

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ КОРМОВЫХ ДОБАВОК ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Эмиль Касымович Рахматуллин, доктор ветеринарных наук
Ильнур Равилевич Кадиков, доктор биологических наук
Екатерина Ивановна Куршакова, кандидат биологических наук
Даниль Рустамович Сагдеев, кандидат ветеринарных наук
Андрей Александрович Корчемкин, кандидат биологических наук
Искандер Фоатович Вафин, кандидат биологических наук
Гульнара Габитовна Галяутдинова, кандидат биологических наук
Андрей Валериянович Маланьев, кандидат биологических наук
Гузалия Рустамовна Ямалова, младший научный сотрудник
Кадрия Фагимовна Халикова, кандидат ветеринарных наук

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности РФ,
г. Казань, Республика Татарстан, Россия
E-mail: amil59@yandex.ru

Аннотация. Ресурсосберегающая технология в сельском хозяйстве – использование в рационе кормления животных стимулирующих добавок, способствующих лучшему усвоению корма. Одна из мер профилактики токсикозов в промышленном животноводстве и птицеводстве – определение токсичности кормов. Многообразие существующих методик позволяет на начальном этапе установить уровень и класс токсичности препарата. В разработанной классификации для ветеринарных препаратов применяются коэффициент кумуляции, индекс широты терапевтического и дозовый уровень токсического действия, что позволяет на стадии доклинического изучения кормовых добавок прогнозировать характер и степень их опасности. Для определения перечисленных показателей необходимо установить LD_{50} и коэффициент кумуляции. Так как кормовые добавки вводят в организм животных через пищеварительный тракт, то при проведении доклинических исследований их классифицируют по гепатотоксическому действию. Маркеры – содержащиеся в крови билирубин, альбумин, активность ферментов (глутаматдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и соотношение аланинаминотрансферазы к щелочной фосфатазе). Необходимо определить коэффициент де Ритиса, Шмидта и индекс R. Это позволит свести к минимуму поступление токсичных кормовых добавок в организм животных и будет способствовать росту их продуктивности.

Ключевые слова: сельскохозяйственные животные, кормовая добавка, доклиническое исследование, химическая продукция, токсичность, глюкоза, билирубин, ферменты, коэффициент де Ритиса, коэффициент Шмидта

MODERN PROBLEMS OF PRECLINICAL STUDYING FEED ADDITIVES FOR ANIMALS AND WAYS TO SOLVE THEM

E.K. Rakhmatullin, *Grand PhD in Veterinary Sciences*
I.R. Kadikov, *Grand PhD in Biological Sciences*
E.I. Kurshakova, *PhD in Biological Sciences*
D.R. Sagdeev, *PhD in Veterinary Sciences*
A.A. Korchemkin, *PhD in Biological Sciences*
I.F. Vafin, *PhD in Biological Sciences*
G.G. Galyautdinova, *PhD in Biological Sciences*
A.V. Malanov, *PhD in Biological Sciences*
G.R. Yamalova, *Junior Researcher*
K.F. Khalikova, *PhD in Veterinary Sciences*

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety of the Russian Federation,
Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
E-mail: amil59@yandex.ru

Abstract. Resource-saving technology in agriculture is the use of stimulating additives in animal feeding rations that promote better absorption of feed. One of the measures to prevent toxicosis in industrial livestock and poultry farming is to determine the toxicity of feed. The variety of existing methods makes it possible to determine the level and class of drug toxicity at the initial stage. In the developed classification for veterinary drugs, the cumulation coefficient, therapeutic breadth index and dose level of toxic effect are used, which makes it possible to predict the nature and degree of their danger at the stage of preclinical study of feed additives. To determine the listed indicators, it is necessary to establish LD_{50} and the cumulation coefficient. Since feed additives are introduced into the body through the digestive tract, during preclinical studies they are studied and classified according to their hepatotoxic effect. Bilirubin, albumin, and enzyme activity contained in the blood (glutamate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and the ratio of alanine aminotransferase to alkaline phosphatase) are used as markers. It is necessary to determine the de Ritis, Schmidt coefficient and the R index. This will minimize the intake of toxic feed additives into the animals' bodies and will contribute to an increase in their productivity.

Keywords: farm animals, feed additive, preclinical study, chemical products, toxicity, glucose, bilirubin, enzymes, de Ritis coefficient, Schmidt coefficient

Для укрепления продовольственной независимости Российской Федерации необходимо развивать отрасли агропромышленного комплекса, обеспечивать правильную организацию сельскохозяйственного производства, контролируя безопасность кормовых добавок для животных.

По данным ФАО, в 2050 году численность населения мира достигнет 9,6 млрд чел. и спрос на продукцию животноводства увеличится на 70%. [16] Следует принимать меры по улучшению продуктивности животных. Для качества и полноты рационов применяют различные добавки и биологически активные вещества природного и синтетического происхождения. Введение стимулирующих кормовых добавок способствует усвоению корма, относится к ресурсосберегающим технологиям в сельском хозяйстве. Кормовые добавки могут активизировать обменные процессы, обладают детоксицирующими, лечебно-профилактическими свойствами, их качество — важное условие повышения продуктивности сельскохозяйственных животных, наряду с их генетическим потенциалом, санитарно-гигиеническими условиями содержания и квалифицированным ветеринарным надзором. Все это в комплексе отвечает за общую токсичность кормов, то есть способность вещества или продукта в нормальных дозировках вызывать негативную реакцию у живого организма. Одна из мер профилактики токсикозов животных и птиц — заблаговременное определение токсичности кормов и кормовых добавок. [3, 13, 14] Проведение доклинических исследований (ДКИ) — обязательная процедура для занесения кормовой добавки в Государственный реестр, регистрации в Россельхознадзоре. Все действия необходимо выполнять согласно Правилам гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с Директивой 2010/63/US от 22 сентября 2010 года. [19] Содержание и уход за экспериментальными животными должен соответствовать ГОСТ 33216-2014. [6]

Цель работы — анализ методов доклинического исследования кормовых добавок для предотвращения попадания токсинов в организм животных.

Существуют руководства, стандартные методические указания по организации и проведению доклинических исследований медицинских препаратов, в отношении ветеринарных до недавнего времени такие правила отсутствовали. Нормативные документы в области доклинического изучения кормовых добавок — Приказ министерства сельского хозяйства России от 06.03.2018 № 101 и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». [5, 15]

ДКИ кормовых добавок включает определение общей и репродуктивной токсичности, тератогенности, аллергенности, иммунотоксичности, фармакокинетики, фармакодинамики, мутагенности, канцерогенности. Исследования проводят на лабораторных животных с подробным отчетом о способах введения и применяемых концентрациях. Также устанавливают предполагаемые дозы для продуктивных животных. Важный показатель при доклиническом испытании кормовых добавок — определение среднесмертельной дозы или концентрации. Многообразие методик позволяет на начальном этапе узнать характер действия, сте-

пень и класс токсичности препарата. Для предварительной оценки острой токсичности наиболее удобно определять LD_{50} по Deichmann и Le Blanc (1943). [18] Не все используемые в лекарственной токсикологии методы подходят для оценки LD_{16} , LD_{84} и LD_{99} , с помощью которых можно установить степень опасности препарата, зону его токсического действия. Изучение симптомов интоксикации лабораторных животных помогает получить информацию о характере действия будущего препарата, избирательность токсического влияния кормовых добавок.

Существует методика определения острой токсичности химической продукции. [12] Ее применение недопустимо, так как в ГОСТе 32419-2013 «Классификация опасности химической продукции» содержится положение о том, что требования стандарта не распространяются на готовые лекарственные средства и препараты ветеринарного назначения. [8] В связи с этим отсутствует необходимость в ГОСТе 32296-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы». Данный метод основан на введении животным серий фиксированных доз и не позволяет определить среднюю величину смертельной дозы. [4] Игнорирование ГОСТов 12.0007-76 и замена ГОСТами для изучения химической продукции приводит к получению необъективной информации при токсикологическом изучении кормовых добавок. [7]

Разработана наиболее оптимальная классификация степени опасности токсического действия ветеринарных препаратов (ГОСТ 12.1.007-76), в которой рекомендовано использовать коэффициент кумуляции, индекс широты терапевтического действия (LD_{50} /терапевтическая доза). Дозовый уровень токсического действия в эксперименте помогает прогнозировать его характер и степень на стадии доклинического изучения кормовых добавок. [16] Для определения перечисленных показателей необходимо определить LD_{50} и коэффициент кумуляции.

Важный этап доклинических токсикологических исследований КД — изучение хронической, субхронической токсичности и кумулятивных свойств. [1]

Существующие классификации оценки кумулятивного эффекта промышленных ядов и пестицидов не отвечают задачам, решаемым при ДКИ ветеринарных препаратов и кормовых добавок.

Разделяют материальный, функциональный и смешанный виды кумуляции. Для предварительной оценки функциональной кумуляции определяют коэффициент кумуляции по методу С.П. Черкинского. [2] Степень функциональной кумуляции находят методами, предусматривающими ежедневное введение в организм животного одинаковых доз препарата, взятых в определенных частях (1/10, 1/20, 1/50) от среднесмертельной дозы. При этом каждое животное получает суммарно в течение двух-четырех месяцев 10, 5 и 2 LD_{50} вещества соответственно.

Материальная кумуляция — это накопление в организме токсикантов. Такой вид характерен для длительно действующих ксенобиотиков, которые медленно элиминируют из-за связывания в орга-

низме с различными биосубстратами. Кумулятивное действие кормовых добавок во многом зависит от токсикокинетических факторов (процессы всасывания, биотранспорт, распределение, биотрансформация и экскреция из организма). Количественную оценку кумулятивного действия КД можно проводить с одним из существующих методических приемов, в зависимости от задачи исследования. Наиболее адекватный критерий показателя – величина суточного элиминирования (процент к введенной дозе). Зная ее, можно определить время, через которое в организме будет накапливаться токсическая или смертельная доза препарата.

Так как КД попадают в организм через пищеварительный тракт и печень, при проведении доклинических исследований необходимо классифицировать их по гепатотоксическому действию.

При доклиническом изучении токсичности кормовых добавок обязательно биохимическое исследование крови животных для оценки степени поражения органов. Состав крови чувствителен к изменениям, происходящим в организме. Важно оценивать не резкие, патологические изменения в обмене веществ у животных, а незначительные сдвиги, происходящие в пределах физиологической нормы. [17]

Изучая биохимические параметры крови (общий белок и его фракции, индекс АГ, мочевины и креатинина, ферменты переаминирования АсАТ и АлАТ, гемоглобин, эритроциты и среднее содержание гемоглобина в эритроците), можно диагностировать функциональное состояние систем и органов организма, выявить воспалительные процессы, дисбаланс микроэлементов и нарушение водно-солевого обмена.

Гепатотоксическое действие кормовых добавок на подопытных животных определяют по коэффициентам де Ритиса (АсАТ / АлАТ), Шмидта (КШ) и индексу R. [19] Коэффициент Шмидта рассчитывают по формуле:

$$K_{Ш} = \frac{AcAT + AlAT}{ГлДГ}$$

где АсАТ – аспаратаминотрансфераза, Е/л; АлАТ – аланинаминотрансфераза, Е/л; ГлДГ – глутаматдегидрогеназа, Е/л.

Индекс R – отношение активности АлАТ и щелочной фосфатазы (ЩФ). [11]

АлАТ и АсАТ – внутриклеточные ферменты, участвующие в реакциях трансаминирования и непосредственного дезаминирования аминокислот. Наибольшая активность АлАТ – в гепатоцитах, АсАТ – в сердечной мышце, меньшая – в печени и других органах. АлАТ присутствует только в цитоплазме, АсАТ – в митохондриях (80% печеночного АсАТ) и цитоплазме. Соотношение АсАТ/АлАТ обычно составляет 2,5/1. Но при нормальном обновлении гепатоцитов активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови практически одинакова. Период полувыведения АсАТ в два раза короче (18 ч), чем АлАТ (36). [10] Увеличение коэффициента де Ритиса свидетельствует о хронических процессах, связанных с поражением паренхимы печени вследствие интоксикации организма. [20]

Повышение активности ферментов переаминирования отражает повреждение и гибель гепатоцитов. Активность ферментов может нарушаться в результате физиологических изменений и из-за патологических процессов, сопровождающихся повышением проницаемости мембран. Ферменты печени находятся в мембране, цитоплазме или митохондриях гепатоцитов. Изменение активности ферментов, расположенных в мембране или цитоплазме гепатоцитов (лактатдегидрогеназа, аминотрансферазы и щелочная фосфатаза), характерно для острого процесса, поражение митохондриальных ферментов (глутаматдегидрогеназа, митохондриальная АсАТ) свидетельствует о развитии некроза печени.

Абсолютно специфических маркеров для диагностики заболеваний печени не существует, так как ферменты присутствуют в клетках различных органов и тканей. Для диагностики поражения тканей печени важно определить изменения активности различных ферментов и их соотношения. Лекарственное поражение печени может быть гепатоцитарным, холестатическим и смешанным. [10]

Совет международных организаций «СIOMS» предложил классифицировать типы поражения печени на основании изменений активности АлАТ, щелочной фосфатазы и R-индекса (см. таблицу). [11]

Если при введении эффективной (терапевтической) дозы происходит повышение активности АлАТ и АсАТ в 1,5...5,0 раза, по сравнению с верхней границей нормы, это соответствует умеренной гиперферментемии, 6...10 раз – средней, более, чем в 10 раз – высокой. Повышение активности АлАТ и АсАТ свидетельствует о выраженности синдрома цитолиза, но прямо не указывает на глубину нарушения функции печени. [9]

Гепатоцитарный тип поражения печени характеризуется повышением активности АлАТ более чем в два раза относительно ВПФН (АлАТ/ЩФ ≥ 5), холестатический – ростом активности щелочной фосфатазы более чем в два раза (АлАТ/ЩФ ≤ 2), смешанный – повышением активности АлАТ и ЩФ более чем в два раза (АлАТ/ЩФ – 2...5 раз). Гепатоцитарное поражение чаще других видов (холестатический и смешанный) характеризуется тяжелым течением. [10] Выявление вышеперечисленных изменений при доклиническом изучении кормовой добавки на лабораторных и целевых животных будет свидетельствовать о ее гепатотоксическом действии.

Таким образом, при проведении токсикологического исследования КД необходимо изучить их безопасность и гепатотоксичность. Это позволит минимизировать поступление токсинов в организм животных и будет способствовать росту их продуктивности.

Тип поражения печени

Тип	R	Активность	
		ЩФ	АлАТ
Гепатоцитарный	>5	<ВПФН	>2 x ВПФН
Холестатический	<2	>2 x ВПФН	<ВПФН
Смешанный	2-5	>2 x ВПФН	>2 x ВПФН

Примечание. R = АлАТ / ЩФ; ВПФН – верхний предел физиологической нормы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. С. 41–54.
2. Гелашвили Д.Б., Безель В.С., Романова Е.Б. и др. Принципы и методы экологической токсикологии / Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет. 2015. 192 с.
3. Головня Е.Я. Интегральная оценка токсичности кормов и кормовых добавок: дис. ... канд. биол. наук. 2003. 138 с.
4. ГОСТ 32296-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы». М.: Стандартинформ, 2014
5. ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» от 20 ноября 2014 года. docs.cntd.ru.
6. ГОСТ 33216-2014. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». М.: Стандартинформ, 2019. 15 с.
7. ГОСТ 12.1.007-76. «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». М.: Стандартинформ, 2007.
8. ГОСТ 32419-2013 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования». М.: Стандартинформ, 2014.
9. Давыдова А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов / ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ, 2013. С. 7–9.
10. Дорофейков В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А. и др. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности // Трансляционная медицина. 2017. № 4 (3). С. 35–44. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-3-35-44>.
11. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. № 29 (1). С. 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
12. Каргопольцева Д.Р., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Регуляторные и методические аспекты доклинических и клинических исследований кормовых добавок для животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 3. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2018-03-11>.
13. Кощаев А.Г., Гранкина Н.А., Борисенко В.В., Николаенко В.И. Изучение токсикологического действия пробиотической кормовой добавки // Молодой ученый. 2015. № 5.1. С. 12–14.
14. Лысенко Ю.А., Лунева А.В. Изучение влияния пробиотической кормовой добавки «Промомикс С» на продуктивность и биобезопасность продукции птицеводства // ScienceTime. 2014. № 5 (5). С. 112–122.
15. Приказ Минсельхоза от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, ис-

следования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

16. Рахматуллин Э.К., Складов О.Д. Изучение токсичности ветеринарных препаратов на доклиническом этапе // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2019. № 5. С. 61–64.
17. Таранов М.Т. Изучение сдвигов обмена веществ у животных // Животноводство. 1983. № 9. С. 49–50.
18. Deichmann W. B. et al. Determination of the approximate lethal dose with about six animals J. Ind. Hyg. Toxicol. (1943)
19. Directive 2010/63/EU of The European Parliament and of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, L 276/52.
20. The De Ritis Ratio: The Test of Time Mona Botros, Kenneth A Sikaris Clin Biochem Rev. 2013. V. 34 (3). PP. 117–130.

REFERENCES

1. Arzamascev E.V., Gus'kova T.A., Berezovskaya I.V. i dr. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksičeskogo dejstviya farmakologičeskikh veshchestv // Rukovodstvo po eksperimental'nomu (dokliničeskomu) izucheniyu novyh farmakologičeskikh veshchestv. M.: OAO Izdatel'stvo "Medicina", 2005. S. 41–54.
2. Gelashvili D.B., Bezel' V.S., Romanova E.B. i dr. Principy i metody ekologičeskoj toksikologii / Nizhnij Novgorod: Nizhegorodskij gosuniversitet. 2015. 192 s.
3. Golovnya E.Ya. Integral'naya ocenka toksičnosti kormov i kormovyh dobavok: dis. ... kand. biol. nauk. 2003. 138 s.
4. GOST 32296-2013 «Metody ispytaniy po vozdejstvuyu himičeskoj produkcii na organizm čeloveka. Osnovnye trebovaniya k provedeniyu ispytaniy po ocenke ostroj toksičnosti pri vnutrizheludochnom postuplenii metodom fiksirovannoj dozy». M.: Standartinform, 2014.
5. GOST 33044-2014 «Principy nadležashchej laboratornoj praktiki» ot 20 noyabrya 2014 goda. docs.cntd.ru.
6. GOST 33216-2014. «Rukovodstvo po sodержaniyu i uhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila sodержaniya i uhoda za laboratornymi gryzunami i krolikami». M.: Standartinform, 2019. 15 s.
7. GOST 12.1.007-76. «Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti». M.: Standartinform, 2007.
8. GOST 32419-2013 «Klassifikaciya opasnosti himičeskoj produkcii. Obshchie trebovaniya». M.: Standartinform, 2014.
9. Davydova A.V. Kliničeskaya interpretaciya biohimičeskogo analiza krovi pri zabolovaniyah pečeni: uchebnoe posobie dlya studentov / GBOU VPO IGMU Minzdrava Rossii. Irkutsk: IGMU, 2013. S. 7–9.
10. Dorofejkov V.V., Borisova I.V., Tarasova M.A. i dr. Laboratornaya diagnostika lekarstvenno-inducirovannyh porazhenij pečeni pri beremennosti // Translyacionnaya medicina. 2017. № 4 (3). S. 35–44. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-3-35-44>.
11. Ivashkin V.T., Baranovskij A.YU., Rajhel'son K.L. i dr. Le-karstvennye porazheniya pečeni (kliničeskie rekomendacii dlya vrachej) // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019. № 29 (1). S. 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
12. Kargopol'ceva D.R., Kryshen' K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Re-gulyatornye i metodicheskie aspe-кты dokliničeskikh i kliničeskikh issledovanij kormovyh dobavok dlya zhivotnyh. Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij. 2018. № 3. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2018-03-11>.

13. Koshchaev A.G., Grankina N.A., Borisenko V.V., Nikolaenko V.I. Izuchenie toksikologicheskogo dejstviya probioticheskoj kormovoj dobavki // Molodoj uchenyj. 2015. № 5.1. S. 12–14.
14. Lysenko Yu.A., Luneva A.V. Izuchenie vliyaniya probioticheskoj kormovoj dobavki «Promomiks S» na produktivnost' i biobezopasnost' produkcii pticevodstva // ScienceTime. 2014. № 5 (5). S. 112–122.
15. Prikaz Minsel'hoza ot 6 marta 2018 g. № 101 "Ob utverzhdenii pravil provedeniya doklinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo sredstva dlya veterinarnogo primeneniya, klinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya, issledovaniya bioekvivalentnosti lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya".
16. Rahmatullin E.K., Sklyarov O.D. Izuchenie toksichnosti veterinarnyh preparatov na doklinicheskom etape // Vestnik rossijskoj sel'skohozyajstvennoj nauki. 2019. № 5. S. 61–64.
17. Taranov M.T. Izuchenie sdvigov obmena veshchestv u zhivotnyh // Zhivotnovodstvo. 1983. № 9. S.49-50.
18. Deichmann W. B. et al. Determination of the approximate lethal dose with about six animals J. Ind. Hyg. Toxicol. (1943)
19. Directive 2010/63/EU of The European Parliament and of The Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, L 276/52.
20. The De Ritis Ratio: The Test of Time Mona Botros, Kenneth A Sikaris Clin Biochem Rev. 2013. V. 34 (3). PP. 117–130.

Поступила в редакцию 01.02.2024

Принята к публикации 15.02.2024