

# Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов хомячков и их абсолютным значениям

Е.В. Симонова\*, К.Т. Султанова

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

\* E-mail: [simonova.ev@doclinika.ru](mailto:simonova.ev@doclinika.ru)

**Резюме.** Для оценки влияния лекарственного средства на внутренние органы животных, выявления органов-мишеней в токсикологических исследованиях необходимо проводить анализ массы органов. В настоящей статье представлены референтные интервалы для абсолютных значений и массовых коэффициентов органов сирийских (золотистых) хомячков (*Mesocricetus auratus*). Данные по массе органов получены от контрольных и интактных половозрелых животных, использованных в исследованиях, проведенных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» за период с 2019 по 2023 г. Возраст животных на момент некропсии составлял от 8 до 27 нед (1,5–6 мес). Согласно рекомендациям Общества токсикологической патологии (The Society of Toxicologic Pathology), у грызунов регистрировали массу следующих органов: печень, сердце, почки, головной мозг, селезенка, тимус, семенники, надпочечники. Из дополнительных показателей была проанализирована масса легких и яичников. Для анализа массы органов используется несколько методов расчета. Абсолютные значения массы органов могут сильно различаться в зависимости от массы тела животного, поэтому чаще для корректной оценки используют массовые коэффициенты органов, рассчитанные относительно массы тела. Учитывая, что в экспериментах используются молодые животные, прирост их массы тела может иметь более выраженную динамику, которая способна повлечь за собой ложноположительные результаты при оценке влияния на органы. При выраженных изменениях массы тела целесообразно использовать расчет массовых коэффициентов органов, рассчитанных относительно массы головного мозга, поскольку масса мозга имеет слабую изменчивость при колебаниях массы тела. Поэтому для создания референтных интервалов были проанализированы абсолютные значения массы органов и массовые коэффициенты органов, рассчитанные относительно массы тела и головного мозга. В выборках по абсолютным значениям массы органов и массовым коэффициентам органов количество значений, с учетом исключения статистических выбросов, в основном было более 120. Для расчета референтных интервалов непараметрическим методом 120 значений — минимальный показатель. Также, поскольку некоторые показатели массовых коэффициентов и абсолютных значений органов имеют ненормальное распределение, непараметрический метод более предпочтителен. Общее количество выбросов, полученных при анализе абсолютных значений и расчете массовых коэффициентов органов относительно массы тела и массы головного мозга, у самцов и самок не различалось.

**Ключевые слова:** референтные интервалы, хомячки, масса тела, массовые коэффициенты

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

**Для цитирования:** Симонова Е.В., Султанова К.Т. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов хомячков и их абсолютным значениям. Лабораторные животные для научных исследований. 2024; 2. 66–72. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-02-06>.

Original article

## Reference intervals of mass coefficients of internal organs of hamster organs and their absolute values

E.V. Simonova\*, K.T. Sultanova

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

\* E-mail: [simonova.ev@doclinika.ru](mailto:simonova.ev@doclinika.ru)

**Abstract.** To estimate the influence of a drug on the internal organs of animals and discover the target organs in toxicological studies, an organ mass analysis is required. The current article represents the referential intervals for the absolute values and the mass ratios of the organs of Syrian (golden) hamsters (*Mesocricetus auratus*).

© Симонова Е.В., Султанова К.Т., 2024

tus). Data on the organ masses was received from control and intact mature animals used in the studies carried out in Research and manufacturing company “Home of Pharmacy” in the period of 2019 to 2023. Age of the animals at the time of necropsy was between 8 and 27 weeks (1,5 to 6 months). According to the recommendations of The Society of Toxicologic Pathology the rodents had the following organs’ masses registered: liver, heart, kidneys, brain, spleen, thymus, testicles, adrenals. Additionally, the masses of lungs and ovaries were analyzed. Multiple calculation methods are used for organ masses analysis. Absolute values of the organ masses can differ heavily depending on the animal weight, so mass ratios of organs calculated relative to the mass of the body are used more commonly for proper estimation. Considering that in experiments, young animals are used, their body mass grow can have a more noticeable dynamic, which can cause false positive results when estimating the influence on the organs. In the presence of noticeable changes of the body mass it is more practical to use the organ mass ratio calculation relative to the brain mass as brain mass has low changeability in cases of body mass changeability. Therefore, absolute organ mass values and organ mass ratios calculated relatively to body and brain masses were used for the creation of referential intervals. In the sampling by absolute organ mass values and mass ratios of organs the number of values was more than 120 for the most part, considering the exclusion of statistic emissions. The number of values 120 is the minimal value for the calculation of referential intervals using the nonparametric method. Also, as some of the values of mass ratios and absolute organ values have abnormal distribution, the nonparametric method is preferable. Common number of emissions received during the analysis of absolute values and the calculation of organ mass ratios relative to the body mass and brain mass did not differ between males and females.

**Keywords:** reference intervals, hamsters, body weight, mass coefficients

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

**For citation:** Simonova E.V., Sultanova K.T. Reference intervals of mass coefficients of internal organs of hamster organs and their absolute values. *Laboratory Animals for Science*. 2024; 2. 66–72. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-02-06>.

## Введение

Хомячки являются распространенной биомедицинской тест-системой, поскольку они широкодоступны, легко и быстро размножаются, довольно быстро развиваются, имеют короткие жизненные стадии [1]. Они чувствительны к различным канцерогенам, которые приводят к развитию опухолей, не индуцируемых у других лабораторных животных. У хомячков достаточно просто моделируются индуцированные диетой метаболические расстройства. У них зарегистрированы наследственные заболевания, сходные с таковыми у человека. Хомячки относительно свободны от патогенов, но легко восприимчивы к широкому спектру экспериментальных инфекционных заболеваний [2]. Также хомячков используют в качестве моделей заболеваний желудочно-кишечного тракта, легких и дыхательных путей [2, 3]. В токсикологических экспериментах хомячков нередко используют как тест-системы с учетом анатомических особенностей их ротовой полости (наличие защитных мешков), например, для введения таблеток без нарушения их целостности [2].

Для изучения токсических эффектов препаратов в доклинических исследованиях необходима такая манипуляция, как регистрация массы органов и дальнейший подсчет их массовых коэффициентов. Изменения массы органов часто связаны с эффектами, сопряженными с препаратами. Общество токсикологической патологии (The Society of Toxicologic Pathology, STP) рекомендует взвешивать печень, сердце, почки, головной мозг, надпочечники и семенники/яичники (предпочтительно половозрелых особей) у всех видов животных при проведении

общих токсикологических исследований продолжительностью от 7 дней до 1 года. У грызунов также рекомендуется всегда измерять массу тимуса и селезенки, в отдельных случаях взвешивают легкие и некоторые другие органы [4]. Выбор органов, подлежащих взвешиванию, основывается на механизме действия, метаболизме и токсикокинетике исследуемого препарата, а также зависит от вида животных и данных предыдущих исследований.

Референтные интервалы в основном определяют параметрическим или непараметрическим методами. Для использования непараметрического метода расчета референтных интервалов требуется выборка не менее 120 значений [5]. Для использования параметрического метода необходимо более 200 значений, так как при анализе 150 и ниже параметрический метод нестабилен, если показатели имеют ненормальное распределение [5]. В случае нормального распределения всех данных придерживаться выборки в 200 значений было бы необязательно [6], однако для распределения абсолютных значений некоторых органов характерна асимметричность.

Цель данной работы — создание референтных интервалов массовых коэффициентов органов, рассчитанных относительно массы тела и головного мозга, а также абсолютных значений массы органов сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*).

## Материал и методы

Для расчета референтных интервалов использованы данные животных, находившихся в кон-

трольных и интактных группах экспериментов в период с 2019 по 2023 г. Все проведенные исследования соответствовали принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей<sup>1</sup>, и правилам надлежущей лабораторной практики.

Во всех экспериментах в качестве тест-системы использовали сирийских хомячков в возрасте от 8 до 27 нед (всего 132 самца и 128 самок), предоставленных АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». В эксперименте участвовали небеременные и нерожавшие самки. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях: температура воздуха 18–26 °С, относительная влажность 46–65%, 12-часовой световой день. Хомячков размещали группами не более, чем по 5 особей в стандартных пластиковых клетках на подстиле, площадь пола клетки содержания на одно животное соответствовала Руководству по содержанию и использованию лабораторных животных<sup>2</sup>. Доступ к воде не ограничивали на протяжении всего срока каждого эксперимента. Кормление животных проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU<sup>3</sup> и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных<sup>4</sup>. В качестве корма применяли комбикорм для грызунов, приготовленный в соответствии с требованиями ГОСТа 34566–2019<sup>5</sup>. Всех животных, данные которых были отобраны для исследования, подвергали эвтаназии с применением CO<sub>2</sub> и последующим обескровливанием полостей сердца или удалением жизненно важных органов.

Животных лишали корма на ночь перед эвтаназией и некропсией, оставляя свободный доступ к воде. Массу тела определяли непосредственно перед некропсией. Процедуру взвешивания внутренних органов осуществляли на электронных весах «Adventurer» модель RV 214 (OHAUS, Китай). Максимальный предел взвешивания составлял 210 г, минимальный — 0,001 г. Цена поверочного деления — 0,001 г. Класс точности — 1.

Для дальнейшей корректной интерпретации полученных данных референтные интервалы органов представлены в виде абсолютных значений (г), массовых коэффициентов относительно массы тела (%) и массы головного

мозга (%). Поскольку в экспериментах ввиду различных причин нередки случаи изменения нормальной динамики массы тела (чаще отрицательной на фоне введения высокотоксичного препарата), целесообразно оценивать несколько показателей. Анализ массы органов относительно массы головного мозга предпочтителен в описанных выше случаях, поскольку масса мозга наиболее стабильна при изменении массы тела.

Массовые коэффициенты относительно массы тела были рассчитаны по формуле:

$$(m_o/m_t) \times 100,$$

где  $m_o$  — масса органа;  $m_t$  — масса тела животного.

Для определения массовых коэффициентов относительно массы головного мозга использовали следующую формулу:

$$(m_o/m_{gm}) \times 100,$$

где  $m_o$  — масса органа;  $m_{gm}$  — масса головного мозга.

Данные по массовым коэффициентам органов относительно массы тела и головного мозга, а также абсолютные значения органов представлены отдельно для самцов и самок.

Статистические выбросы оценивали при помощи метода Тьюки. Поскольку количество животных на диапазон массы тела у самцов и самок было больше 120 и менее 200, предпочли непараметрический метод расчета референтных интервалов. Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 10 (StatSoft, США).

## Результаты и обсуждение

Опираясь на процедуру, описанную в руководстве CLSI, из массива данных были устранены аномальные значения — статистические выбросы [7]. Их определяли отдельно по каждому показателю для каждого пола, согласно диапазону масс по методу Тьюки. Обнаруженные выбросы, лежащие за пределами интервала ( $Q_1 - 1,5IQR$ )–( $Q_3 + 1,5IQR$ ), где  $Q_1$  и  $Q_3$  — границы 1-го и 3-го квартилей;  $IQR$  — межквартильный интервал, были исключены из массива данных (табл. 1–3).

<sup>1</sup> European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, Strasbourg, 1986.

<sup>2</sup> Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е издание / пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с. [Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Vos'moe izdanie / transl. from English. Ed. I.V. Belozercevoi, D.V. Blinova, M.S. Krasil'shikovoi. Moskva: IRBIS, 2017. 336 p. (In Russ.)].

<sup>3</sup> Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Yevropeyskogo Parlamenta i Soveta Yevropeyskogo Soyuzha po okhrane zhivotnykh, ispol'zuyemykh v nauchnykh tselyakh / transl. from English. Ed. M.S. Krasil'shikova, I.V. Belozertseva. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russ.)].

<sup>4</sup> Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е издание / пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с. [Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Vos'moe izdanie / transl. from English. Ed. I.V. Belozercevoi, D.V. Blinova, M.S. Krasil'shikovoi. Moskva: IRBIS, 2017. 336 p. (In Russ.)].

<sup>5</sup> ГОСТ 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия». [GOST 34566–2019 "Kombikorma polnoratsionnye dlya laboratornykh zhivotnykh. Tekhnicheskie usloviya". (In Russ.)].

**Таблица 1.**  
Доля статистических выбросов при анализе абсолютных масс органов (самцы и самки)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г (n=132)	Диапазон массы тела самок 59–163 г (n=128)
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	0,0	3,1
Легкие	1,5	3,9
Тимус	6,1	7,0
Печень	1,5	0,0
Селезенка	3,0	3,9
Почки	3,8	1,6
Надпочечники	4,5	6,3
Головной мозг	7,6	1,6
Семенники	1,5	—
Яичники	—	0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: «—» — массу органов не регистрировали.

**Таблица 2.**  
Доля статистических выбросов при расчете массовых коэффициентов органов относительно массы тела (самцы и самки)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г (n=132)	Диапазон массы тела самок 59–163 г (n=128)
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	3,0	0,8
Легкие	2,3	2,3
Тимус	3,8	3,1
Печень	1,5	2,3
Селезенка	5,3	3,1
Почки	3,0	0,0
Надпочечники	6,1	7,0
Головной мозг	0,0	0,8
Семенники	0,8	—
Яичники	—	6,3

**Таблица 3.**  
Доля статистических выбросов при расчете массовых коэффициентов органов относительно головного мозга (самцы и самки)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г (n=132)	Диапазон массы тела самок 59–163 г (n=128)
	Общее количество выбросов, %	
Сердце	0,0	1,6
Легкие	2,3	4,7
Тимус	6,8	7,0
Печень	2,3	0,8
Селезенка	5,3	3,9
Почки	4,5	0,8
Надпочечники	3,0	7,8
Семенники	3,0	—
Яичники	—	3,9

**Таблица 4.**  
Референтные интервалы абсолютных масс органов (самцы и самки)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г	Диапазон массы тела самок 59–163 г
Сердце	0,335–0,687 (n=132)	0,362–0,782 (n=124)
Легкие	0,433–1,190 (n=130)	0,451–1,280 (n=123)
Тимус	0,049–0,189 (n=124)	0,058–0,195 (n=119)*
Печень	2,570–5,656 (n=130)	2,751–6,825 (n=128)
Селезенка	0,046–0,211 (n=128)	0,078–0,317 (n=123)
Почки	0,675–1,257 (n=127)	0,697–1,437 (n=126)
Надпочечники	0,020–0,072 (n=126)	0,013–0,053 (n=120)
Головной мозг	0,905–1,186 (n=122)	0,871–1,255 (n=126)
Семенники	2,345–4,297 (n=130)	–
Яичники	–	0,029–0,138 (n=127)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: n – количество значений после исключения выбросов из выборки;  
\* – количество значений, использованное в расчетах менее 120.

**Таблица 5.**  
Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов самцов и самок хомячков, рассчитанные как отношение массы органа к массе тела (%)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г	Диапазон массы тела самок 59–163 г
Сердце	0,365–0,625 (n=128)	0,426–0,676 (n=127)
Легкие	0,508–0,973 (n=129)	0,578–1,119 (n=125)
Тимус	0,053–0,187 (n=127)	0,050–0,191 (n=124)
Печень	3,021–5,487 (n=130)	3,160–5,463 (n=125)
Селезенка	0,055–0,195 (n=125)	0,091–0,257 (n=124)
Почки	0,711–1,202 (n=128)	0,798–1,237 (n=128)
Надпочечники	0,018–0,080 (n=124)	0,009–0,048 (n=119)*
Головной мозг	0,691–1,538 (n=132)	0,730–1,506 (n=127)
Семенники	2,069–5,173 (n=131)	–
Яичники	–	0,019–0,122 (n=120)

**Таблица 6.**  
Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов самцов и самок хомячков, рассчитанные как отношение массы органа к массе головного мозга (%)

Орган	Диапазон массы тела самцов 65–162 г	Диапазон массы тела самок 59–163 г
Сердце	31,5–67,5 (n=132)	37,0–71,2 (n=126)
Легкие	43,4–105,9 (n=129)	47,1–110,3 (n=122)
Тимус	4,9–17,4 (n=123)	4,8–17,7 (n=119)*
Печень	261–556 (n=129)	270–637 (n=127)
Селезенка	4,5–19,3 (n=125)	7,4–28,0 (n=123)
Почки	67,0–118,2 (n=126)	69,0–130,3 (n=127)
Надпочечники	1,96–7,51 (n=128)	1,20–4,76 (n=118)*
Семенники	212–433 (n=128)	–
Яичники	–	2,59–11,38 (n=123)

Исходя из данных, представленных в табл. 1–3, можно отметить, что наибольшее количество статистических выбросов, вне зависимости от метода расчета и пола, приходится на показатели «тимус» и «надпочечники», это, вероятнее всего, связано с малыми значениями при измерении их массы. Данные выбросов в пределах одного метода расчета массовых коэффициентов органов не имеют выраженных различий между самцами и самками. Исключением можно считать абсолютную массу головного мозга, она более вариативна у самцов относительно самок, у самок более вариативна масса надпочечников относительно массы головного мозга.

Общее количество выбросов, полученных при анализе абсолютных значений и расчете массовых коэффициентов органов относительно массы тела животных и головного мозга, у самцов и самок не различалось.

Согласно руководству CLSI для данных по массовым коэффициентам органов, был проведен расчет диапазона 2,5–97,5%, который является референтным интервалом [7] (табл. 4–6).

В табл. 4 представлены референтные интервалы абсолютных масс органов самцов и самок.

Следует отметить, что при любом расчете массовых коэффициентов органов и по абсолютным массам показатель «надпочечники» у самок меньше, чем у самцов. В свою очередь интервалы показателей «печень» и «селезенка» ниже у самцов относительно самок также при любом расчете массовых коэффициентов.

Необходимо учитывать, что при исключении выбросов у самок количество оставшихся значений по показателям «тимус» (при расчете абсолютных масс), «надпочечники» (при расчете массовых коэффициентов органов относительно массы тела) и по обоим показателям (при расчете массовых коэффициентов органов относительно массы головного мозга) было меньше 120, соответственно расчет является ориентировочным.

## Заключение

Внутрилабораторные референтные интервалы позволяют корректно интерпретировать полученные результаты измерений массы органов,

избежав ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

При анализе массовых коэффициентов органов нужно учитывать, что при выраженной динамике массы тела животного предпочтительнее использовать расчет относительно массы головного мозга как наиболее стабильного показателя, также можно опираться на абсолютную массу органов. При обращении к референтным интервалам с массовыми коэффициентами органов животных при расчете должно быть не менее 120 значений для каждого пола, в ином случае интервалы являются ориентировочными и могут иметь некоторую дополнительную погрешность.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dutta S., Sengupta P. Age of laboratory hamster and human: Drawing the connexion // *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2019. Vol. 12. N. 1. P. 49–56. DOI: 10.13005/bpj/1612.
2. Miedel E.L., Hankenson F.C. Biology and diseases of hamsters // *Laboratory animal medicine*. Academic Press, 2015. P. 209–245. DOI: 10.1016/B978-0-12-409527-4.00005-5.
3. Hahn F.F., Hutt J.A. Carcinogenic responses of the respiratory tract // *Comprehensive Toxicology* (Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, eds). Toxicology of the Respiratory System. 1997. Vol. 8. P. 187–201. DOI: 10.1016/B978-0-08-046884-6.00909-X.
4. Sellers R.S., Mortan D., Michael B. et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies // *Toxicologic pathology*. 2007. Vol. 35. N. 5. P. 751–755. DOI: 10.1080/0192623070159530.
5. Ichihara K., Ozarda Y., Barth J.H. et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals // *Clinica Chimica Acta*. 2017. Vol. 467. P. 70–82. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.016.
6. Daly C.H., Higgins V., Adeli K. et al. Reference interval estimation: methodological comparison using extensive simulations and empirical data // *Clinical Biochemistry*. 2017. Vol. 50. N. 18. P. 1145–1158. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.005.
7. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI, 2010.



---

### Информация об авторах

**Е.В. Симонова**, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, [simonova.ev@doclinika.ru](mailto:simonova.ev@doclinika.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

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

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
188663, Россия, Ленинградская обл.,  
Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245.

### Information about the authors

**E.V. Simonova**, Research Fellow, Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, [simonova.ev@doclinika.ru](mailto:simonova.ev@doclinika.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

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

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

**Е.В. Симонова** — анализ научной литературы, сбор и систематизация материала, проведение статистической обработки и анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

**К.Т. Султанова** — редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования.

### Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления рукописи  
в редакцию: 27.12.2023

Дата рецензии статьи: 05.02.2024

Дата принятия статьи к публикации: 10.04.2024

### Authors contribution

**E.V. Simonova** — analysis of scientific literature, collection and systematization of samples, statistical processing and analysis of the data obtained, writing and editing the text of the manuscript.

**K.T. Sultanova** — editing the text of the manuscript, consolidation of the research results.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.12.2023

Reviewed: 05.02.2024

Accepted for publication: 10.04.2024