

Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 12: обыкновенные игрунки

М.В. Мирошников*, К.Т. Султанова, М.А. Ковалева

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

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

Резюме. Обыкновенная игрунка (*Callithrix jacchus*) в настоящее время широко используется в доклинических исследованиях. Этот вид животных применяют в доклинических исследованиях, направленных на изучение патологических состояний, связанных с центральной нервной системой, иммунным ответом, на изучение инфекционных и вирусных заболеваний, а также метаболических нарушений. Широкая вовлеченность обыкновенных игрунок в доклинические исследования указывает на необходимость контроля и проведения периодического мониторинга здоровья.

Цель данного исследования — создание референтных интервалов биохимических показателей крови здоровых половозрелых обыкновенных игрунок, которые могут быть использованы в качестве базовых значений животных в доклинических исследованиях. Анализировали данные, полученные от 24 самцов и 24 самок. Возраст самцов и самок обыкновенных игрунок составлял 12 мес, масса тела в среднем — 350 г. Определение биохимических показателей всех животных проводили в одинаковых условиях с использованием общепринятых аналитических методов. Для исследования использовали кровь, которую отбирали из латеральной вены задней лапы животных. В сыворотке крови животных регистрировали следующие показатели: уровень креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и общего билирубина. Полученные значения были сопоставлены с другими референтными интервалами, встречающимися в научной литературе. В целом, диапазоны рассматриваемых показателей как самцов, так и самок были схожи, но присутствовали и различия. Так, верхние границы рассчитанных референтных интервалов мочевины, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина, креатинкиназы и триглицеридов оказались ниже аналогичных значений, указанных в литературе. По таким полученным диапазонам показателей, как общий белок, альбумин, глюкоза и лактатдегидрогеназа, были найдены не только аналогичные значения, установленные по данным литературы, но и превышающие таковые. Отличия полученных интервалов нормальных значений от аналогичных диапазонов из других публикаций могут быть связаны с преаналитическими, аналитическими и постаналитическими особенностями анализа. Важными факторами также являются сезонность, условия содержания и рацион игрунок. Именно поэтому серьезным аспектом в доклинических исследованиях становится создание референтных интервалов здоровых лабораторных животных в каждом научном центре. Полученные интервалы могут помочь избежать ошибочных выводов в ходе изучения безопасности новых терапевтических агентов или при моделировании патологического состояния.

Ключевые слова: лабораторные животные, приматы, *Callithrix jacchus*, биомедицинские исследования, кровь, сыворотка

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 12: обыкновенные игрунки. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 4. 60–70. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-05>.

Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 12: the common marmoset

M.V. Miroshnikov*, K.T. Sultanova, M.A. Kovaleva

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

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

Abstract. The common marmosets (*Callithrix jacchus*) is currently widely used in preclinical studies. These animals are used in preclinical studies aimed at studying pathological conditions associated with the central nervous system, the immune response, the study of infectious and viral diseases, as well as metabolic disorders. The wide involvement of common marmosets in preclinical studies indicates the need for control and periodic monitoring of health. The aim of this study was to establish reference intervals of biochemical blood parameters of healthy mature common marmosets, which can be used as the basic values of animals in preclinical studies. The data obtained from 24 males and 24 females were analyzed. The age of males and females of common marmosets was 12 months, the average body weight was 350 g. Determination of biochemical parameters of all animals was carried out under the same conditions using generally accepted analytical methods. For the study, blood was used, which was taken from the lateral vena of the hind paw of animals. 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 obtained values were analyzed with other reference intervals found in the scientific literature. In general, the ranges of the considered indicators of both males and females were similar, but there were also differences. Thus, the upper limits of the calculated reference intervals of urea, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, creatine kinase and triglycerides were lower than similar literary values. According to such obtained ranges of values as total protein, albumin, glucose and lactate dehydrogenase, both similar and higher literary values were found. Differences in the obtained intervals of normal values with similar ranges from other publications may be associated with preanalytical, analytical and postanalytical features of the formulation of the analysis. Seasonality, conditions of keeping and nutrition of the marmosets are also important factors. That is why a serious aspect in preclinical research is the creation of reference intervals of healthy laboratory animals in each scientific center. The obtained intervals can help to avoid erroneous conclusions in the course of studying the safety of new therapeutic agents or modeling a pathological state.

Keywords: laboratory animals, primates, *Callithrix jacchus*, biomedical research, blood, serum

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 12: the common marmoset. Laboratory Animals for Science. 2023; 4. 60–70. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-05>.

Введение

Обыкновенная игрунка (*Callithrix jacchus*) — актуальная модель приматов, широко используемая в доклинических исследованиях, направленных на изучение фармакокинетики, фармакодинамики и фармакологической безопасности новых лекарственных веществ. Кроме того, игрунки широко задействованы в исследованиях, связанных с вопросами старения, с изучением аутоиммунных и метаболических нарушений, а также заболеваний репродуктивной и центральной нервной систем [1–3]. Несмотря на ограниченное их использование по сравнению с яванскими макаками, у игрунок есть определенные преимущества, выделяю-

щие их на фоне других лабораторных животных. Обыкновенные игрунки просты в обращении и физиологически схожи с человеком. Самки становятся репродуктивно зрелыми в 1,5 года, а размножающиеся пары производят потомство обычно в течение 5–7 лет. У обыкновенных игрунок в среднем 3 помета за 2 года с 2–4 особями в помете по сравнению с 1 детенышем за 1–2 года у яванских макаков, конечно, при условии соблюдения оптимальных условий содержания. Данная физиологическая особенность позволяет использовать игрунок в исследованиях репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности [4, 5]. У мarmозеток относительно короткий жизненный цикл — 10–15 лет, что можно использовать в исследованиях хронической

токсичности веществ, изучении механизмов старения и социального поведения, которые схожи с человеческими. В отличие от грызунов у рассматриваемого вида приматов и человека наблюдается высокая степень гомологии иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, что делает этот вид подходящей тест-системой для иммунологических исследований [6–9], например, в экспериментах с моделированием ревматоидного артрита, рассеянного склероза или гиперчувствительности дыхательных путей [10–12].

Игрунок используют в качестве тест-системы изучения инфекционных заболеваний человека [13, 14] — гепатита С, геморрагических лихорадок, вызванных филовирусами и аренавирусами, восточного конского энцефалита, тяжелого острого респираторного синдрома, гриппа, вирусной инфекции денге, COVID-19. В литературе описано несколько моделей бактериальных респираторных инфекций игрунок, патогенез которых схож с таковым у человека. К примеру, болезнь легионеров — тяжелая форма пневмонии, вызывается *Legionella pneumophila* [15]. Игрунки также очень восприимчивы к воздушно-капельным инфекциям *Burkholderia pseudomallei*, и у них развивается мелиоидоз, подобный тому, что у человека [16]. Быстро прогрессирующее заболевание сопровождается высокой температурой, снижением активности и одышкой. Также игрунки могут служить альтернативой моделям, используемым для изучения патогенеза сибирской язвы [17] и туберкулеза, макакам и грызунам [18]. Экспериментальное заражение лептоспирозом обыкновенных игрунок также воспроизводит симптомы течения заболевания у человека. Все вышесказанное указывает на перспективность применения рассматриваемых животных для изучения различных заболеваний, имеющих бактериальную или вирусную этиологию и поражающих в основном дыхательную систему организма [19].

Эволюционная близость игрунок и людей отражается в их сопоставимой морфологии мозга, поэтому опосредует перспективность их применения в исследованиях в области неврологии. Кроме того, продолжительности жизни способствует изучение динамики развития нейродегенеративных заболеваний. Относительно большой размер головного мозга позволяет визуализировать протекающие в нем патологические изменения с помощью магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии. Обыкновенные игрунки подходят для изучения болезни Паркинсона, поскольку у них развивается спектр симптомов, схожий с таковым человека, — апатия, неподвижность, ригидность мышц, тремор, неухоженный вид, измененное выражение морды животного, замедленность произвольных движений [20]. Обыкновенные игрунки также являются релевантной тест-системой для моделирования

болезни Альцгеймера. У рассматриваемых животных развивается амилоидоз при инъекции β -амилоида в структуры головного мозга, а также образуются спонтанные старческие бляшки в пожилом возрасте [21–23]. Игрунки в дополнение к макакам также являются хорошей тест-системой для изучения когнитивных свойств [24, 25].

Было показано, что ожирение и метаболический синдром игрунок схожи с таковыми человека, в связи с этим игрунок используют в качестве тест-системы для моделирования метаболических заболеваний, например, ожирения, индуцированного высококалорийной диетой. У животных наблюдается гипертриглицеридемия и гипергликемия [26, 27]. У игрунок, получающих пищу с высоким содержанием жиров или углеводов, нарушается метаболизм глюкозы, развиваются гиперплазия островков поджелудочной железы и атеросклероз [28].

Игрунки являются релевантными тест-системами для изучения метаболизма лекарств и токсикологических исследований из-за сходства суперсемейств цитохрома P450 [29, 30] этого вида животных и человека, что опосредует вероятную схожесть фармакокинетических и фармакодинамических характеристик широкого спектра лекарственных средств у двух видов.

Высокая вовлеченность обыкновенных игрунок в доклинические исследования опосредует очевидную необходимость мониторинга здоровья рассматриваемых животных и создания диапазонов нормы по наиболее часто используемым биохимическим показателям. Данные значения позволят отслеживать изменения здоровья лабораторных животных и оценивать успешность формирования модельной патологии в фармакодинамических исследованиях. Таким образом, целью данного исследования является формирование референтных интервалов (РИ) биохимических показателей сыворотки крови здоровых половозрелых обыкновенных игрунок с дальнейшим применением полученных показателей в исследовательской работе.

Материал и методы

Для формирования РИ использовали данные, полученные от интактных животных в декабре 2022 г. Анализу подлежали значения, определенные у 24 самцов и 24 самок (небеременные и нерожавшие, без учета фазы эстрального цикла). Возраст самцов и самок обыкновенных игрунок составлял 12 мес, масса тела в среднем — 350 г. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария: температура воздуха 22–26 °С, относительная влажность 40–75%, 12-часовой световой день. Кормление обыкновенных игрунок проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране живот-

Таблица 1.
Доля статистических выбросов и отклонений биохимических показателей крови обыкновенных игрунок, %

Показатель	Статистический выброс	
	Самцы	Самки
Креатинин	4,2	4,2
Мочевина	0,0	0,0
Аспаратаминотрансфераза	0,0	0,0
Аланинаминотрансфераза	8,3	0,0
Щелочная фосфатаза	0,0	0,0
Холестерин	0,0	0,0
Триглицериды	4,2	0,0
Общий белок	0,0	0,0
Альбумин (А)	0,0	4,2
Глобулины (Г)	0,0	0,0
Соотношение А/Г	0,0	0,0
Глюкоза	0,0	8,3
Общий билирубин	4,2	0,0
Креатинкиназа	0,0	4,2
Лактатдегидрогеназа	0,0	4,2

ных, используемых в научных целях. Исследование выполнено с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей и в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики. Определение биохимических показателей для всех животных проводили в одинаковых условиях с помощью общепринятых аналитических методов. Для исследования использовали кровь, которую отбирали из латеральной вены сафена задней лапы животных в вакуумные пластиковые пробирки (ООО «КОРВЕЙ», объем 0,5 мл, Россия). Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 оборотах в 1 мин на центрифуге Z216-МК (HermleLabortechnik, Германия). В сыворотке крови животных на автоматическом биохимическом анализаторе Rendom Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием соответствующих наборов регистрировали следующие показатели: креатинин, мочевина, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), общий белок, альбумин, глюкоза, креатинкиназа (КК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и общий билирубин (ОБ). Концентрацию общего билирубина определяли с помощью набора реактивов производства Вектор-Бест (Россия), для установления уровня остальных анализов использовали биохимические наборы BioSystems (Испания). Статистическую обработку осуществляли, используя пакет программ GraphPad Prism 9 (США), статистические выбросы оценивали с помощью метода Тьюки [31], вид

распределения определяли, применяя критерий Шапиро–Уилка.

Результаты и обсуждение

РИ являются важной составляющей доклинических исследований и помогают оценить здоровье лабораторных животных в динамике. Данные значения могут быть составлены по широкому перечню показателей: биохимических, гематологических, коагулологических, анатомических и др. На изменения показателей влияет большое количество факторов, к числу которых можно отнести токсическое действие исследуемых соединений, физическое состояние лабораторных животных или их анатомические особенности, питание, содержание в виварии и др. Интервалы нормы специфических показателей, например кардиомаркера тропонина, могут быть полезны в изучении специфической токсичности исследуемых агентов. Таким образом, РИ могут быть использованы в качестве эталона здоровья лабораторных животных, они указывают на любые изменения, если таковые имеются, в ходе доклинического исследования [32].

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

Наибольшие статистические выбросы и отклонения среди биохимических показателей крови самцов обыкновенных игрунок зарегистрированы в отношении аспартатаминотрансферазы — 8,3%, креатинина, общего билирубина и триглицеридов — 4,2% соответственно (см. табл. 1). У самок наибольшие статистические отклонения отмечены в отношении показателя глюкозы — 8,3%, а также креатинина, альбумина, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы — 4,2% соответственно. По всем остальным показателям статистических выбросов и отклонений выявлено не было.

РИ для полученных результатов, в зависимости от вида их распределения, рассчитывали как среднее $\pm 1,96$ стандартное отклонение ($X_{cp} \pm 1,96SD$) для нормального распределения и как промежуток 2,5–97,5 процентиля (%) для непараметрического распределения. Вид распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные представлены в табл. 2.

Полученные референтные диапазоны обыкновенных игрунок самцов и самок сопоставимы между собой по всем рассматриваемым показателям, статистической разницы выявлено не было (см. табл. 2).

В табл. 3 представлены данные биохимических показателей крови обыкновенных игрунок на основании источников литературы. Перевод показателей, представленных в традиционных

единицах, в единицы системы СИ был проведен с помощью коэффициентов, представленных на сайте: <http://unitslab.com/ru>.

При сравнении полученных интервалов с референтными значениями источников литературы показано, что в целом диапазоны рассматриваемых показателей как самцов, так и самок схожи. Полученные референтные значения креатинина и холестерина аналогичны диапазонам данных литературы. Однако верхние границы рассчитанных РИ мочевины, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина, креатинкиназы и триглицеридов оказались ниже аналогичных значений, представленных в научной литературе. Полученный диапазон нормальных значений щелочной фосфатазы обыкновенных игрунок оказался шире данных литературы. По таким полученным диапазонам значений, как общий белок, альбумин, глюкоза и лактатдегидрогеназа, были найдены не только аналогичные значения, указанные в литературе, но и превышающие таковые. Различия в полученных интервалах нормальных значений с аналогичными диапазонами из других публикаций могут быть связаны с преаналитическими, аналитическими и постаналитическими особенностями постановки анализа. Важными факторами также являются сезонность, условия содержания и рацион игрунок. Именно поэтому серьезным

Таблица 2.

Референтные интервалы биохимических показателей крови обыкновенных игрунок

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	2,5–97,5% (50%)	29–82 (69)	2,5–97,5% (50%)	58–82 (73)
Мочевина, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	2,2–11 (6,6)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,9–11 (6,4)
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	103–209 (156)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	102–219 (160)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,1–9,1 (4,3)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,1–11 (5,2)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	64–670 (367)	2,5–97,5% (50%)	183–505 (462)
Холестерин, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,3–4,4 (2,9)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,2–4,4 (2,8)
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5% (50%)	0,34–2,1 (0,87)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	0,27–1,5 (0,86)
Общий белок, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	48–79 (64)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	53–91 (72)
Альбумин (А), г/л	2,5–97,5% (50%)	31–52 (45)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	36–54 (45)
Глобулины (Г), г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	11–30 (21)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	11–28 (20)
Соотношение А/Г	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,1–3,5 (2,3)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,3–3,6 (2,4)
Глюкоза, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	3,1–15 (9,2)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	4,5–12 (8,1)
Общий билирубин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,8–2,7 (2,3)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	1,1–3,0 (2,1)
Креатинкиназа, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	315–648 (482)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	27–1055 (541)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	350–766 (558)	$X_{cp} \pm 1,96SD (X_{cp})$	415–750 (583)

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

Таблица 3.

Данные литературы, касающиеся референтных значений биохимических показателей крови обыкновенных игрунок и человека

Показатель	Обыкновенные игрушки			Человек [39, 40]	
	Самцы	Самки	Оба пола	Мужчина	Женщина
Креатинин, мкмоль/л	35–80 [33] ⁿ⁼¹³ <98 [34] ⁿ⁼¹¹⁶ 26–71 [37] ⁿ⁼⁷ <97 [38] ^{n=x}	44–88 [33] ⁿ⁼¹⁶ 35–53 [37] ⁿ⁼⁸ <80 [38] ^{n=x}	35–88 [33] ⁿ⁼²¹ <98 [34] ⁿ⁼¹¹⁶ 14–48 [36] ⁿ⁼⁵²	53–106	44–97
Мочевина, ммоль/л	2,1–15,0 [33] ⁿ⁼¹² 3,7–20 [34] ⁿ⁼⁶⁰ 2,2–15 [37] ⁿ⁼⁸ 3,9–15 [38] ^{n=x}	3,2–21 [33] ⁿ⁼¹⁵ 4,6–15 [34] ⁿ⁼⁶⁰ 5–12 [38] ^{n=x}	3,2–19 [33] ⁿ⁼²¹ 3,7–20 [34] ⁿ⁼¹²⁰ 3,4–19 [36] ⁿ⁼⁵²	3,3–8,3	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	118–386 [33] ⁿ⁼¹³ 76–292 [38] ^{n=x}	93–188 [33] ⁿ⁼¹⁶ 70–279 [38] ^{n=x}	93–246 [33] ⁿ⁼²¹ 36–121 [35] ⁿ⁼⁴ 51–316 [36] ⁿ⁼⁴⁶	До 40	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	3–24 [33] ⁿ⁼¹¹ 14–99 [38] ^{n=x}	3–24 [33] ⁿ⁼¹⁵ 17–104 [38] ^{n=x}	3–24 [33] ⁿ⁼¹⁸ <20 [35] ⁿ⁼⁴ 0,79–45 [36] ⁿ⁼⁴⁰	До 40	
Щелочная фосфатаза, Ед/л	6,6–90 [34] ⁿ⁼⁹⁶ 22–158 [38] ^{n=x}	13–104 [34] ⁿ⁼⁷⁸ 23–88 [38] ^{n=x}	6,6–104 [34] ⁿ⁼¹⁷⁴ 44–426 [36] ⁿ⁼⁵²	40–130	35–105
Холестерин, ммоль/л	2,0–4,0 [33] ⁿ⁼¹³ 2,5–4,9 [37] ⁿ⁼⁸	1,8–3,8 [33] ⁿ⁼¹⁶ 2,4–5,2 [37] ⁿ⁼⁷	1,8–3,8 [33] ⁿ⁼²¹ 1,6–6,4 [34] ⁿ⁼¹²⁰	До 5,2	
Триглицериды, ммоль/л	0,9–4,0 [33] ⁿ⁼¹³ 0,5–2,7 [34] ⁿ⁼⁵⁹	0,5–2,2 [33] ⁿ⁼¹⁵ 0,8–3,0 [34] ⁿ⁼⁶⁰	0,5–3,8 [33] ⁿ⁼²¹ 0,5–3,0 [34] ⁿ⁼¹¹⁹	0,45–1,84	0,40–1,53
Общий белок, г/л	49–158 [34] ⁿ⁼⁹³ 49–107 [38] ^{n=x}	66–185 [34] ⁿ⁼⁷⁵ 43–76 [38] ^{n=x}	49–185 [34] ⁿ⁼¹²⁰ 41–75 [36] ⁿ⁼⁵² 64–84 [37] ⁿ⁼²⁴	64–83	
Альбумин, г/л	42–72 [33] ⁿ⁼¹³ 24–99 [34] ⁿ⁼⁹⁶ 57–73 [37] ⁿ⁼⁵ 21–68 [38] ^{n=x}	42–60 [33] ⁿ⁼¹⁵ 28–76 [34] ⁿ⁼⁷⁸ 58–73 [37] ⁿ⁼⁴ 17–53 [38] ^{n=x}	60–72 [33] ⁿ⁼²¹ 24–79 [34] ⁿ⁼¹⁷⁴ 11–58 [36] ⁿ⁼⁵⁰	35–50	
Глюкоза, ммоль/л	2,9–17,0 [33] ⁿ⁼¹³ 5,1–28 [34] ⁿ⁼⁹⁶ 5,6–27 [37] ⁿ⁼⁸ 4,1–18 [38] ^{n=x}	7,9–22,0 [33] ⁿ⁼¹⁶ 5,2–22 [34] ⁿ⁼⁷⁸ 6,7–26 [37] ⁿ⁼⁷ 5,4–16 [38] ^{n=x}	4,4–22,0 [33] ⁿ⁼²¹ 5,1–28 [34] ⁿ⁼¹⁷⁴ 4,0–12 [36] ⁿ⁼⁴⁷	3,3–5,5	
Общий билирубин, мкмоль/л	–	–	0,03–4,24 [36] ⁿ⁼⁴² <5,1 [36] ⁿ⁼⁵²	До 21	
Креатинкиназа, Ед/л	–	–	77–1802 [36] ⁿ⁼⁵²	<167	<190
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	7–775 [38] ^{n=x}	115–562 [38] ^{n=x}	135–1120 [36] ⁿ⁼⁵²	135–214	135–225

Примечание. n – количество животных.

аспектом в доклинических исследованиях является создание РИ здоровых лабораторных животных в каждом научном центре. Это может помочь избежать спорных ситуаций и получить более достоверную информацию в ходе исследований.

Далее полученные референтные значения биохимических показателей крови здоровых игрунок были сопоставлены с аналогичными значениями здорового человека. Так, было показано, что нормальные РИ креатинина обыкновенных игрунок находятся в более низком диапазоне значений по сравнению с показателями человека. Уровень мочевины, глюкозы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы у изучаемого вида лабора-

торных животных имеет более широкий диапазон, чем у человека. Кроме того, активность лактатдегидрогеназы здоровых игрунок находится в более высоком диапазоне значений. Диапазоны активности аспаратаминотрансферазы игрунок значительно превышают таковые человека, а активность аланинаминотрансферазы, наоборот, значительно ниже. Нормы холестерина, триглицеридов, общего белка и альбумина схожи у двух видов. РИ общего билирубина здоровых обыкновенных игрунок короче такового у человека. Данная информация и сравнение биохимических особенностей могут быть полезны при экстраполяции полученных результатов между двумя видами.

Изменения уровней биохимических показателей может происходить в результате широкого спектра патологических и физиологических факторов, а также преаналитических и аналитических манипуляций (табл. 4). Далее в статье приведены некоторые особенности игрунок, которые могут быть полезны при постановке доклинического эксперимента с использованием этого вида животных.

Наибольшая активность аланинаминотрансферазы у обыкновенной игрунки наблюдается в печени. Также высокие значения активности фермента выявлены в сердечной мышце и почках. Самый высокий уровень активности аспаратаминотрансферазы наблюдается в сердечной мышце, высокие уровни активности фермента также зарегистрированы в печени, скелетных мышцах, почках и мозге [41].

Таблица 4. Сравнение биохимических показателей и связанных с ними некоторых патологических состояний игрунок обыкновенных и человека

Показатель	Изменение показателя	Некоторые патологические состояния, характерные для игрунок и человека [1–29, 33–38, 41–45]
Креатинин	Увеличение	Снижение скорости клубочковой фильтрации, острая и хроническая почечная недостаточность, токсичность ксенобиотиков (аминогликозиды)
	Снижение	Кахексия
Мочевина	Увеличение	Дегидратация и гиповолемия, хроническая почечная недостаточность, токсичность ксенобиотиков
	Снижение	Снижение потребления белка или голодание, печеночная недостаточность
Аспаратаминотрансфераза	Увеличение	Патологии печени, ожоги, токсичность ксенобиотиков, метастазы в печени, метаболические изменения, гемолиз
	Снижение	Голодание
Аланинаминотрансфераза	Увеличение	Некроз гепатоцитов, опухоли печени, разрушение мышечной ткани при травме, мышечной дистрофии, токсичность ксенобиотиков, гемолиз
	Снижение	Хронический гепатит, голодание
Щелочная фосфатаза	Увеличение	Холестаз, повреждения печени, повреждения почек, молодой возраст (развитие организма), репарация или неоплазия костной ткани, метаболические заболевания костей (резорбция костной ткани), беременность
	Снижение	Пожилой возраст, голодание
Холестерин	Увеличение	Ожирение, гипотиреоз, панкреатит, болезни почек, сахарный диабет
	Снижение	Голодание, нарушение всасывания холестерина
Триглицериды	Увеличение	Богатая жирами пища, ожирение, сахарный диабет, гепатит, стресс
	Снижение	Голодание
Общий белок, альбумин	Увеличение	Обезвоживание, хронические воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания
	Снижение	Длительное голодание, патологии почек, нарушение всасывающей функции кишечника, гепатит, обширные кровопотери
Глюкоза	Увеличение	Стресс, ожирение, сахарный диабет, анестезия, циркадные ритмы
	Снижение	Голодание в течение долгого времени, тяжелые интоксикации с поражением функции печени, анестезия (кетамин)
Общий билирубин	Увеличение	Патологии печени, гемолиз
	Снижение	Анемии
Креатинкиназа	Увеличение	Анестезия (кетамин), гемолиз
	Снижение	Кахексия, поражения печени
Лактатдегидрогеназа	Увеличение	Гемолиз, стресс, патологии сердца, патологии печени, патологии почек

Таблица 5.Вариабельность биохимических показателей крови обыкновенных игрунок в сопоставлении со справочными данными для людей¹

Показатель	CV (обыкновенные игрушки, собственные данные), %	CVG (люди), %
Креатинин, мкмоль/л	21,1	12,9
Мочевина, ммоль/л	35,1	18,3
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	17,9	17,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	57,2	41,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	42,2	35,6
Холестерин, ммоль/л	30,0	15,2
Триглицериды, ммоль/л	44,0	37,2
Общий белок, г/л	12,8	4
Альбумин, г/л	14,3	4,2
Глюкоза, ммоль/л	28,2	7,7
Общий билирубин, мкмоль/л	17,0	30,5
Креатинкиназа, Ед/л	33,0	40
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	16,8	14,7

Из-за своего небольшого размера и значительной двигательной активности игрушки испытывают более острую потребность в увеличении запаса энергии, и для них характерен более высокий и менее стабильный уровень глюкозы в крови, чем у людей. Вследствие высокой скорости метаболизма игрунок и их потребности в частом питании у больных животных может легко развиться гипогликемия. Уровень глюкозы, мочевины, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы выше у молодых особей [42].

Обыкновенные игрушки подвержены развитию ожирения, сопровождающегося дислипидемией и измененным метаболизмом глюкозы [43]. В настоящее время это состояние часто встречается у животных, содержащихся в неволе. Ожирение у игрунок приводит к росту таких патологий, как гепатомегалия, стеатоз печени, диабет, атеросклероз, кардиомиопатии и инсульт. Также интересным фактом является то, что ожирение у игрунок может развиваться очень рано, в детском возрасте, это указывает на перспективность использования этих животных в исследованиях детского ожирения и нарушения метаболизма жиров и углеводов [44].

Значительное изменение активности лактатдегидрогеназы может происходить при относительно низком уровне гемолиза сыворотки, в то время как более высокая степень гемолиза

также повышает уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и билирубина, но в меньшей степени, чем лактатдегидрогеназы. Уровень общего белка, альбумина и активность щелочной фосфатазы не зависят от наличия гемолиза. Седация, используемая при различных физикальных манипуляциях с животными, также может повлиять на биохимические параметры. В литературе [42] описано, например, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и креатинкиназы, а также снижение уровня глюкозы, фосфора, натрия и калия под кетаминовой анестезией.

Развитие хронического поражения почек у игрунок часто сопровождается снижением массы тела, анемией и повышением уровня мочевины в крови, креатинина и щелочной фосфатазы [45].

Для каждого показателя были рассчитаны коэффициенты вариации ($CV=SD/X_{cp} \times 100\%$), что в грубом приближении соответствует межиндивидуальной вариабельности этих показателей в человеческой популяции (табл. 5).

Вариабельность двух видов была схожа по таким показателям, как аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, триглицериды и лактатдегидрогеназа. Значения креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, холестерина, общего белка, альбумина и глюкозы были выше у обыкновенных игрунок, а ва-

¹ 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', specifichnost'). Moskva, 2008. (In Russ.).]

риабельность таких показателей, как общий билирубин и креатинкиназа, выше у человека. Данная информация может быть полезна при сравнении биохимических особенностей двух видов, экстраполяции значений, а также применима в доклинических исследованиях.

Заключение

Обыкновенные игрунки являются релевантной тест-системой для изучения широкого спектра патологических состояний. В ходе проведенного исследования были установлены референтные (нормальные) диапазоны стандартных биохимических показателей сыворотки крови здоровых обыкновенных игрунок. Данные значения необходимы для оценки физиологических и патологических состояний организма животных, важны в доклинических исследованиях при моделировании патологических состояний и в динамике их развития, а также при определении безопасности новых фармакологических агентов. Ввиду большого количества преаналитических, аналитических и постаналитических факторов, а также условий содержания животных, которые могут повлиять на значение и интерпретацию полученных данных, важным аспектом в сфере доклинических исследований является составление нормальных референтных диапазонов любых исследуемых параметров в каждом научном центре отдельно. Это поможет избежать искажений и неточностей в интерпретации установленных значений, а также минимизировать ошибки в ходе исследовательской работы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Abbott D.H., Barnett D.K., Colman R.J. et al. Aspects of common marmoset basic biology and life history important for biomedical research // *Comparative medicine*. 2003. Vol. 53. N. 4. P. 339–350.
- Zühlke U., Weinbauer G. The common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a model in toxicology // *Toxicologic pathology*. 2003. Vol. 31. N. 1. P. 123–127.
- Buchanan-Smith H.M. Environmental enrichment for primates in laboratories // *Advances in Science and Research*. 2011. Vol. 5. N. 1. P. 41–56.
- Millar M.R., Sharpe R.M., Weinbauer G.F. et al. Marmoset spermatogenesis: organizational similarities to the human // *International journal of andrology*. 2000. Vol. 23. N. 5. P. 266–277.
- Luetjens C.M., Fuchs A., Weinbauer G.F. The common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a model for developmental and reproductive toxicity testing // *Reproductive Toxicology*. 2014. Vol. 48. P. 26.
- Han H.J., Powers S.J., Gabrielson K.L. The Common Marmoset — Biomedical Research Animal Model Applications and Common Spontaneous Diseases // *Toxicologic pathology*. 2022. P. 628–637. DOI: 10.1177/01926233221095449.
- Mansfield K. Marmoset models commonly used in biomedical research // *Comparative medicine*. 2003. Vol. 53. N. 4. P. 383–392.
- Kaspereit J., Friderichs-Gromoll S., Buse E. et al. Background pathology of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) in toxicological studies // *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2006. Vol. 57. N. 5–6. P. 405–410.
- Bert A., Abbott D.H., Nakamura K. et al. The marmoset monkey: a multi-purpose preclinical and translational model of human biology and disease // *Drug discovery today*. 2012. Vol. 17. N. 21–22. P. 1160–1165.
- ‘t Hart B.A., Massacesi L. Clinical, pathological, and immunologic aspects of the multiple sclerosis model in common marmosets (*Callithrix jacchus*) // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009. Vol. 68. N. 4. P. 341–355.
- Vierboom M.P., Breedveld E., Kondova I. et al. Collagen-induced arthritis in common marmosets: a new nonhuman primate model for chronic arthritis // *Arthritis research & therapy*. 2010. Vol. 12. N. 5. P. 1–16.
- Greenough T.C., Carville A., Coderre J. et al. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus // *The American journal of pathology*. 2005. Vol. 167. N. 2. P. 455–463.
- Nelson M., Loveday M. Exploring the innate immunological response of an alternative nonhuman primate model of infectious disease; the common marmoset // *Journal of Immunology Research*. 2014. Vol. 2014. P. 1–8. DOI: 10.1155/2014/913632.
- Singh D.K., Singh, B., Ganatra, S. R. et al. Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets // *Nat. Microbiol.* 2021. N. 6 (1). P. 73–86.
- Curths C., Knauf S., Kaup F.J. Respiratory animal models in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Veterinary Sciences*. 2014. Vol. 1. N. 1. P. 63–76.
- Ngugi S., Laws T., Simpson A.J. et al. The Innate Immune Response in the Marmoset during the Acute Pneumonic Disease Caused by *Burkholderia pseudomallei* // *Infection and Immunity*. 2022. Vol. 90. N. 3. P. e00550–21.
- Lever M.S., Stagg A.J., Nelson M. et al. Experimental respiratory anthrax infection in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *International journal of experimental pathology*. 2008. Vol. 89. N. 3. P. 171–179.
- Via L.E., Weiner D.M., Schimel D. et al. Differential virulence and disease progression following *Mycobacterium tuberculosis* complex infection of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Infection and immunity*. 2013. Vol. 81. N. 8. P. 2909–2919.
- Baitchman E.J., Calle P. P., James S.B. et al. Leptospirosis in Wied’s marmosets (*Callithrix kuhlii*) // *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 2006. Vol. 37. N. 2. P. 182–185.
- Yun J.W., Ahn J.B., Kang B.C. Modeling Parkinson’s disease in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): overview of models, methods, and animal care // *Laboratory animal research*. 2015. Vol. 31. N. 4. P. 155–165.
- Philippens I.H., Langermans J.A.M. Preclinical marmoset model for targeting chronic inflammation as a strategy to prevent Alzheimer’s disease // *Vaccines*. 2021. Vol. 9. N. 4. P. 388.

22. Ando K., Obayashi S., Nagai Y. et al. PET analysis of dopaminergic neurodegeneration in relation to immobility in the MPTP-treated common marmoset, a model for Parkinson's disease. 2012.
23. Philippens I.H., 't Hart B.A., Torres G. The MPTP marmoset model of parkinsonism: a multi-purpose non-human primate model for neurodegenerative diseases // *Drug discovery today*. 2010. Vol. 15. N. 23–24. P. 985–990.
24. Miller C.T., Freiwald W.A., Leopold D.A. et al. Marmosets: a neuroscientific model of human social behavior // *Neuron*. 2016. Vol. 90. N. 2. P. 219–233. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.03.018.
25. Mitchell J.F., Leopold D.A. The marmoset monkey as a model for visual neuroscience // *Neuroscience research*. 2015. Vol. 93. P. 20–46. DOI: 10.1016/j.neures.2015.01.008.
26. Power M.L., Ross C.N., Schulkin J. et al. Metabolic consequences of the early onset of obesity in common marmoset monkeys // *Obesity*. 2013. Vol. 21. N. 12. P. E592–E598.
27. Ross C.N., Power M.L., Artavia J.M. et al. Relation of food intake behaviors and obesity development in young common marmoset monkeys // *Obesity*. 2013. Vol. 21. N. 9. P. 1891–1899.
28. Wachtman L.M., Kramer J.A., Miller A.D. et al. Differential contribution of dietary fat and monosaccharide to metabolic syndrome in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Obesity*. 2011. Vol. 19. N. 6. P. 1145–1156.
29. Aravalli R.N., Steer C.J. Utility of common marmoset (*Callithrix jacchus*) embryonic stem cells in liver disease modeling, tissue engineering and drug metabolism // *Genes*. 2020. Vol. 11. N. 7. P. 729.
30. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н. и др. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo* // *Трансляционная медицина*. 2022. Т. 9. № 5. С. 44–77. [Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Makarova M.N. et al. Sravnitel'nyj obzor aktivnosti fermentov sistemy citohroma P450 cheloveka i laboratornyh zhiivotnyh. Prognosticheskaya cennost' doklinicheskikh modelej *in vivo* // *Translyacionnaya medicina*. 2022. Vol. 9. N. 5. P. 44–77. (In Russ.)].
31. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А. и др. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных 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. et al. Variabel'nost' biokhimicheskikh pokazatelej krovi i ustanovlenie referentnyh intervalov v doklinicheskikh issledovaniyah. Soobshchenie 6: yavanskije makaki // *Laboratornye zhiivotnye dlya nauchnyh issledovaniy*. 2022. N. 2. P. 14–25. (In Russ.)].
32. Васютина М.Л., Галагудза М.М., Гушчин Я.А. и др. Референтные интервалы. Показатели нормы у лабораторных животных // *Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли*. 2022. С. 72–95. [M.L. Vasyutina, M.M. Galagudza, YA.A. Gushchin et al. Referentnye intervaly. Pokazateli normy u laboratornyh zhiivotnyh // *Konsul'tant GLP-Planet 2022. Mnenie farmaceuticheskoy otrasli*. 2022. P. 72–95. (In Russ.)].
33. Gariglio A.C.R.S., Boere V., Malukiewicz J. et al. Hematology and blood chemistry reference values of free-ranging *Callithrix geoffroyi* in Urban environment in Espírito Santo state, Brazil // *Journal of Medical Primatology*. 2021. Vol. 50. N. 3. P. 157–163.
34. McNeese D.W., Lewis R.W., Ponzio B.J. et al. Blood chemistry of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) maintained in an indoor-outdoor environment: Primate comparisons // *Primates*. 1984. Vol. 25. N. 1. P. 103–109.
35. Omatsu T., Moi M.L., Takasaki T. et al. Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus // *Journal of Medical Primatology*. 2012. Vol. 41. N. 5. P. 289–296.
36. Kuehnel F., Grohmann J., Buchwald U. et al. Parameters of haematology, clinical chemistry and lipid metabolism in the common marmoset and alterations under stress conditions // *Journal of Medical Primatology*. 2012. Vol. 41. N. 4. P. 241–250.
37. Silva I.D.O., Silva F.D.F.R.D., Fuzessy L.F. et al. Hematology and blood biochemistry in wild hybrid marmosets from the Atlantic Forest, Brazil // *Ciência Rural*. 2014. Vol. 44. P. 1596–1602.
38. Yarbrough L.W., Tollett J.L., Montrey R.D. et al. Serum biochemical, hematological and body measurement data for common marmosets (*Callithrix jacchus jacchus*) // *Laboratory animal science*. 1984. Vol. 34. N. 3. P. 276–280.
39. 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.)].
40. Ингерлейб М.Б. Медицинские анализы. Самый полный современный справочник / М.Б. Ингерлейб. Москва: Изд-во АСТ, 2015. 416 с. [Ingerleib M.B. Meditsinskie analizy. Samyi polnyi sovremennyy spravochnik / M.B. Ingerleib. Moskva: Izd-vo AST, 2015. 416 p. (In Russ.)].
41. Möhr J.R. et al. Enzymology of experimental liver disease in marmoset monkeys // *Enzyme*. 1971. Vol. 12. P. 99–116.
42. Kramer R., Burns M. Normal clinical and biological parameters of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research*. Academic Press, 2019. P. 93–107.
43. Tardif S.D., Power M.L., Ross C.N. et al. Characterization of obese phenotypes in a small nonhuman primate, the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Obesity*. 2009. Vol. 17. N. 8. P. 1499–1505.
44. Tardif S.D. et al. Body mass growth in common marmosets: toward a model of pediatric obesity // *American journal of physical anthropology*. 2013. Vol. 150. N. 1. P. 21–28.
45. Yamada N., Sato J., Kanno T. et al. Morphological study of progressive glomerulonephropathy in common marmosets (*Callithrix jacchus*) // *Toxicologic pathology*. 2013. Vol. 41. N. 8. P. 1106–1115.

Информация об авторах

М.В. Мирошников, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, 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>

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, <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>

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 — 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.

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.

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: 15.08.2023

Дата рецензии статьи: 03.10.2023

Дата принятия статьи к публикации: 04.12.2023

Received: 15.08.2023

Reviewed: 03.10.2023

Accepted for publication: 04.12.2023