11.006.
12. Kusumaputri V.A., Darusman H.S., Agungpriyono D.R. PAT-6 Brain Histopathology of Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*) with Memory Impairment Indicated by Alzheimer Type Neurodegenerative Disease. *Proc. of the 20th FAVA CONGRESS & The 15th KIVNAS PDHI, Bali Nov. 1–3*. — 2018. — P. 141–142.
13. Zijlmans D.G., Maaskant A., Sterck E.H., Langermans J.A. Retrospective Evaluation of a Minor Dietary Change in Non-Diabetic Group-Housed Long-Tailed Macaques (*Macaca fascicularis*) // *Animals*. — 2021. — Vol. 11. — N. 9. — P. 2749. doi: 10.3390/ani11092749.
14. Wagner J.D., Cline J.M., Shadoan M.K. et al. Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology // *Toxicologic pathology*. — 2001. — Vol. 29. — N. 1. — P. 142–148. doi: 10.1080/019262301301418955.
15. Tipper C., Sodroski J.G. Contribution of glutamine residues in the helix 4–5 loop to capsid-capsid interactions in simian immunodeficiency virus of macaques // *Journal of Virology*. — 2014. — Vol. 88. — N. 18. — P. 10289–10302. doi: 10.1128/JVI.01388-14.
16. Antony J.M., MacDonald K.S. A critical analysis of the cynomolgus macaque, *Macaca fascicularis*, as a model to test HIV-1/SIV vaccine efficacy // *Vaccine*. — 2015. — Vol. 33. — N. 27. — P. 3073–3083. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.004.
17. El Mubarak H.S., Yüksel S., van Amerongen G. et al. Infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with different wild-type measles viruses // *Journal of General Virology*. — 2007. — Vol. 88. — N. 7. — P. 2028–2034.
18. Dupinay T., Gheit T., Roques P. et al. Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among *Macaca fascicularis* from Mauritius Island // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58. — N. 5. — P. 1610–1620.
19. Müller S.F., König A., Döring B. et al. Characterisation of the hepatitis B virus cross-species transmission pattern via Na<sup>+</sup>/taurocholate co-transporting polypeptides from 11 New World and Old World primate species // *PLoS One*. — 2018. — Vol. 13. — N. 6. — P. e0199200.
20. Alfson K.J., Avena L.E., Beadles M.W. et al. Intramuscular exposure of *Macaca fascicularis* to low doses of low passage-or cell culture-adapted Sudan virus or Ebola virus // *Viruses*. — 2018. — Vol. 10. — N. 11. — P. 642.
21. Finch C.L., Crozier I., Lee J.H. et al. Characteristic and quantifiable COVID-19-like abnormalities in CT-and PET/CT-imaged lungs of SARS-CoV-2-infected crab-eating macaques (*Macaca fascicularis*) // *BioRxiv*. — 2020.
22. Warit S., Billamas P., Makhao N. et al. Detection of tuberculosis in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) using a supplementary Monkey Interferon Gamma Releasing Assay (mIGRA) // *Scientific reports*. — 2020. — Vol. 10. — N. 1. — P. 1–11.
23. Testerman T.L., Semino-Mora C., Cann J.A. et al. Both diet and *Helicobacter pylori* infection contribute to atherosclerosis in pre- and postmenopausal cynomolgus monkeys // *PloS one*. — 2019. — Vol. 14. — N. 9. — P. e0222001.
24. Srichareon W., Kaewchot S., Kaewmongkol S. et al. Detection and genetic characterization of «Candidatus *Mycoplasma haemomacae*» infection among long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) in Thailand using broad-range nested polymerase chain reaction assay // *Veterinary World*. — 2021. — Vol. 14. — N. 4. — P. 943.
25. Chabot J.A., Stegall M.D., Weber C. et al. Pancreatic islet allo- and xenotransplantation in cynomolgus monkeys // *Transplantation proceedings*. — 1989. — Vol. 21. — N. 1 Pt 3. — P. 2739–2740.
26. Schröder C., Azimzadeh A.M., Wu G. et al. Anti-CD20 treatment depletes B-cells in blood and lymphatic tissue of cynomolgus monkeys // *Transplant immunology*. — 2003. — Vol. 12. — N. 1. — P. 19–28.

27. Van Esch E., Cline J.M., Buse E. et al. Summary comparison of female reproductive system in human and the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) // *Toxicologic Pathology*. — 2008. — Vol. 36. — N. 7. Suppl. — P. 171S–172S.
28. Luetjens C.M., Weinbauer G.F. Functional assessment of sexual maturity in male macaques (*Macaca fascicularis*) // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2012. — Vol. 63. — N. 3. — P. 391–400. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.05.003.
29. Ramaswamy S., Marshall G.R., McNeilly A.S., Plant T.M. Dynamics of the follicle-stimulating hormone (FSH) – inhibin B feedback loop and its role in regulating spermatogenesis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by unilateral orchidectomy // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — N. 1. — P. 18–27. doi: 10.1210/endo.141.1.7276.
30. Mecklenburg L., Luetjens C.M., Weinbauer G.F. Toxicologic pathology forum\*: opinion on sexual maturity and fertility assessment in long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) in nonclinical safety studies // *Toxicologic Pathology*. — 2019. — Vol. 47. — N. 4. — P. 444–460. doi: 10.1177/0192623319831009.
31. Fan S., Ding X., Rao P. et al. Multimodal imaging of the retina and choroid in healthy *Macaca fascicularis* at different ages // *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 257. — N. 3. — P. 455–463. doi: 10.1007/s00417-019-04237-x.
32. Burbacher T.M., Grant K.S., Shen D.D. et al. Chronic maternal methanol inhalation in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*): reproductive performance and birth outcome // *Neurotoxicology and teratology*. — 2004. — Vol. 26. — N. 5. — P. 639–650.
33. Tukey J.W. et al. Exploratory data analysis. — 1977. — Vol. 2. — P. 131–160.
34. Xie L., Xu F., Liu S. et al. Age- and sex-based hematological and biochemical parameters for *Macaca fascicularis* // *PloS one*. — 2013. — Vol. 8. — N. 6. — P. 64892.
35. Landi M.S., Kissinger J.T., Campbell S.A. et al. The effects of four types of restraint on serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the *Macaca fascicularis* // *Journal of the American College of Toxicology*. — 1990. — Vol. 9. — N. 5. — P. 517–523.
36. Dirksen K., Verzijl T., Van den Ingh T.S.G.A.M. et al. Hepatocyte-derived microRNAs as sensitive serum biomarkers of hepatocellular injury in Labrador retrievers // *The Veterinary Journal*. — 2016. — Vol. 211. — P. 75–81.
37. Hall R.L., Everds N. E. Factors affecting the interpretation of canine and nonhuman primate clinical pathology // *Toxicologic pathology*. — 2003. — Vol. 31. — N. 1\_Suppl. — P. 6–10.
38. Nalca A., Livingston V.A., Garza N. L. et al. Experimental infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) with aerosolized monkeypox virus // *PloS one*. — 2010. — Vol. 5. — N. 9. — P. e12880.
39. Wang B., Qiao W., Ye W. et al. Comparison of continuous glucose monitoring between dexcom G4 platinum and HD-XG systems in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*) // *Scientific reports*. — 2017. — Vol. 7. — N. 1. — P. 1–10.
40. Rudel L.L. Genetic factors influence the atherogenic response of lipoproteins to dietary fat and cholesterol in nonhuman primates // *Journal of the American College of Nutrition*. — 1997. — Vol. 16. — N. 4. — P. 306–312.
41. Mubiru J.N., Garcia-Forey M., Higgins P.B. et al. A preliminary report on the feeding of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with a high-sugar high-fat diet for 33 weeks // *Journal of medical primatology*. — 2011. — Vol. 40. — N. 5. — P. 335–341.
42. Mao Y., Zhao Y., Zhang X. et al. Risk and safety assessment of exogenous human brain natriuretic peptide in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) — A subchronic study // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2010. — Vol. 56. — N. 2. — P. 148–155.
43. Gozalo A.S., Chavera A., Montoya E.J. et al. Relationship of creatine kinase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and proteinuria to cardiomyopathy in the owl monkey (*Aotus vociferans*) // *Journal of medical primatology*. — 2008. — Vol. 37. — P. 29–38.
44. Chiba K., Ishizaka T., Yoshimatsu Y. et al. Comprehensive analysis of cardiac function, blood biomarkers and histopathology for millrinone-induced cardiotoxicity in cynomolgus monkeys // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. — 2020. — Vol. 103. — P. 106870.
45. Конвертор единиц измерения используемых в лабораторной и медицинской практике в единицы международной системы СИ. — URL.: <http://unitslab.com/ru> (дата обращения: 01.2022 г.) [Konvertor edinitis izmereniya ispol'zuemykh v laboratornoi i meditsinskoi praktike v edinitisy mezhdunarodnoi sistemy SI. — URL.: <http://unitslab.com/ru> (data obrashcheniya: 01.2022 g.) (In Russ.)].
46. Saleh M., Sharma K., Kalsi R. et al. Chemical pancreatectomy treats chronic pancreatitis while preserving endocrine function in preclinical models // *The Journal of clinical investigation*. — 2021. — Vol. 131. — N. 3.
47. Bakker J., de la Garza M.A. Naturally Occurring Endocrine Disorders in Non-Human Primates: A Comprehensive Review // *Animals*. — 2022. — Vol. 12. — N. 4. — P. 407. doi: 10.3390/ani12040407.
48. Mubiru J.N., Garcia-Forey M., Higgins P.B. et al. A preliminary report on the feeding of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with a high-sugar high-fat diet for 33 weeks // *Journal of medical primatology*. — 2011. — Vol. 40. — N. 5. — P. 335–341. doi: 10.1111/j.1600-0684.2011.00495.x.
49. Sun Y., Guo C., Yuan L. et al. Cynomolgus monkeys with spontaneous Type-2-diabetes-mellitus-like pathology develop alpha-synuclein alterations reminiscent of prodromal Parkinson's disease and related diseases // *Frontiers in neuroscience*. — 2020. — Vol. 14. — P. 63.
50. Weingand K.W. Atherosclerosis research in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // *Experimental and molecular pathology*. — 1989. — Vol. 50. — N. 1. — P. 1–15. doi: 10.1016/0014-4800(89)90052-x.
51. Urano E., Okamura T., Ono C. et al. COVID-19 cynomolgus macaque model reflecting human COVID-19 pathological conditions // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2021. — Vol. 118. — N. 43. doi: 10.1073/pnas.2104847118.
52. Finch C.L., Crozier I., Lee J.H. et al. Characteristic and quantifiable COVID-19-like abnormalities in CT- and PET/CT-imaged lungs of SARS-CoV-2-infected crab-eating macaques (*Macaca fascicularis*) // *BioRxiv*. — 2020. doi: 10.1101/2020.05.14.096727.
53. Koga T., Kanefuji K., Nakama K. Individual reference intervals of hematological and serum biochemical parameters in cynomolgus monkeys // *International journal of toxicology*. — 2005. — Vol. 24. — N. 5. — P. 377–385. doi: 10.1080/10915810500208058.
54. Matsumoto K., Akagi H., Ochiai T. et al. Comparative blood values of *Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*

- // *Experimental Animals*. — 1980. — Vol. 29. — N. 3. — P. 335–340.
55. Koo B.S. et al. Reference values of hematological and biochemical parameters in young-adult cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) and rhesus monkey (*Macaca mulatta*) anesthetized with ketamine hydrochloride // *Laboratory animal research*. — 2019. — Vol. 35. — N. 1. — P. 1–6. doi: 10.1186/s42826-019-0006-0.
56. Tattersall I., Jamieson R. Hematological and serum biochemical values in free-ranging *Macaca fascicularis* of Mauritius: Possible diabetes mellitus and correlation with nutrition // *American journal of primatology*. — 1981. — Vol. 1. — N. 4. — P. 413–419. doi: 10.1002/ajp.1350010406.
57. Wang H., Niu Y.Y., Si W., Li Y.J., Yan Y. Reference data of clinical chemistry, haematology and blood coagulation parameters in juvenile cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // *Veterinari Medicina*. — 2012. — Vol. 57. — N. 5. — P. 233–238.
58. 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.)]
59. 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 laboratornykh issledovaniy. CHast' 2. Ocenka analiticheskoy nadezhnosti metodov issledovaniya (tochnost', chuvstvitel'nost', specifichnost') М., 2008. (In Russ.)].

### Информация об авторах

**М.В. Мирошников**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории биохимии и гематологии, miroshnikov.mv@doclinika.ru <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

**К.Т. Султанова**, кандидат медицинских наук, <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**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Biochemistry and Hematology, miroshnikov.mv@doclinika.ru <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

**K.T. Sultanova**, Candidate of Medical Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

**M.A. Kovaleva**, Candidate of Biological Sciences, 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,  
Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s.,  
Zavodskaya st., 3-245

### Вклад авторов в написание статьи

**М.В. Мирошников** — анализ научной и методической литературы, 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, редактирование текста рукописи.

**М.Н. Макарова** — идея, критический пересмотр содержания, редактирование текста рукописи.

### Authors contribution

**M.V. Miroshnikov** — analysis of scientific literature and guidelines, 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, revision of the text.

**M.N. Makarova** — idea, editing of the text, editing of the text.

### 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: 09.02.2022

Дата рецензии статьи: 30.03.2022

Дата принятия статьи к публикации: 26.04.2022

Received: 09.02.2022

Reviewed: 30.03.2022

Accepted for publication: 26.04.2022