



Н.М. Фаустова ,
А.Е. Салопонова ,
М.В. Мирошников ,
М.Н. Макарова ,
В.Г. Макаров

Оценка функционального состояния органов кроветворения в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов: обзор. Часть 1. Органы кроветворения лабораторных животных. Механизмы развития гематотоксичности

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Фаустова Наталья Михайловна; faustova_nm@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Кровь содержит наибольшее количество активных клеток организма и одновременно является основной мишенью для потенциально токсичных веществ. Перечень биохимических и гематологических параметров, обязательных для контроля у лабораторных животных в ходе доклинических исследований (ДКИ) токсичности, содержащийся в нормативных документах Российской Федерации и международных рекомендациях, недостаточен для прогноза и оценки механизма развития лекарственно-индуцированной гематотоксичности *in vivo*. Обзор новых данных по этому вопросу и обновление перечня биомаркеров позволит расширить возможности контроля за состоянием лабораторных животных, повысить чувствительность и специфичность оценки токсического воздействия на кроветворение в ДКИ, что будет способствовать повышению безопасности лекарственных средств и эффективности терапии. Обзор состоит из двух частей.

ЦЕЛЬ. Выявление различий органов кроветворения человека и лабораторных животных для разработки рекомендаций по включению показателей для оценки гематотоксичности при проведении доклинических исследований *in vivo*.

ОБСУЖДЕНИЕ. В первой части обзора охарактеризованы органы кроветворения теплокровных млекопитающих и показаны принципиальные их различия у лабораторных животных и человека. Выделены основные механизмы развития гематотоксичности лекарственных средств: цитотоксическое воздействие на гемопоэтические клетки-предшественники; прямое повреждение зрелых клеток; косвенное повреждение клеток крови или костного мозга вследствие нежелательных иммунных реакций и изменения активности рецепторов клеточной поверхности; изменение активности ферментных систем, необходимых для нормального функционирования клеток; приведены примеры гематотоксического действия лекарственных средств. Обобщены данные по показателям клинического анализа крови 8 видов лабораторных животных: грызунов (мышь, крыса, хомяк, морская свинка) и негрызунов (кролик, макака, карликовая свинья, хорек).

ВЫВОДЫ. Особенности строения и состава тканей и органов кроветворения лабораторных животных по сравнению с человеком могут привести к существенным отличиям токсикологического профиля лекарственного средства, полученного в ДКИ. Клинический анализ крови позволяет оценить значительное количество проявлений гематотоксичности лекарственных средств, оказывающих непосредственное влияние на клетки крови и их предшественников. Однако при косвенном влиянии лекарственного средства (через ферментные системы, воздействие на клетки-предшественники, появление антител и др.) этих данных недостаточно, и для повышения прогностической ценности ДКИ необходимо использование дополнительных биомаркеров.

Ключевые слова: кровь; органы кроветворения; гематотоксичность; лабораторные животные; клинический анализ крови; показатели, грызуны; негрызуны; доклинические исследования; клиническая гематология; биомаркеры; ветеринария

Для цитирования: Фаустова Н.М., Салопонова А.Е., Мирошников М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Оценка функционального состояния органов кроветворения в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов: обзор. Часть 1. Органы кроветворения лабораторных животных. Механизмы развития гематотоксичности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(3):278–288. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Natalia M. Faustova ,
Alina E. Saloponova ,
Mikhail V. Miroshnikov ,
Marina N. Makarova ,
Valery G. Makarov 

Assessment of Functional Safety of Blood Forming Organs in Research of Toxicological Properties of Medicinal Products (Review). Part 1. Features of the Hematopoietic Organs of Laboratory Animals. Mechanisms of Hematotoxicity

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

 Natalia M. Faustova; faustova_nm@doctinka.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The blood contains a large quantity of active cells of the organism and it is a basic target for potentially toxic substances. The regulatory documents of the Russian Federation and international recommendations provide a list of mandatory biochemical and hematological parameters, but they are insufficient for predicting drug-induced hepatotoxicity *in vivo* during preclinical studies. A review of new data on this issue and an update of the list of biomarkers will expand the capabilities for monitoring the condition of laboratory animals, enhance the sensitivity and specificity of assessing toxic effects on hematopoiesis in preclinical studies, and thereby contribute to improving the safety of medicinal products and the effectiveness of therapy. The review consists of two parts.

AIM. The study aimed to identify the differences between the hematopoietic organs of humans and laboratory animals in order to develop recommendations for preclinical studies using animal blood as a biomaterial.

DISCUSSION. The first part of the review shows the characteristics of the hematopoietic organs of humans and laboratory animals, indicating their characteristics compared to humans. It is discussed of mechanisms of hemotoxicity of various medicinal products. The paper discusses the mechanisms of development of hematotoxicity of drugs, among which 4 main ones can be distinguished: cytotoxic effects on hematopoietic progenitor cells; direct damage to mature cells; indirect damage to blood or bone marrow cells due to undesirable immune reactions against and changes in the activity of cell surface receptors; change in the activity of enzyme systems necessary for the normal functioning of cells. Data on clinical blood analysis parameters of 8 species of laboratory animals: rodents (mouse, rat, hamster, guinea pig) and non-rodents (rabbit, macaque, pygmy pig, ferret) are summarized.

CONCLUSIONS. Some features in the structure and function of the hematopoietic organs compared to humans can lead to significant differences in the toxicological profile of the drug. It should be noted that a clinical blood test allows us to assess a significant number of manifestations of hematotoxicity of drugs that directly affect blood cells and their precursors. With an indirect effect of the medicinal product

(through enzyme systems, effect on progenitor cells, appearance of antibodies, etc.), these data are insufficient and the use of additional markers is necessary in order to increase the predictive value of preclinical studies and the comparability of data with clinical studies.

Keywords: blood; hematopoietic organs; hematotoxicity; developmental mechanisms; laboratory animals; parameters, rodents; non-rodents; preclinical studies; clinical hematology; biomarkers; veterinary science; hematologic tests; blood cells; hematopoietic stem cells

For citation: Faustova N.M., Saloponova A.E., Miroshnikov M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Assessment of functional safety of blood forming organs in research of toxicological properties of medicinal products (Review). Part 1. Features of the hematopoietic organs of laboratory animals. Mechanisms of hematotoxicity. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(3):278–288. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с требованиями к разработке лекарственных средств в ходе доклинических исследований (ДКИ) обязательным является изучение не только эффективности лекарственных средств (ЛС), но и их общетоксических свойств и специфической токсичности, включая иммунотоксичность, аллергенность, репродуктивную токсичность, тератогенность, эмбриотоксичность, прогнозом канцерогенность¹. В нормативных документах Российской Федерации, международных рекомендациях, в протоколах Организации экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) приводится перечень биохимических и гематологических параметров, на основании которых делается вывод о безопасности или токсичности тестируемого препарата².

Одной из причин высокой стоимости разработки новых ЛС является высокий вынужден-

ный отсев препаратов-кандидатов из-за токсичности, выявляемой на поздних этапах ДКИ [1, 2]. Чтобы снизить стоимость и сократить сроки разработки лекарственных препаратов, важно как можно раньше выявить потенциально токсичные соединения. Для оценки токсичности на ранних этапах исследований фармацевтические компании все чаще включают в программу ДКИ помимо обязательных (клинический анализ крови, биохимический анализ с определением концентрации глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, общего белка, альбуминов, билирубина и ряда ферментов) исследования с использованием дополнительных биомаркеров³ [3].

В ряде источников литературы указано, что при оценке токсичности и фармацевтической безопасности ЛС для крови, органов кроветворения, сердечно-сосудистой системы

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 06.03.2018 № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

ГОСТ 32637-2020. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное.

ГОСТ Р 56697-2015. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение токсичности у негрызунов при пероральном многократном введении в течение 90 дней.

ГОСТ 32383-2013. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при ингаляционном поступлении.

ГОСТ 32437-2013. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при накожном поступлении.

ГОСТ 32519-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении.

³ Биомаркер – измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биологической системой и фактором окружающей среды (химический, физический или биологический). Этот показатель может быть функциональным, физиологическим или биохимическим и отражает взаимодействие на клеточном или молекулярном уровне.

и желудочно-кишечного тракта отмечено наибольшее совпадение между результатами ДКИ и клинических исследований (КИ) [4–6]. Применение биомаркеров для оценки функционального состояния органов кроветворения одновременно с анализом токсических эффектов или механизмов для оценки риска применения препарата-кандидата позволит обеспечить более рациональное использование животных в ДКИ [6, 7].

Кровь представляет собой биоматериал, который взаимодействует с каждой живой клеткой, содержит наибольшее количество активных клеток организма и одновременно является одной из основных мишенией для потенциально токсичных веществ [6]. Способность быстро и эффективно обнаруживать и измерять индуцированное таким веществом повреждение клеток крови позволит своевременно принять меры для минимизации ущерба, причиненного в том числе лекарственными средствами.

Использование биомаркеров в ДКИ имеет несколько ключевых преимуществ по сравнению с традиционными методами, включающими клиническое наблюдение и стандартные лабораторные тесты без использования специфичных биомаркеров:

- раннее обнаружение токсичности: оценка потенциальной токсичности препаратов для системы кроветворения;
- мониторинг безопасности: выявление нежелательного влияния на систему кроветворения, в том числе проявлений миелосупрессии, цитотоксичности, иммуносупрессии;
- прогностическая ценность: оценка вероятности развития нежелательных реакций или неэффективности лечения у отдельных пациентов;
- оценка первичной и вторичной фармакодинамики: оценка действия препарата на целевые/нечелевые мишени.

Для выбора оптимальных биомаркеров для ДКИ необходимо иметь представление о биологической природе измеряемого показателя, а также особенностях гемопоэза у человека и животных и механизмах развития гематотоксичности.

Цель работы – выявление различий органов кроветворения человека и лабораторных животных для разработки рекомендаций проведения доклинических исследований с использованием крови животных как биоматериала. Задачами являлись систематизация и анализ имеющихся

методов оценки функционального состояния кроветворения в ходе токсикологических ДКИ. Представленный обзор состоит из двух частей.

Поиск данных литературы осуществляли в базе данных PubMed и поисковой системе Google Scholar по состоянию на 22.01.2025. В приоритете были статьи, опубликованные за последние 10 лет.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика органов кроветворения человека и животных

Органы кроветворения разделяют на две группы: эмбриональные кроветворные органы (желточный мешок, фетальная печень, селезенка, костный мозг) и органы кроветворения, функционирующие после рождения (красный костный мозг, thymus)⁴. При сопоставлении строения органов кроветворения лабораторных животных и человека необходимо отметить различия по следующим признакам (табл. 1): размер клеток и соотношение типов клеток (например, кроветворных и жировых клеток в красном костном мозге); красной и белой пульпы селезенки; сроки развития и инволюции тимуса; типы лимфатических узлов. Несмотря на несомненное сходство, различия в строении тканей и органов кроветворения по сравнению с человеком могут привести к существенным различиям токсикологического профиля ЛС, полученного в ДКИ и клинических исследованиях (КИ), поэтому адекватный выбор релевантного вида животных и выбор биомаркеров является залогом информативности проведенного ДКИ и трансляции его результатов на последующие КИ [8].

Регуляция кроветворения обеспечивается многоуровневыми механизмами поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения по принципу обратной связи. В регуляции процессов гемопоэза принимают участие различные сигнальные молекулы, в первую очередь цитокины, обеспечивающие разнообразные местные и системные биологические эффекты, взаимосвязь между кроветворной, иммунной, эндокринной и нервной системами при развитии защитных реакций организма, пролиферацию, дифференцировку и функционирование всех типов клеток. К цитокинам относят колониестимулирующие факторы роста, интерлейкины, хемокины, интерфероны, трансформирующие факторы роста, фактор некроза опухолей [9, 10]. Однако большинство из этих молекул являются также биомаркерами процессов воспаления, гепатотоксичности, кардиотоксичности,

⁴ Липунова ЕА, Скоркина МЮ. Система красной крови: Сравнительная физиология. Белгород: Изд-во БелГУ; 2004.

Таблица 1. Органы кроветворения и иммунопоэза**Table 1.** Organs of hematopoiesis and immunopoiesis

Орган кроветворения	Общие сведения	Характеристика органа у человека	Особенности, характерные для лабораторных животных	Источник
Красный костный мозг (ККМ)	Центральный орган гемопоэза, иммунопоэза и миелопоэза, образование предшественников Т-лимфоцитов, антиген-независимая дифференцировка В-лимфоцитов	Находится в эпифизах трубчатых костей, в губчатом веществе плоских костей, в лопатках, грудине, позвонках, костях черепа. У новорожденного ККМ занимает все костномозговые полости. У ребенка до 10–12 лет имеется только ККМ, а к 20–25 годам жировая ткань (желтый костный мозг) полностью заполняет костномозговые полости диафизов длинных трубчатых костей. К 30 годам соотношение желтого и кроветворного ККМ достигает 50:50, к 70 годам – 70:30	<u>Мышь</u> , кролики, карликовые <u>свиньи</u> : ККМ содержит меньшее количество кроветворных клеток и имеет более высокое содержание жировых клеток, чем у человека. <u>Собаки, кошки</u> : ККМ содержит больше кроветворных, чем жировых клеток	[9]
Тимус (вилочковая железа)	Центральный орган лимфопоэза и иммуногенеза. Дифференцировка Т-лимфоцитов. В тимусе вырабатываются гормоны: тимозин, тимулин, тимопоэтин, инсулиноподобный фактор роста 1	Расположен в верхнем отделе грудной клетки, состоит из двух долей. У человека максимальное развитие характерно для раннего детского возраста, от 3 до 18 лет – стабилизация массы. После 20 лет происходит возрастная инволюция тимуса. К 50–60 годам масса органа уменьшается примерно в 2–3 раза и сопровождается морфологическими изменениями (увеличение доли жировой и соединительной ткани, сокращением эпителиальной паренхимы и лимфоидного компонента)	<u>Мышь</u> : наличие двух тимусов (в грудной клетке и в шейном отделе); инволюция после 2,5 мес. <u>Белые крысы</u> : рост тимуса до 5 мес., возрастная инволюция – после 6 мес., со 2-го года жизни – ускоренная инволюция. <u>Кролики</u> : рост тимуса до 5–6 мес. после 3-х лет начинается инволюция тимуса; отмечается высокая зависимость морфологии органов иммунной системы от условий существования. Ранняя инволюция наступает при малой подвижности животного, голодаании, гипоксии. <u>Собаки, кошки</u> : тимус небольших размеров, инволюция начинается после 5–6 мес., редуцируется к 2–3 годам. <u>Свиньи</u> : сильно развит, редуцируется к 2–3 годам	[12–15]
Селезенка	Периферический орган иммунной системы Функции: 1) антигензависимая дифференцировка лимфоцитов; 2) выработка антител к веществам, угнетающим эритропоэз в ККМ; 3) элиминация из кровотока и разрушение старых и поврежденных эритроцитов и тромбоцитов; 4) депонирование крови и накопление тромбоцитов	Селезенка расположена в левой подвздошной области, параллельно большой кривизне желудка, под ребрами с левой стороны. В селезенке различают белую и красную пульпы. Красная пульпа (около 75% объема) состоит из ретикулярной ткани с клеточными элементами крови и кровеносными сосудами. Характеристики параметров белой и красной пульпы зависят от миграционных свойств иммунокомpetентных клеток и степени активности иммунных процессов. У взрослых практически не участвует в кроветворении	Морфофункциональные типы селезенки млекопитающих на основе гистиометрических индексов капсулы, белой пульпы: 1) защитного типа (<u>кролики, суслики, сурки</u>); 2) депонирующего типа (<u>свиньи, лошади</u>); 3) смешанного типа (<u>кошки, собаки, лисицы</u>). Не выявлено достоверных отличий в морфологии красной пульпы селезенки различных групп млекопитающих. Сохраняется значительная роль органа в кроветворении у взрослых животных, у грызунов – на протяжении всей жизни	[9, 16–19]
Лимфатические узлы	Периферический орган лимфопоэза. Основная функция – защитная: 1) пролиферация (клонирование) и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в эффекторные клетки; 2) образование Т- и В-клеток памяти	Лимфатические узлы – образования округлой, овальной, бобовидной, реже лентовидной формы размерами от 0,5 до 50 мм, располагаются группами на путях следования лимфатических сосудов от органов и тканей к лимфатическим протокам и лимфатическим стволам	У животных различают несколько типов лимфатических узлов: 1) концентрированный тип (<u>кролики</u>) – немногочисленные, крупные лимфоузлы; 2) дисперсный тип (<u>лошади</u>) – большое количество мелких лимфоузлов, расположенных пакетами; 3) смешанный тип (<u>свиньи</u>)	[20]

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Орган кроветворения	Общие сведения	Характеристика органа у человека	Особенности, характерные для лабораторных животных	Источник
Небные миндалины	Основные функции: 1) обеспечение организма иммунокомпетентными клетками через лимфатическую систему; 2) защита верхних дыхательных путей от инфекций; 3) формирование микробной флоры полости рта и носоглотки; 4) синтез секреторного IgA, интерферона, в меньшей степени IgM, IgG	Небные миндалины – скопление лимфоидной ткани, расположено по обе стороны от входа в глотку. Между миндалинами и тимусом существует функциональная связь – удаление миндалин способствует ранней инволюции тимуса	Типы миндалин: 1) парные небные (жвачные, однокопытные, хищные животные, человек; у большинства всеядных отсутствуют); 2) непарная мягкого неба (однокопытные и всеядные), 3) околонадгортанская (всеядные и мелкие жвачные), 4) язычная и глоточная (все виды млекопитающих)	[15, 21, 22]
Пейеровы бляшки кишечника	Участвуют в формировании иммунного ответа, в том числе в развитии аллергии на пищевые аллергены, в созревании Т- и В-лимфоцитов	Лимфоидная ткань тонкого кишечника в виде узелковых скоплений ассоциирована со слизистыми покровами, контактирует с содержанием желудочно-кишечного тракта (микрофлора, паразиты, токсины и др.)	Пейеровы бляшки у разных видов млекопитающих имеют сходное строение, но могут варьировать по размеру, количеству фолликулов и составу клеток	[23, 24]

Таблица составлена авторами. Перевод опубликован на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>
The table is prepared by the authors. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>

васкулотоксичности и др., их экспрессия связана с вовлечением многих органов, что не позволяет признать их специфичными для оценки гематотоксичности ЛС. Кроме того, для них характерны короткие периоды полуыведения из крови и очень низкие исходные уровни, что определяет сложность их применения в качестве биомаркеров фармацевтической безопасности [10]. Взаимосвязь между изменениями уровней цитокинов и развитием функциональных проявлений гематотоксичности также является недостаточно изученной [10, 11]. Примеры ЛС, проявляющих гематотоксичность, представлены в таблице 2.

Необходимо отметить, что некоторые ЛС могут вызывать развитие вторичных (ятрогенных) заболеваний, опасность которых выше, чем исходного заболевания [25]. В связи с этим нельзя недооценивать роль ДКИ и важность адекватно подобранныго перечня оцениваемых показателей в ходе их проведения.

Клинический анализ крови

Основным методом ДКИ, используемым при изучении токсичности ЛС, является клинический

анализ крови с оценкой некоторых дополнительных показателей⁵. Биомаркеры кроветворения, которые могут быть использованы в ДКИ, можно разделить на следующие группы:

- количество клеток крови (эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), появление клеток-blastов может предоставить информацию о влиянии ЛС на образование и разрушение клеток крови, гемопоэз в целом;
- морфология клеток крови: оценка морфологических изменений клеток крови, таких как аномалии формы, размера, наличие включений в цитоплазме клеток (активированные лимфоциты; дегенеративные формы нейтрофилов – токсическая зернистость или вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер; наличие микроядер в эритроцитах) может указывать на потенциальную токсичность препаратов для системы кроветворения;
- гены и белки: измерение уровня экспрессии определенных генов или белков, связанных с системой кроветворения, может предоставить данные о механизме действия

⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

Таблица 2. Примеры лекарственных средств, проявляющих гематотоксичность

Table 2. Examples of drugs exhibiting hematotoxicity

Механизм развития токсического действия	Лекарственный препарат	Воздействие	Источник
Цитотоксическое воздействие на гемопоэтические клетки-предшественники	Линезолид (антибиотик)	Ингибиование синтеза митохондриального белка => развитие миелосупрессии	[25]
	Хлорамфеникол (антибиотик)	Развитие миелосупрессии или апластической анемии (механизм неизвестен)	[25]
	Пиметидин, фамотидин, ранитидин (блокаторы H2-гистаминовых рецепторов)	Прямое поражение клеток – предшественников миелопоэза	[27]
	Линдан (противопаразитарное средство)	Цитотоксическое действие на гемопоэтические клетки-предшественники => некроз => миелосупрессия	[29]
	Интерферон альфа	Подавляющее действие на плюрипотентные клетки-предшественники => лейкопения, тромбоцитопения	[31]
Прямое повреждение зрелых клеток	Клозапин (антipsихотическое средство)	Глутатион-индуцированный апоптоз и вторичный оксидативный стресс из-за истощения депо аденоцитофосфорной кислоты => апоптоз нейтрофилов	[27]
Косвенное повреждение клеток крови или костного мозга	Цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим); пенициллины (пиперациллин); пробенецид; ибuproфен; сульфонамиды, хинин; нестероидные противовоспалительные средства	Лекарственное средство или его метаболит связываются с некоторыми белками мембранных эритроцитов, образуются антитела (IgM и IgG типов) против комплекса, что активирует систему комплемента и приводит к внутрисосудистому гемолизу и развитию анемии	[25, 30]
	Метилдопа (гипотензивное средство)	Изменение структуры мембран эритроцитов => организм воспринимает их как чужеродные элементы => появление антител к эритроцитам	[25, 30]
	Паклитаксел (противоопухолевый препарат)	Изменение микроокружения костного мозга => снижение чувствительности поздних эритроидных предшественников к эритропоэтину => истощение эритроидных предшественников во время позднего эритропозза	[29]
	Рибавирин (противовирусное средство)	Пассивный гемолиз с высвобождением гема => анемия	[28, 31]
Влияние на ферментные системы	Ацетилсалициловая кислота; неселективные нестероидные противовоспалительные средства, ингибирующие активность циклоксигеназы-1; препараты золота	Необратимое ингибиование циклооксигеназы-1 => блок синтеза тромбоксана А2 и подавление агрегации тромбоцитов	[25]

Таблица составлена авторами. Перевод опубликован на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>
 The table is prepared by the authors. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>

- препаратов и их влиянии на целевые/нецелевые мишени;
- эндогенные метаболиты: данные по количеству веществ с молекулярной массой меньше 1000 Да, например катехоламины, аминокислот, глюкозы, лактата, пирувата и др., используются для оценки влияния препаратов на метаболические пути.

При изучении общетоксического действия в первую очередь обращают внимание на следующие гематологические показатели: количество

гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), гематокрит (HCT), тромбокрит (PCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC). Также необходим дифференциальный подсчет по видам лейкоцитов, так как при содержании общего количества этих клеток в пределах нормы изменения в лейкоцитарной формуле могут указывать, например, на снижение активности иммунной

системы, на протекание хронических процессов в организме [32]. Такие показатели, как средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, будут полезны для уточнения вида и причин развития анемии в случае ее диагностики у лабораторных животных в ходе ДКИ.

Референсные интервалы показателей клинического анализа крови различных видов животных представлены в ряде публикаций (табл. 3 «Референтные значения показателей общего анализа крови лабораторных животных (грызунов)» и табл. 4 «Референтные значения показателей общего анализа крови лабораторных животных (негрызунов)» опубликованы на сайте журнала⁶). При сравнении показателей клинического анализа крови между различными видами животных наибольшие отличия наблюдаются по количеству тромбоцитов и в соотношении различных типов лейкоцитов. Необходимо отметить, что тромбоциты мышей и крыс могут спонтанно активироваться и агрегироваться в ответ на раздражители, что приводит к образованию тромбоцитарных комков. Таким образом, подсчет тромбоцитов у крыс и мышей гематологическими анализаторами часто неточен из-за малого размера тромбоцитов грызунов [43]. Остальные показатели крови сопоставимы между собой независимо от пола животного. Более подробные описания различий и сходства форменных элементов крови у лабораторных грызунов и человека представлены в работах [33, 36, 43].

Интерпретация основных гематологических показателей в ДКИ имеет ряд особенностей.

- Дизайн большинства ДКИ предусматривает наличие интактной и (или) контрольной группы животных. Сопоставление изменений показателей клинического анализа крови, полученного для групп животных, получавших лекарственный препарат, проводят по отношению к группе интактных животных. Однако для корректной интерпретации данных важны не столько статистически значимые изменения показателей, сколько клинически значимые изменения, выходящие за пределы референтных значений. В этом случае полученные значения необходимо сравнивать с референтными интервалами для соответствующего вида животных.
- При проведении длительных экспериментов по хронической токсичности (6 мес. и более) необходимо сравнивать полученные

гематологические показатели при обследовании интактных (или контрольных) и подопытных животных с референтными интервалами с учетом возрастных норм выбранного вида животных.

- Изолированные статистически значимые изменения одного из показателей могут носить случайный (спонтанный) характер и не являться последствием воздействия лекарственных средств. Оценить клиническую значимость таких изменений возможно только при сопоставлении результатов всех исследований для данного животного (биохимического и гистологического).
- Необходимо учитывать, что существует естественное суточное изменение общего количества лейкоцитов, например, для крылоков самые низкие показатели наблюдаются во второй половине дня [43]. Поэтому необходимо при планировании эксперимента проводить забор крови у животных примерно в одно и то же время, так как обычно в ходе ДКИ проводят оценку состава крови не однократно, а в динамике, и осуществляют забор крови после последнего введения препарата и через определенный промежуток времени после его отмены (длительность исследования зависит от предполагаемой длительности приема препарата у человека).

Также важно учитывать преаналитические требования к работе с кровью (забор крови, подготовка к анализу). Их задача – обеспечить сохранность компонентов биологического материала, взятого для исследования, и минимизировать влияние различных факторов на результаты анализа.

Определяемые с помощью клинического анализа крови параметры и изучение особенностей морфологии клеток позволяют оценить значительное количество нежелательных явлений при действии ЛС, оказывающих непосредственное влияние на клетки крови и их предшественников. Однако при развитии гематотоксичности вследствие косвенного влияния лекарственного средства этих данных недостаточно и необходимо применение дополнительных маркеров с целью повышения прогностической ценности ДКИ и сопоставимости данных с КИ. Дополнительным маркером оценки гематотоксичности ЛС, которые могут быть использованы в ходе рутинных токсикологических исследований, посвящена вторая часть обзора.

⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормальное функционирование системы кроветворения представляет собой сбалансированную структуру, чувствительную к повреждениям. Фармацевтические препараты как вещества чужеродного происхождения могут вызывать нарушения в работе этой системы. К основным механизмам развития гематотоксичности, понимание которых значительно расширилось за последнее десятилетие, можно отнести следующие: 1) цитотокическое воздействие на гемопоэтические клетки-предшественники; 2) прямое повреждение зрелых клеток; 3) косвенное повреждение клеток крови и (или) костного мозга вследствие нежелательных иммунных реакций и изменения активности рецепторов клеточной поверхности; 4) изменение активности ферментных систем, необходимых для нормального функционирования клеток.

Для корректной интерпретации данных, полученных при оценке фармакологической безопасности лекарственных средств в ходе ДКИ, необходимо учитывать некоторые различия в строении органов кроветворения у человека и лабораторных животных. Основные отличия отмечены в распределении функций между костным мозгом и селезенкой, в сроках развития и инволюции тимуса. У человека во взрослом состоянии основным органом кроветворения является красный костный мозг, а селезенка

практически не участвует в этом процессе, тогда как у большинства животных сохраняется значительная роль селезенки в процессе кроветворения на протяжении всей жизни. Также необходимо отметить наличие различий в размерах и морфологии клеток, а также в соотношении типов клеток в различных тканях.

Обобщение данных по показателям клинического анализа крови восьми видов лабораторных животных: грызунов (мышь, крыса, хомяк, морская свинка) и негрызунов (кролик, макака, карликовая свинья, хорек) – показывает, что основные различия между ними характерны для количества тромбоцитов и соотношения различных типов лейкоцитов.

Клинический анализ крови, являющийся обязательным исследованием при изучении фармацевтической безопасности лекарственных средств, позволяет оценить множество проявлений гематотоксичности лекарственных средств, особенно тех, что напрямую действуют на клетки крови и их предшественников. Однако при косвенном влиянии лекарственного средства этих данных недостаточно и необходимо с целью повышения прогностической ценности ДКИ и сопоставимости данных с клиническими исследованиями применение дополнительных маркеров, которые будут рассмотрены во второй части обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):711–5. <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
- van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt M, Rewell S, O'Collins V, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000245. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000245>
- Hoffmann D, Adler M, Vaidya VS, Rached E, Mulrane L, Gallagher WM, et al. Performance of novel kidney biomarkers in preclinical toxicity studies. *Toxicol Sci.* 2010;116(1):8–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq029>
- Campion S, Aubrecht J, Boekelheide K, Brewster DW, Vaidya VS, Anderson L. The current status of biomarkers for predicting toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(11):1391–408. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.827170>
- Gwaltney-Brant S. Blood and bone marrow toxicity biomarkers. In: Gupta RC, ed. *Biomarkers in toxicology*. Academic Press; 2019. P. 361–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00021-X>
- Wallace MA, Kormos TM, Pleil JD. Blood-borne biomarkers and bioindicators for linking exposure to health effects in environmental health science. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2016;19(8):380–409. <https://doi.org/10.1080/109340.2016.1215772>
- Pleil JD. Categorizing biomarkers of the human exposome and developing metrics for assessing environmental sustainability. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2012;15(4):264–80. <https://doi.org/10.1080/1093404.2012.672148>
- Енгалычева ГН, Сюбаев РД. Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2025;13(1):31–43.
- Engalycheva GN, Syubaev RD. Relevant species selection for preclinical safety studies of medicines: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2025;13(1):31–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>
- Владимирская ЕБ. Нормальное кроветворение и его регуляция. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(2):109–19. Vladimirskaia EB. Normal hematopoiesis and its regulation. *Clinical Oncohematology.* 2015;8(2):109–19 (In Russ.). EDN: [TYMYAP](#)
- Tarrant JM. Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical safety assessment: considerations for their use. *Toxicol Sci.* 2010;117(1):4–16. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq134>
- Boehlen F, Clemetson KJ. Platelet chemokines and their receptors: What is their relevance to platelet storage and transfusion practice? *Transfus Med.* 2001;11(6):403–17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2001.00340.x>
- Terszowski G, Müller SM, Bleul CC, Blum C, Schirmbeck R, Reimann J, et al. Evidence for a functional second thymus in mice. *Science.* 2006;312(5771):284–7. <https://doi.org/10.1126/science.1123497>
- Miller J. Investigating a second thymus in mice. *Science.* 2006;312(5780):1597–8. <https://doi.org/10.1126/science.312.5780.1597c>
- Яглова НВ, Обернихин СС. Морфофункциональные изменения тимуса у потомства мышей в период полового созревания и у взрослых особей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности. *Иммунология.* 2013;34(1):15–9. Yaglova NV, Obernikhin SS. Morphofunctional changes in thymic offspring of mice in the period of puberty and in adults after single immunostimulatory

- effects of the parent organism in the early stages of pregnancy. *Immunology*. 2013;34(1):15–9 (In Russ.). EDN: [PVGHBJ](#)
15. Ярилин АА. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов. *Иммунология*. 2003;24(2):117. Yarilin AA. Age-matched changes in the thymus and T-lymphocytes. *Immunology*. 2003;24(2):117 (In Russ.). EDN: [OJOPVT](#)
 16. Вишневская ТЯ, Абрамова ЛЛ. Морффункциональные типы селезенки разных видов млекопитающих. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2015;(6):247–9. Vishnevskaya TYa, Abramova LL. Morphofunctional types of the spleen of different mammalian species. *Proceedings of the Orenburg State Agrarian University*. 2015;(6):247–9 (In Russ.). EDN: [VDOPBP](#)
 17. Дроздова ЛИ, Давыдова ЮА, Кундрюкова УИ. Морфология селезенки мышевидных грызунов в условно чистой экологической зоне Аграрный вестник Урала. 2008;(11):39. Drozdova LI, Davydova YA, Kundryukova UI. Morphology of the spleen of mice in the is conditional-pure ecological zone. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2008;(11):39 (In Russ.). EDN: [JXDUNL](#)
 18. Хасанов ББ, Султонова ДБ. Структурно-функциональные особенности становления селезенки в онтогенезе. *Достижения науки и образования*. 2022;(7):53–60. Khasanov BB, Sultonova DB. Structural and functional features of the formation of the spleen in ontogenesis. *Achievements of Science and Education*. 2022;(7):53–60 (In Russ.). EDN: [RVNQDY](#)
 19. Зайцев ВБ, Федоровская НС, Железнов ЛМ. Морфометрические особенности структуры селезенки человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(3):153–9. Zaitsev VB, Fedorovskaya NS, Zheleznov LM. Morphometric features of the human spleen structure. *Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(3):153–9 (In Russ.). EDN: [OSVBTN](#)
 20. Taniguchi I, Sakurada A, Murakami G, Suzuki D, Sato M, Kohama GI. Comparative histology of lymph nodes from aged animals and humans with special reference to the proportional areas of the nodal cortex and sinus. *Ann Anat*. 2004;186(4):337–47. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(04\)80053-0](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(04)80053-0)
 21. Аминова ГГ. Морфологическая характеристика защитных структур слизистой оболочки некоторых органов человека. *Морфология* 2013;43(2):58–63. Aminova GG. Morphological characteristic of the protective structures of the mucous membrane of some human organs. *Morphology*. 2013;43(2):58–63 (In Russ.). EDN: [PZIFRT](#)
 22. Brandtzaeg P. Immunobiology of the tonsils and adenoids. In: *Mucosal immunology*. Academic Press; 2015. P. 1985–2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415847-4.00103-8>
 23. Морозова ЕН. Морфологические особенности пейеровых бляшек тонкой кишки крыс после введения циклосфосфана. *GISAP. Biology, Veterinary Medicine and Agricultural Sciences*. 2013;(2):34–7. Morozova EN. Morphological features of Peyer's patches of the small intestine of rats after injection of cyclophosphamide. *GISAP. Biology, Veterinary Medicine and Agricultural Sciences*. 2013;(2):34–7 (In Russ.).
 24. Хасанов ББ. Современные представления о структурно-функциональных особенностях пейкеровых бляшек. *Достижения науки и образования*. 2022;(5):78–87. Khasanov BB. Modern ideas about the structural and functional features of Peyer's plaques. *Achievements of Science and Education*. 2022;(5):78–87 (In Russ.). EDN: [LAADCU](#)
 25. Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Лекарственная гематотоксичность. Безопасность и риски фармакотерапии. 2016;(3):28–35. Postnikov SS, Kostylova MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. Drug induced haematotoxicity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(3):28–35. (In Russ.). EDN: [WKNPVD](#)
 26. Маджраков Г, Попхристов П, ред. Лекарственная болезнь. София: Медицина и физкультура; 1973. Majrakov G, Popkhristov P, eds. *A medical disease*. Sofia: Medicine and Physical Education; 1973 (In Russ.).
 27. Остроумова ОД, Кочетков АИ, Павлеева ЕЕ, Кравченко ЕВ. Лекарственно-индцированные нейтропения и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(3):109–22. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Kravchenko EV. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):109–22 (In Russ.). EDN: [https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122](#)
 28. Soota K, Maliakkal B. Ribavirin induced hemolysis: a novel mechanism of action against chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16184–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16184>
 29. Gupta RC, ed. *Biomarkers in toxicology*. Academic Press; 2019.
 30. Остроумова ОД, Близнюк АИ, Кочетков АИ, Комарова АГ. Лекарственно-индцированная гемолитическая анемия. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):49–56. Ostroumova OD, Bliznyuk SA, Kochetkov AI, Komarova AG. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical Alphabet*. 2021;(1):49–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>
 31. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut*. 2005;54(7):1014–20. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.057893>
 32. Сорокина АВ, Алексеева СВ, Еремина НВ, Дурнев АД. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 1: гематологические исследования). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):197–206. Sorokina AV, Alekseeva SV, Eremina NV, Durnev AD. Summary of clinical laboratory studies performed during preclinical safety evaluation of medicinal products (Part I: Haematological studies). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):197–206 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-197-206>
 33. Lindstrom NM, Moore DM, Zimmerman K, Smith SA. Hematologic assessment in pet rats, mice, hamsters, and gerbils: blood sample collection and blood cell identification. *Clin Lab Med*. 2015;35(3):629–40. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.011>
 34. Кравченко ИН, Хохлова ОН, Кравченко НН, Пужалин АН, Дьяченко ИА, Мурашев АН. Гематологические показатели свободных от патогенной флоры крыс CD (Sprague Dawley) и мышей CD 1 в норме. *Биомедицина*. 2008;1(2):20–30. Kravchenko IN, Khokhlova ON, Kravchenko NN, Puzhalin AN, D'yachenko IA, Murashev AN. The hematological parameters of CD (Sprague Dawley) rats and CD 1 mice free of pathogenic flora are normal. *Biomedicine*. 2008;1(2):20–30 (In Russ.). EDN: [NTSTSH](#)
 35. Wozniak DM, Kirchoff N, Hansen-Kant K, Sogoba N, Safronetz D, Prescott J. Hematology and clinical chemistry reference ranges for laboratory-bred natal multimammate mice (*Mastomys natalensis*). *Viruses*. 2021;13(2):187. <https://doi.org/10.3390/v13020187>
 36. Мирошников МВ, Ковалева МА, Султанова КТ, Макарова МН. Вариабельность гематологических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: грызуны и кролики. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2024;(4):55–58. Miroshnikov MV, Kovaleva MA, Sultanova KT, Makarova MN. Variability of hematological blood parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 1: rodents and rabbits. *Laboratory Animals for Science*. 2024;(4):35–58 (In Russ.). EDN: [RGGENU](#)
 37. McKeon GP, Nagamine CM, Ruby NF, Luong RH. Hematologic, serologic, and histologic profile of aged Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50(3):308–16. PMID: 21640024
 38. Spittler AP, Afzali MF, Bork SB, Burton LH, Radakovich LB, Seebart CA, et al. Age- and sex-associated differences in hematology and biochemistry parameters of Dunkin Hartley guinea pigs (*Cavia porcellus*). *PLoS One*. 2021;16(7):e0253794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253794>
 39. Kitagaki M, Yamaguchi M, Nakamura M, Sakurada K, Suwa T, Sasa H. Age-related changes in haematology and serum chemistry of Weiser–Maples guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Lab Anim*. 2005;39(3):321–30. <https://doi.org/10.1258/0023677054307042>
 40. Zimmerman K, Moore DM, Smith SA. Hematological assessment in pet guinea pigs (*Cavia porcellus*): Blood sample collection and blood cell identification. *Vet Clin North Am Exot Anim*. 2015;18(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2014.09.002>

41. Fox JG, Otto GM, Whary MT, Anderson LC, Pritchett-Corning KR, eds. *Laboratory animal medicine*. Elsevier; 2015.
42. Leineweber C, Müller E, Marschang RE. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from routine diagnostic samples. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2018;46(6):393–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677403>
43. Siegel A, Walton RM. Hematology and biochemistry of small mammals. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents*. Saunders; 2020. P. 569–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48435-0.00039-3>
44. Özkan C, Kaya A, Akgü Y. Normal values of haematological and some biochemical parameters in serum and urine of New Zealand White rabbits. *World Rabbit Sci*. 2012;20(4):253–9. <https://doi.org/10.4995/wrs.2012.1229>
45. Miura N, Kawaguchi H, Nagasato T, Yamada T, Ito T, Izumi H, et al. Coagulation activity and white thrombus formation in the microminipig. *In Vivo*. 2013;27(3):557–61. PMID: 23606691
46. Kawaguchi H, Yamada T, Miura N, Takahashi Y, Yoshikawa T, Izumi H, et al. Reference values of hematological and biochemical parameters for the world smallest microminipigs. *J Vet Med Sci*. 2012;74(7):933–6. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0571>
47. Yeom SC, Cho SY, Park CG, Lee WJ. Analysis of reference interval and age-related changes in serum biochemistry and hematology in the specific pathogen free miniature pig. *Lab Anim Res*. 2012;28(4):245–53. <https://doi.org/10.5625/lar.2012.28.4.245>
48. Fudge AM. *Laboratory medicine: Avian and exotic pets*. Philadelphia: Saunders; 2000.
49. Park HK, Cho JW, Lee BS, Park H, Han JS, Yang MJ, et al. Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies. *Lab Anim Res*. 2016;32(2):79–86. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.79>
50. Zeng XC, Yang CM, Pan XY, Yao YS, Pan W, Zhou C, et al. Effects of fasting on hematologic and clinical chemical values in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Med Primatol*. 2011;40(1):21–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.2010.00444.x>
51. Andrade MC, Ribeiro CT, Silva VF, Molinaro EM, Gonçalves MA, Marques MA, et al. Biologic data of *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*, and *Saimiri sciureus* used for research at the Fiocruz primate center. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(6):581–9. PMID: 15558168
52. Koo BS, Lee DH, Kang P, Jeong KJ, Lee S, Kim K, et al. Reference values of hematological, biochemical parameters in young-adult cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*), and rhesus monkey (*Macaca mulatta*) anesthetized with ketamine hydrochloride. *Lab Anim Res*. 2019;35:7. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0006-0>
53. Wang H, Ni YY, Si W, Li YJ, Yan Y. Reference data of clinical chemistry, haematology and blood coagulation parameters in juvenile cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Vet Med*. 2012;57(5):233–8. <https://doi.org/10.17221/5953-vetmed>

Дополнительная информация. Таблицы 3, 4, перевод таблиц 1, 2 размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.М. Фаустова – сбор, систематизация и обобщение данных, написание текста и оформление рукописи; А.Е. Салопонова – сбор, систематизация и обобщение данных, участие в написании текста рукописи; М.В. Мирошников – сбор и систематизация данных литературы; М.Н. Макарова – идея публикации, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; В.Г. Макаров – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Additional information. Tables 3, 4 and tables 1, 2 translations are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-278-288-annex>

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Natalia M. Faustova collected, analysed and systematized literature data; drafted and designed the manuscript. Alina E. Saloponova collected, analysed and systematized literature data, drafted the manuscript. Michail V. Miroshnikov collected and systematised literature data. Marina N. Makarova conceived the study idea, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Valery G. Makarov critically revised the manuscript, approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фаустова Наталья Михайловна, канд. хим. наук / **Natalia M. Faustova**, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>

Салопонова Алина Ериковна / **Alina E. Saloponova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3738-3442>

Мирошников Михаил Владимирович, канд. мед. наук / **Michail V. Miroshnikov**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / **Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор / **Valeriy G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 27.02.2024

После доработки 10.04.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 27 February 2025

Revised 10 April 2025

Accepted 16 April 2025