

УДК: 636:616.36:612.357

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.83

## ОСОБЕННОСТИ КЛИРЕНСА ЭКЗОГЕННОГО СОРБИТОЛА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Андреева Н.Л.\* – д-р биол. наук, проф. каф. фармакологии и токсикологии;  
Понамарев В.С. – канд. ветеринар. наук, ст. преп. каф. фармакологии и токсикологии  
(ORCID 0000-0002-6852-3110).

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет  
ветеринарной медицины»

\*farm07@mail.ru

**Ключевые слова:** Ключевые слова: клиренс-тест, сорбитол, фармакокинетика, элиминация сорбитола.

**Keywords:** clearance test, sorbitol, pharmacokinetics, elimination of sorbitol.

**Благодарности:** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00005, <https://rscf.ru/project/24-26-00005>

Поступила: 15.12.2023

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



### РЕФЕРАТ

Клиренс играет важную роль в определении функциональной активности органов и систем, которые принимают непосредственное участие в метаболизации и удалении различных экзогенных веществ. Он также является важным показателем для оценки зависимости концентрации ксенобиотиков в биологических жидкостях на различных временных промежутках от их изначальной дозировки, что позволяет использовать эти параметры для диагностических целей. Однако, методы определения клиренса напрямую зависят от характеристик элиминации вещества. Цель настоящего исследования – провести экспериментальное исследование, направленное на установление клиренса экзогенного сорбитола у лабораторных животных с отсутствием патологий гепатобилиарной и выделительной систем. Проанализировав полученные данные, мы сделали вывод о стабильных показателях клиренса при энтеральном введении сорбитола у клинически здоровых животных, так как с каждым пройденным временным интервалом концентрация сорбитола снижалась на определенную величину. Показатель клиренса характеризовался положительными значениями, что говорит о том, что экзогенный сорбитол не имеет тенденции к удержанию в биологических жидкостях. Результаты исследования показали стабильные и сопоставимые межиндивидуальные показатели клиренса, что свидетельствует о линейности процесса элиминации сорбитола в отсутствие патологий. Положительной особенностью такого понижения является его предсказуемость и возможность использования этой информации в клинических целях. Однако, следует отметить, что линейное понижение концентрации экзогенной субстанции может быть нарушено при наличии патологических состояний. Дальнейшим направлением исследований будет являться изучение фармакокинетических параметров (в частности, клиренса) сорбитола при различных патологиях гепатобилиарной системы, что позволит оценить возможность применения данных тестов при диагностике гепатобилиарных патологий.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Клиренс является важным показателем функциональной активности органов и их систем, непосредственно участвующих в биотрансформации и элиминации экзогенных веществ [1]. Он также служит важным критерием для определения влияния дозировки ксенобиотиков на их содержание в биологических жидкостях в различные временные интервалы, что позволяет использовать данные параметры с диагностической целью. Однако способы определения клиренса напрямую зависят от характера элиминации вещества [2].

Так, в случае «стандартной» элиминации, когда выведение экзогенной субстанции при энтеральных введениях производится, преимущественно, экскреторной системой, показатели клиренса наиболее значительно коррелируют с таким параметром, как период полувыведения, поскольку он отражает скорость, с которой экзогенное вещество выводится из организма. Соответственно, клиренс определяет скорость удаления данной субстанции и часто прямо пропорционален периоду полувыведения – чем выше клиренс, тем короче период полувыведения [3-5].

Ещё одним значительным критерием является объём распределения, который указывает на меру, с которой ксенобиотик распределяется внутри организма. Влияние объёма распределения на клиренс и период полувыведения объясняется принципом «объем-скорость»: если объём распределения высок, то экзогенное вещество более распределено в тканях организма и менее доступно для удаления, что может привести к увеличению периода полувыведения и снижению клиренса [6].

Все вышеперечисленные параметры – клиренс, период полувыведения и объём распределения – взаимосвязаны и могут быть использованы для создания и реализации диагностических клиренс-методов оценки, позволяющих определять функциональное состояние связанных систем органов (в частности, гепатобилиарной)

[7,8].

Цель настоящего исследования - провести экспериментальное исследование, направленное на установление почечного клиренса экзогенного сорбитола у лабораторных животных с отсутствием патологий гепатобилиарной и выделительной систем.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводились в виварии кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ.

Исследования были проведены в соответствии принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, правилами надлежащей лабораторной и клинической (GLP и GCP) практики, а также требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях [9,10]. Дизайн исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Для выполнения данного исследования использовали нелинейных лабораторных крыс – 10 самцов и 10 самок. Средняя живая масса крыс составляла около 200 г с погрешностью 5%, а возраст исследуемых особей составлял 3-4 месяца. Условия кормления и содержания подопытных животных были организованы в соответствии с методическими рекомендациями [11,12]. После оценки классических клинико-биохимических параметров [13,14], нами был сделан вывод о том, что подопытные животные являются клинически здоровыми.

В связи со стандартной моделью элиминации сорбитола, для вычисления клиренса было использовано стационарное дифференциальное уравнение:

$$K = \frac{C_U * Q}{C_B}, \text{ где:}$$

K – клиренс (мл/ч/кг);  
C<sub>U</sub> - концентрация в моче за сутки (ммоль/л);

Q – объём мочи в сутки (мл/24 ч);

C<sub>B</sub> - постоянная концентрация в плазме за время эксперимента (ммоль/л) [15].

Так как, исходя из характера эксперимента, невозможно установить соответствие между количеством сорбитола в моче за сутки и уровнями за тот же период в плазме крови, [16], вместо постоянной концентрации нами использовалась формула расчёта равновесной (стационарной концентрации) по формуле:

Где:

$$C_{SS} = \frac{1.44 * F * D * T_{1/2}}{V_d * t}$$

C<sub>SS</sub>- равновесная (стационарная) концентрация (ммоль/л);

F- биодоступность (%);

D – доза (мг/кг);

T<sub>1/2</sub> – период полувыведения (ч);

V<sub>d</sub> – объём распределения (м<sup>3</sup>);

t – интервал между введениями (в связи с однократностью введения был принят за 1) [15].

Расчётные параметры для сорбитола были взяты из данных других исследователей [16-20], параметры C<sub>u</sub> и K были выявлены в ходе данного эксперимента.

Из подопытных животных были сформированы опытная и контрольная группы (по 5 самок и 5 самцов в каждой), подопытной внутривенно вводился раствор сорбитола пищевого из расчёта 100 мг/кг в пересчёте на чистый D-глюцитол, так как данная дозировка считается наиболее применяемой с целью определения сорбитола в биожидкостях после энтерального введения [16]. Контрольной группе вводился эквивалентный объём воды для инъекций.

Уровень сорбитола определялся методом Коркорана и Пейджа с модификацией [21,22], с использованием спектрофотометра УФ-1100 («Shanghai Mapada Instruments Co., Ltd.», Китай) спустя 24 часа после введения в моче лабораторных животных посредством помещения в инди-

видуальные, покрытые полимерной пленкой [23].

Расчёт достоверности разницы (p) по критерию Стьюдента не проводился в связи с поисковым характером исследования и отсутствием групп сравнения.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Эндогенная концентрация сорбитола у здоровых животных лежит ниже границы чувствительности используемого метода, по этой причине числовые значения для контрольной группы отсутствуют. Данные по концентрации экзогенного сорбитола (дозировка - 100 мг/кг) в моче за сутки, а также клиренс, рассчитанный для каждой особи представлены на рисунках 1,2.

Проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод, что энтеральное введение сорбитола у клинически здоровых животных имеет стабильные показатели клиренса, с каждым прошедшим временным интервалом концентрация сорбитола снижается на определенную величину. Показатель клиренса характеризовался положительными значениями, следовательно, экзогенный сорбитол не имеет тенденции к удержанию в биологических жидкостях.

По результатам исследования нами фиксировались стабильные и соизмеримые межиндивидуальные показатели клиренса, что свидетельствует о линейности процесса элиминации сорбитола в отсутствии патологий, что доказывается расположением значений на графике в одной из условных геометрических четвертей.

Также близкие межиндивидуальные значения клиренса сорбитола при энтеральном введении косвенно свидетельствуют об экскреции, преимущественно, путём гломерулярной фильтрации, следовательно, в контексте оценки состояния гепатобилиарной системы, данный показатель следует считать неоднозначным, так как при данном способе элиминации наибольшее влияние на показатели клиренса будет оказывать состояние выделительной системы животного (в частности, системы канальцев нефронов), а не его гепатобилиарная биотрансформация.

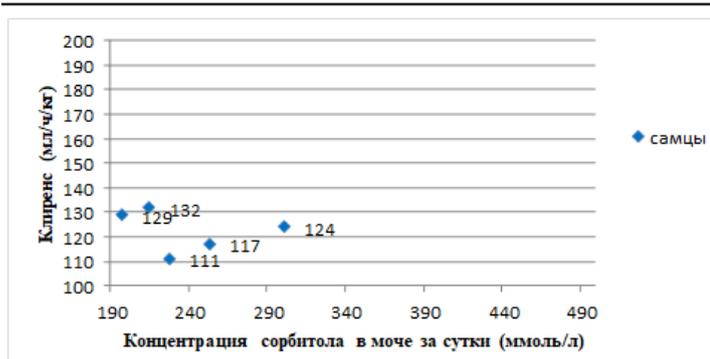


Рисунок 1 – Концентрации сорбитола в моче (в ммоль/л), а также клиренс сорбитола (в мл/ч/кг) у подопытной группы животных (самцы, дозировка – 100 мг/кг).



Рисунок 2 – Концентрации сорбитола в моче (в ммоль/л), а также клиренс сорбитола (в мл/ч/кг) у подопытной группы животных (самки, дозировка – 100 мг/кг).

## ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что при энтеральном введении клиренс сорбитола является стабильным показателем у клинически здоровых животных, для которого характерен фармакокинетический линейный спад концентрации, т.е. каждый пройденный интервал времени сопровождается снижением концентрации субстанции на определенную величину. Положительной особенностью такого понижения является его предсказуемость и возможность использования этой информации в клинических целях.

Однако, следует отметить, что линейное понижение концентрации экзогенной субстанции может быть нарушено при наличии патологических состояний. Дальнейшим направлением исследований будет являться изучение фармакокинетических параметров (в частности, клиренса) сорбитола при различных патологиях гепатобилиарной системы, что позволит

оценить возможность применения данных тестов при диагностике гепатобилиарных патологий.

## FEATURES OF EXOGENEOUS SORBITOL CLEARANCE IN LABORATORY ANIMALS

Andreeva N.L.\* – d. biol. Sc., prof. department pharmacology and toxicology, Ponamarev V.S. – senior lecturer., Ph.D. of Veterinary Science (ORCID 0000-0002-6852-3110).

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State University of Veterinary Medicine"

\*farm07@mail.ru

**Acknowledgments:** The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 24-26-00005, <https://rscf.ru/project/24-26-00005>.

## ABSTRACT

Clearance plays an important role in determining the functional activity of organs and systems that are directly involved in the metabolization and removal of various exogenous substances. It is also an important indicator for measuring the effect of xenobiotic dosage on their concentration in biological fluids over various time periods, which allows the use of these parameters for diagnostic purposes. However, methods for determining clearance are directly dependent on the removal characteristics of the substance. The purpose of this study is to conduct an experimental study aimed at establishing the clearance of exogenous sorbitol in laboratory animals with the absence of pathologies of the hepatobiliary and excretory systems. Having analyzed the data obtained, we concluded that clearance rates were stable after enteral administration of sorbitol in clinically healthy animals, i.e. with each time interval passed, the concentration of sorbitol decreases by a certain value. The clearance indicator was characterized by positive values, which indicates that exogenous sorbitol is not retained in biological fluids. The results of the study showed stable and comparable interindividual clearance rates, which indicates the linearity of the process of sorbitol elimination in the absence of pathologies. A positive feature of this reduction is its predictability and the possibility of using this information for clinical purposes. However, it should be noted that the linear decrease in the concentration of an exogenous substance may be disrupted in some cases, for example, in the presence of pathological conditions; therefore, a further direction of research will be to study changes in the pharmacokinetic parameters (in particular, clearance) of sorbitol in various pathologies of the hepatobiliary system.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зырянов, С. К. Фармакокинетика лекарственных средств / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова, М. Б. Кубаева. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2022. – 134 с. – ISBN 978-5-209-10837-5.

2. Craigmill, A. L. Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs / A. L. Craigmill, S. F. Sundlof, J. E. Riviere // Handbook of Comparative Pharmacokinetics and Residues of Veterinary Therapeutic Drugs, 2018. – P. 1-665. – DOI 10.1201/9781351072472.

3. Pharmacokinetics / S. C. Turfus, R. Delgoda, D. Picking, B. J. Gurley // Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy, 2016. – P. 495-512. – DOI 10.1016/B978-0-12-802104-0.00025-1.

4. O'Connor, C. Pharmacokinetics of Systemic Drug Delivery / C. O'Connor, N. Ramnath, M. Campbell // Nervous System Drug Delivery: Principles and Practice, 2019. – P. 39-56. – DOI 10.1016/B978-0-12-813997-4.00003-7.

5. Da Silva, A. Role of pharmacokinetics: Pharmacodynamics in biosimilar assessment / A. Da Silva, D. Renard // Pharmacokinetics in Drug Development: Problems and Challenges in Oncology, Volume 4, 2016. – P. 175-188. – DOI 10.1007/978-3-319-39053-6\_9.

6. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике / Т. А. Гуськова, А. Л. Хохлов, Б. К. Романов [и др.]. – Москва-Ярославль: Общество с ограниченной ответственностью "Аверс Плюс", 2018. – 275 с. – ISBN 978-5-9527-0351-3.

7. Клиренс-тесты как метод диагностики патологий гепатобилиарной системы у животных / В. С. Понамарев, О. С. Попова, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2023. – Т. 24, № 6. – С. 924-938. – DOI 10.30766/2072-9081.2023.24.6.924-938.

8. Обзор современных методов диагностики заболеваний гепатобилиарной системы / О. С. Попова, В. С. Понамарев, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 113-122. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.1.113.

9. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Доступно по: <https://rm.coe.int/168007aba8>. Ссылка активна на 14 января 2023 г.

10. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Доступно по: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Ссылка активна на 14 января 2023 г.
11. Медведев, А. П. Основы анатомии, физиологии, содержания и использования лабораторных животных / А. П. Медведев, А. А. Вербицкий. - Витебск: Учреждение образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины", 2016. - 204 с. - ISBN: 978-985-512-930-2
12. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10.07.02-09 (утв. Министерством сельского хозяйства РФ 1 декабря 2009 г.)
13. Биохимия печени и лабораторная оценка ее физиолого-биохимического состояния: учебно-методическое пособие / О. С. Белоновская, А. А. Лисицына, Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта. - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2014. - 116 с.
14. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных: учеб. пособие / М.О. Гомзикова, А.Г. Маланьева, З.Ю. Сираева – Казань: ИД «МедДоК», 2021. – 124 с.
15. Сергиенко, В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В. И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И. Б. Бондарева. – Москва: Издательство РАМН, 2003. – 208 с. – ISBN 5-7901-0031-7.
16. Zeeh J, Lange H, Bosch J, et al. Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow. *Gastroenterology*. 1988;95(3):749-759. doi:10.1016/s0016-5085(88)80024-6
17. van der Hoven B., van Pelt H., Swart E.L., et al. Noninvasive functional liver blood flow measurement: comparison between bolus dose and steady-state clearance of sorbitol in a small-rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(2): G177-G181. doi:10.1152/ajpgi.90688.2008
18. Dash, R. P., Srinivas, N. R., & Babu, R. J. (2019). Use of sorbitol as pharmaceutical excipient in the present-day formulations - issues and challenges for drug absorption and bioavailability. *Drug development and industrial pharmacy*, 45(9), 1421–1429. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1640722>
19. Adkison K, Wolstenholme A, Lou Y, et al. Effect of Sorbitol on the Pharmacokinetic Profile of Lamivudine Oral Solution in Adults: An Open-Label, Randomized Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):402-408. doi:10.1002/cpt.943
20. Villalobos-García D., Ayhllon-Osorio C.A., Hernández-Muñoz R. The fructose-dependent acceleration of ethanol metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021; 188:114498. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114498
21. West C. D., Rapoport S. Modification of Colorimetric Method for determination of Mannitol and Sorbitol in Plasma and Urine. *Experimental Biology and Medicine*. 1949;70(1):141-142. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-70-16853>
22. Corcoran A. C., Page I. H. A method for the determination of mannitol in plasma and urine. *Journal of Biological Chemistry*. 1947;5(1):130.
23. Трофимец, Е. И. Получение образцов мочи у лабораторных животных (обзор) / Е. И. Трофимец, А. Е. Кательникова, К. Л. Крышень // *Лабораторные животные для научных исследований*. – 2021. – № 1. – С. 30-47. – DOI 10.29296/2618723X-2021-01-04.

## REFERENCES

1. Zyryanov, S.K. Pharmacokinetics of drugs / S.K. Zyryanov, O.I. Butranova, M.B. Kubaeva. – Moscow: Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 2022. – 134 p. – ISBN 978-5-209-10837-5.
2. Craigmill, A. L. Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs / A. L. Craigmill, S. F. Sundlof, J. E. Riviere // *Handbook of Comparative Pharmacokinetics and Residues of*

- Veterinary Therapeutic Drugs, 2018. – P. 1-665. – DOI 10.1201/9781351072472.
3. Pharmacokinetics / S. C. Turfus, R. Delgoda, D. Picking, B. J. Gurley // Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy, 2016. – P. 495-512. – DOI 10.1016/B978-0-12-802104-0.00025-1.
4. O'connor, C. Pharmacokinetics of Systemic Drug Delivery / C. O'connor, N. Ramanath, M. Campbell // Nervous Systemic Drug Delivery: Principles and Practice, 2019. – P. 39-56. – DOI 10.1016/B978-0-12-813997-4.00003-7.
5. Da Silva, A. Role of pharmacokinetics: Pharmacodynamics in biosimilar assessment / A. Da Silva, D. Renard // Pharmacokinetics in Drug Development: Problems and Challenges in Oncology, Volume 4, 2016. – P. 175-188. – DOI 10.1007/978-3-319-39053-6\_9.
6. Drug safety: from preclinic to clinic / T. A. Guskova, A. L. Khokhlov, B. K. Romanov [etc.]. – Moscow-Yaroslavl: Limited Liability Company "Avers Plus", 2018. – 275 p. – ISBN 978-5-9527-0351-3.
7. Clearance tests as a method for diagnosing pathologies of the hepatobiliary system in animals / V. S. Ponamarev, O. S. Popova, A. V. Kostrova, L. A. Agafonova // Agricultural Science of the Euro-North-East. – 2023. – T. 24, No. 6. – P. 924-938. – DOI 10.30766/2072-9081.2023.24.6.924-938.
8. Review of modern methods for diagnosing diseases of the hepatobiliary system / O. S. Popova, V. S. Ponamarev, A. V. Kostrova, L. A. Agafonova // International Bulletin of Veterinary Medicine. – 2023. – No. 1. – P. 113-122. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.1.113.
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18 March 1986). Available at: <https://rm.coe.int/168007a6a8>. Link active 14 January 2023.
10. 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. Available from: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Link active as of January 14, 2023
11. Medvedev, A. P. Fundamentals of anatomy, physiology, maintenance and use of laboratory animals / A. P. Medvedev, A. A. Verbitsky. - Vitebsk: Educational Institution "Vitebsk Order of the Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine", 2016. - 204 p. -. ISBN: 978-985-512-930-2
12. Guidelines for keeping laboratory animals in vivariums of research institutes and educational institutions RD-APK 3.10.07.02-09 (approved by the Ministry of Agriculture of the Russian Federation on December 1, 2009)
13. Biochemistry of the liver and laboratory assessment of its physiological and biochemical state: educational manual / O. S. Belonovskaya, A. A. Lisitsyna, L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2014. - 116 p.
14. Fundamentals of biomedical research on laboratory animals: textbook. allowance / M.O. Gomzikova, A.G. Malaneva, Z.Yu. Siraeva - Kazan: Publishing House "MeDDoK", 2021. - 124 p.
15. Sergienko, V. I. Applied pharmacokinetics: basic principles and clinical application / V. I. Sergienko, R. Jelliffe, I. B. Bondareva. – Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences, 2003. – 208 p. – ISBN 5-7901-0031-7.
16. Zeeh J, Lange H, Bosch J, et al. Steady-state extrarenal sorbitol clearance as a measure of hepatic plasma flow. Gastroenterology. 1988;95(3):749-759. doi:10.1016/s0016-5085(88)80024-6
17. van der Hoven B., van Pelt H., Swart E. L., et al. Noninvasive functional liver blood flow measurement: comparison between bolus dose and steady-state clearance of sorbitol in a small-rodent model. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(2):G177-G181. doi:10.1152/ajpgi.90688.2008
18. Dash, R. P., Srinivas, N. R., & Babu, R. J. (2019). Use of sorbitol as a pharmaceutical excipient in the present-day formulations - issues and challenges for drug absorption and bioavailability. Drug development and industrial pharmacy, 45(9), 1421–1429.

- <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1640722>
19. Adkison K, Wolstenholme A, Lou Y, et al. Effect of Sorbitol on the Pharmacokinetic Profile of Lamivudine Oral Solution in Adults: An Open-Label, Randomized Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(3):402-408. doi:10.1002/cpt.943
20. Villalobos-García D., Ayhllon-Osorio C.A., Hernández-Muñoz R. The fructose-dependent acceleration of ethanol metabolism. *Biochem Pharmacol.* 2021; 188:114498. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114498
21. West C. D., Rapoport S. Modification of Colorimetric Method for determination of Mannitol and Sorbitol in Plasma and Urine. *Experimental Biology and Medicine.* 1949;70(1):141-142. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-70-16853>
22. Corcoran A. C., Page I. H. A method for the determination of mannitol in plasma and urine. *Journal of Biological Chemistry.* 1947;5(1):130.
23. Trofimets, E. I. Obtaining urine samples from laboratory animals (review) / E. I. Trofimets, A. E. Katelnikova, K. L. Kryshen // *Laboratory animals for scientific research.* – 2021. – No. 1. – P. 30-47. – DOI 10.29296/2618723X-2021-01-04.