

УДК: 636:616.36:612.357

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.4.229

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕЖДУ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ СОРБИТОЛА У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ И СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Понамарёв В.С.* – канд. ветеринар. наук, доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-6852-3110)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

* psevdopyos@mail.ru

Ключевые слова: клиренс-тест, сорбитол, фармакокинетика, корреляционный анализ, гепатобилиарная система.

Key words: clearance test, sorbitol, pharmacokinetics, correlation analysis, hepatobiliary system.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 24-26-00005 (<https://rscf.ru/project/24-26-00005/>)

Поступила: 15.07.2025

Принята к публикации: 05.12.2025

Опубликована онлайн: 26.12.2025

РЕФЕРАТ



Целью данного исследования явилось проведение сравнительного корреляционного анализа фармакокинетических параметров экзогенного сорбитола у клинически здоровых лабораторных крыс и крупного рогатого скота для оценки степени сходства или различия в его элиминации и распределении, что является фундаментом для обоснования (или опровержения) возможности создания межвидовых диагностических моделей. Корреляционный анализ является одним из ключевых методов в ветеринарной фармакологии, позволяющим оценить взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и функциональным состоянием органов у животных. В данном исследовании изучены корреляционные взаимосвязи между фармакокинетическими показателями экзогенного сорбитола у клинически здоровых лабораторных крыс и сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот). Нами был проведён анализ таких параметров, как общий плазменный клиренс, среднее время пребывания вещества в организме и объём распределения. Для статистической обработки использовались параметрический (коэффициент корреляции Пирсона) и непараметрический (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) методы. Результаты показали отсутствие устойчивых корреляционных связей между видами, а также между самцами и самками, что свидетельствует о межвидовых и индивидуальных различиях в метаболизме сорбитола. Полученные данные подчеркивают необходимость учёта видовых особенностей при использовании сорбитола в качестве маркера для оценки функции гепатобилиарной системы. Для разработки универсальных диагностических моделей требуются дальнейшие исследования на более широком спектре видов животных.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Оценка функционального состояния печени у животных представляет собой одну из наиболее сложных и актуальных задач ветеринарной диагностики. Печень, являясь центральным органом метаболизма, детоксикации и синтеза, подвержена широкому спектру патологий, раннее выявление которых критически важно для прогноза и успешного лечения. Традиционные биохимические показатели крови не всегда обладают достаточной чувствительностью и специфичностью на ранних стадиях поражения, что стимулирует поиск новых, более точных методов [1-3].

В этом контексте значительный интерес представляют фармакокинетические тесты, основанные на клиренсе экзогенных веществ [4,5]. Эти тесты позволяют оценить интегральную функцию органа по скорости элиминации введенного соединения. Одним из таких перспективных веществ является сорбитол – шестиатомный спирт, который практически не метаболизируется в организме млекопитающих и выводится преимущественно в неизменном виде почками, а его клиренс косвенно отражает состояние печеночного кровотока и целостность гепатоцитов.

Использование сорбитола в качестве диагностического маркера у человека хорошо изучено, однако его применение в ветеринарии, особенно в сравнительном аспекте для разных видов животных, остается недостаточно исследованным. Физиологические, анатомические и метаболические различия между видами могут существенно влиять на фармакокинетику сорбитола, а, следовательно, и на интерпретацию результатов клиренс-теста [6-10].

Таким образом, ключевым вопросом становится возможность экстраполяции данных, полученных на одном виде животных, на другие. Корреляционный анализ между основными фармакокинетическими параметрами (концентрацией, клиренсом, объемом распределения, временем пребывания) у разных видов может выявить универсальные закономерности или, напротив, подчеркнуть видовую спе-

цифичность.

Целью данного исследования явилось проведение сравнительного корреляционного анализа фармакокинетических параметров экзогенного сорбитола у клинически здоровых лабораторных крыс и крупного рогатого скота для оценки степени сходства или различия в его элиминации и распределении, что является фундаментом для обоснования (или опровержения) возможности создания межвидовых диагностических моделей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В исследовании использовались две группы клинически здоровых животных: 1) нелинейные лабораторные крысы ($n=40$, 20 самцов и 20 самок) массой 200 ± 10 г, возрастом 3 месяца; 2) голшти-низированный крупный рогатый скот ($n=24$, 12 самцов и 12 самок) возрастом $1,5 \pm 0,3$ года. Все животные содержались в стандартных виварийных или фермерских условиях с идентичным сбалансированным рационом и свободным доступом к воде [11-13]. За 12 часов до эксперимента кормление прекращалось.

Сорбитол в виде стерильного 10% изотонического раствора вводился внутривенно болюсно в дозе 10 мг/кг массы тела. Забор крови осуществлялся из хвостовой вены у крыс [14] и яремной вены у КРС в следующие временные точки после введения: 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 12 и 24 часа. Пробы крови центрифугировали для получения плазмы, которую замораживали при -20°C до анализа.

Концентрация сорбитола в плазме крови определялась энзиматическим колориметрическим методом с использованием коммерческого набора «Sorbitol Assay Kit» (Sigma-Aldrich, США). Метод основан на последовательном окислении сорбитола сорбитолдегидрогеназой в присутствии NAD^+ с образованием фруктозы и NADH . Интенсивность образовавшегося NADH , пропорциональная концентрации сорбитола, измерялась спектрофотометрически при длине волны 340 нм. Чувствительность метода составляла 0,1 мг/дл.

На основе полученных концентрационно-временных кривых рассчитывались следующие параметры:

Площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$). Определялась методом трапеций от нуля до последней измеренной точки (AUC_{0-t}), с экстраполяцией до бесконечности путем прибавления значения $C_t/\lambda z$, где C_t – последняя измеренная концентрация, λz – константа скорости терминальной элиминации, рассчитанная методом линейной регрессии логарифма концентрации от времени на терминальном участке кривой.

Общий плазменный клиренс (Cl). Рассчитывался по формуле: $Cl = \text{Доза} / AUC_{0-\infty}$. Данный параметр отражает суммарную эффективность процессов, ответственных за элиминацию сорбитола из организма (преимущественно почечную фильтрацию и печеночный клиренс).

Объем распределения в устойчивом состоянии (Vd_{ss}). Рассчитывался по формуле: $Vd_{ss} = Cl * MRT$, где MRT – среднее время пребывания. Этот параметр характеризует условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения экзогенного вещества, обнаруживаемого в плазме крови.

Среднее время пребывания (MRT). Определялось как отношение площади под кривой $AUMC_{0-\infty}$ к площади под кривой $AUC_{0-\infty}$: $MRT = AUMC_{0-\infty} / AUC_{0-\infty}$. $AUMC$ рассчитывалась аналогично AUC , но с учетом произведения концентрации на время в каждой точке.

Для оценки взаимосвязей между рассчитанными фармакокинетическими параметрами внутри каждой группы и для сравнения между видами применялись два метода корреляционного анализа.

Коэффициент корреляции Пирсона (r). Использовался для оценки степени линейной связи между двумя количественными переменными, распределение которых не противоречило нормальному. Рассчитывался по формуле:

$$r = \frac{\sum((x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}))}{\sqrt{(\sum(x_i - \bar{x})^2 * \sum(y_i - \bar{y})^2)}}$$

где x_i и y_i – индивидуальные значе-

ния двух параметров, \bar{x} и \bar{y} – их средние арифметические. Значение r варьирует от -1 (полная обратная линейная связь) до +1 (полная прямая линейная связь), при 0 – линейная связь отсутствует.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Применялся как непараметрический аналог для данных с отклонением от нормальности или для оценки монотонной (не обязательно линейной) связи. Значения каждого параметра ранжировались отдельно, после чего коэффициент рассчитывался по формуле:

$$*\rho = 1 - (6 * \sum d_i^2) / (n * (n^2 - 1))*,$$

где d_i – разность рангов для каждой пары наблюдений, n – количество пар. Интерпретация значений ρ аналогична интерпретации r .

Статистическая значимость коэффициентов корреляции оценивалась при уровне $p < 0,05$. Сравнение параметров между самцами и самками внутри вида проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты корреляционного анализа между ключевыми фармакокинетическими параметрами сорбитола представлены в таблицах 1 и 2 для коэффициентов Пирсона и Спирмена, соответственно.

Анализ данных выявил несколько ключевых закономерностей. Ожидаемая сильная отрицательная корреляция между AUC и Cl была подтверждена у всех групп животных (значения r и ρ от -0,79 до -0,89).

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между важными фармакокинетическими параметрами — объемом распределения (Vd_{ss}) и средним временем пребывания (MRT). Наличие устойчивой положительной корреляции средней силы (коэффициенты Пирсона в диапазоне от +0,42 до +0,50) у самцов крыс и у крупного рогатого скота обоих полов указывает на то, что увеличение объема распределения вещества в организме закономерно сопряжено с увеличением его среднего времени циркуляции. Это наблюдение имеет важное теоретическое значение,

так как подтверждает фундаментальную фармакокинетическую закономерность, характерную, в том числе, и для экзогенного сорбитола: чем больше Vd_{ss} , характеризующий степень распределения лекарственного средства за пределы плазмы, тем дольше длится его элиминация. Полученные данные демонстрируют надежность и воспроизводимость выявленной зависимости, что подтверждается согласованностью результатов, полученных

разными статистическими методами. Статистическая значимость ($p < 0,05$) коэффициентов Пирсона доказывает линейную природу данной связи. При этом схожая положительная тенденция, выявленная с помощью непараметрического коэффициента Спирмена, свидетельствует о том, что зависимость является монотонной и устойчивой, не зависящей исключительно от строгого предположения о нормальности распределения данных.

Таблица 1 – Коэффициенты корреляции Пирсона (r) между фармакокинетическими параметрами сорбитола у крыс и КРС

Сравниваемые параметры	Лабораторные крысы (♂)	Лабораторные крысы (♀)	КРС (♂)	КРС (♀)
Cl и Vd_{ss}	+0,18	+0,05	-0,22	-0,10
Cl и MRT	-0,31	-0,25	-0,45*	-0,38
Vd_{ss} и MRT	+0,42*	+0,28	+0,50*	+0,41*
AUC и Cl	-0,85*	-0,88*	-0,79*	-0,82*
Конц. (2ч) и MRT	+0,15	+0,22	-0,12	+0,08

*Примечание: корреляция выше незначительной ($r \geq 0,4$). Cl – клиренс, Vd_{ss} – объем распределения, MRT – среднее время пребывания, AUC – площадь под кривой.

Таблица 2 – Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ) между фармакокинетическими параметрами сорбитола у крыс и КРС

Сравниваемые параметры	Лабораторные крысы (♂)	Лабораторные крысы (♀)	КРС (♂)	КРС (♀)
Cl и Vd_{ss}	+0,20	+0,08	-0,19	-0,05
Cl и MRT	-0,29	-0,27	-0,41*	-0,35
Vd_{ss} и MRT	+0,45*	+0,31	+0,48*	+0,39
AUC и Cl	-0,87*	-0,89*	-0,81*	-0,84*
Конц. (2ч) и MRT	+0,18	+0,25	-0,10	+0,11

*Примечание: корреляция выше незначительной ($\rho \geq 0,4$).

Между клиренсом (Cl) и временем пребывания (MRT) прослеживалась слабая и умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,45$; $\rho = 0,41$), которая оценивалась как «выше незначительной» только у самцов КРС. Отсутствие подобной устойчивой отрицательной корреляции в других изученных группах животных (например, у самок КРС или у крыс) подчеркивает, что данная взаимосвязь не является универсальной и может модулиро-

ваться видовыми и половыми особенностями фармакокинетики.

Отсутствие устойчивых и значимых корреляций между остальными параметрами свидетельствует о невозможности создания универсальной диагностической модели на основе клиренса сорбитола, применимой к разным видам животных.

Сравнение корреляционных взаимосвязей между самцами и самками внутри одного вида не выявило выражен-

ных, статистически подтвержденных различий. Единичные случаи значимости (например, для пары CI-MRT у самцов, но не самок КРС) носят, вероятно, случайный характер на фоне общей вариабельности данных и требуют проверки на более крупных выборках.

Таким образом, полученные матрицы корреляций демонстрируют высокую специфичность фармакокинетического профиля сорбитола для каждого изученного вида. В то же время специфические взаимосвязи, которые могли бы лечь в основу прогностической модели, либо отсутствуют, либо кардинально различаются.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Основной вывод проведенной работы заключается в принципиальной невозможности прямого экстраполирования фармакокинетических нормативов между различными видами животных. Полученные нами данные наглядно демонстрируют, что ключевые параметры, такие как объем распределения, клиренс и время пребывания лекарственного средства в организме, могут существенно различаться не только между отдаленными видами (например, грызунами и жвачными), но и в зависимости от пола внутри одного вида. Это означает, что диагностическая методология, корректно работающая на одной биологической модели, может давать систематические ошибки при применении к другой, что ставит под сомнение валидность упрощенного межвидового переноса любых тест-систем, основанных на кинетических принципах.

Следовательно, разработка и валидация подобных диагностических инструментов требуют обязательного учета видовой специфичности. Практическое применение фармакокинетики в ветеринарной диагностике должно базироваться не на усредненных или заимствованных показателях, а на строго определенных, видоспецифичных референтных интервалах. Эти нормативы могут быть установлены только в ходе тщательных исследований на репрезентативных выборках клинически здоровых животных целевого вида, с учетом возраста, пола и физиоло-

гического статуса.

CORRELATION INDICATORS BETWEEN THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF SORBITOL IN CLINICALLY HEALTHY LABORATORY AND AGRICULTURAL ANIMALS

Ponamarev V.S.* – PhD in Veterinary Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-6852-3110)

Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine

* psevdopyos@mail.ru

Acknowledgments: The study was funded by the Russian Science Foundation under the research project No. 24-26-00005 (<https://rscf.ru/project/24-26-00005/>).

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a comparative correlation analysis of the pharmacokinetic parameters of exogenous sorbitol in clinically healthy laboratory rats and cattle to assess the degree of similarity or difference in its elimination and distribution, which forms the basis for substantiating (or refuting) the possibility of creating cross-species diagnostic models. Correlation analysis is a key method in veterinary pharmacology, allowing for the evaluation of relationships between pharmacokinetic parameters and organ function in animals. This study examined the correlations between the pharmacokinetic parameters of exogenous sorbitol in clinically healthy laboratory rats and farm animals (cattle). Sorbitol plasma concentration, total plasma clearance, mean residence time, and volume of distribution were analyzed. Parametric (Pearson correlation coefficient) and nonparametric (Spearman rank correlation coefficient) methods were used for statistical analysis. The results showed no consistent correlations between species or between males and females, indicating significant interspecies and individual differences in sorbitol metabolism. These data highlight the need to consider species-specific characteristics when using sorbitol as a marker for assessing

hepatobiliary function. Further research across a wider range of animal species is required to develop universal diagnostic models. Thus, this study makes a significant contribution to understanding the principles of species-specific pharmacokinetics and serves as an important caution against the simplistic cross-species transfer of diagnostic methods. Its findings provide the basis for a more balanced, differentiated, and, consequently, more effective approach to assessing hepatobiliary function in animals of various species in clinical and scientific veterinary practice.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гавриш, В. Г. Справочник ветеринарного врача: Лабораторная диагностика и биохимия животных / В. Г. Гавриш, И. И. Калужный. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2019. — 380 с. — ISBN 978-5-222-32145-6.
2. Трошин, А. Н. Оценка функционального состояния печени у собак с использованием бромсульфалеинового теста / А.Н. Трошин, М. В. Семенова // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. — 2020. — № 4. — С. 35-38.
3. Center, S. A. Liver Function Tests in Small Animal Practice / S. A. Center // The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. — 2023. — Vol. 53, № 1. Международный вестник ветеринарии, № 3, 2025 г. 553 — P. 93-128. — DOI: 10.1016/j.cvsm.2022.07.008.
4. Gori, E. Evaluation of ammonia tolerance test for diagnosis of hepatic encephalopathy in dogs with portosystemic shunt / E. Gori, M. Lippi, S. Pierini et al. // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2019. — Vol. 33, № 2. — P. 1682-1689. — DOI: 10.1111/jvim.15524.
5. Ibrahim, W. H. Current status of future directions of hepatic function assessment in critical illness / W. H. Ibrahim, A. M. Al Hail, R. R. Pathan // Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. — 2021. — Vol. 31, № 4. — P. 435-448. — DOI:10.1111/vec.13085.
6. Kovalkovičová, N. Dynamic liver function tests in dogs: A review / N. Kovalkovičová, J. Čobanová, I. Šutiaková // Acta Veterinaria Brno. — 2018. — Vol. 87, № 2. — P. 205-214. — DOI: 10.2754/avb201887020205.
7. Lisciandro, S. C. Use of the liver function test LiMAX in canine liver disease / S. C. Lisciandro, M. Hopper // Journal of Small Animal Practice. — 2021. — Vol. 62, № 6. — P. 449-455. — DOI: 10.1111/jsap.13312.
8. Mizuno, T. Ammonia tolerance test in dogs with portosystemic shunt / T. Mizuno, K. Hiraoka, K. Uchida // Journal of Veterinary Medical Science. — 2017. — Vol. 79, № 9. — P. 1539-1543. — DOI: 10.1292/jvms.17-0275.
9. Nelson, N. C. Comparison of fasting and postprandial plasma ammonia concentrations in dogs with and without hepatic disease / N. C. Nelson, C. G. Couto, C. E. Raleigh // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2016. — Vol. 30, № 3. — P. 825-831. — DOI: 10.1111/jvim.13936.
10. Panti, A. The use of indocyanine green clearance testing to evaluate liver disease in dogs / A. Panti, C. R. Lamb, A. J. Caine // The Veterinary Journal. — 2020. — Vol. 256. — P. 105434. — DOI: 10.1016/j.tvjl.2020.105434.
11. СП (Санитарные правила) № 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
12. РД-АПК № 3.10.07.02-09 от 01 декабря 2009 г. «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений».
13. Крупный рогатый скот. Содержание, кормление, болезни их диагностика и лечение: учебное пособие / А. Ф. Кузнецов, И. Д. Алемайкин, Г. М. Андреев [и др.]. — Санкт-Петербург: Издательство "Лань", 2007. — 624 с. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — ISBN 5-8114-0678-9.
14. Душенина, О. А. Анализ методов взятия крови у экспериментальных крыс / О. А. Душенина, Л. Ю. Карпенко, С. В. Ва-

силыева // Ветеринария Кубани. – 2022. – № 6. – С. 21-24. – DOI 10.33861/2071-8020-2022-6-21-24.

REFERENCES

1. Gavrish, V. G. *Veterinarian's Handbook: Laboratory Diagnostics and Biochemistry of Animals* / V. G. Gavrish, I. I. Kalyuzhny. - Rostov-on-Don: Phoenix, 2019. - 380 p. - ISBN 978-5-222-32145-6.
2. Troshin, A. N. Evaluation of the Functional State of the Liver in Dogs Using the Bromsulfalein Test / A. N. Troshin, M. V. Semenova // *Russian Veterinary Journal. Farm Animals*. - 2020. - No. 4. - P. 35-38.
3. Center, S. A. *Liver Function Tests in Small Animal Practice* / S. A. Center // *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. - 2023. - Vol. 53, No. 1. *International Bulletin of Veterinary Medicine*, No. 3, 2025 553 - P. 93-128. — DOI: 10.1016/j.cvsm.2022.07.008.
4. Gori, E. Evaluation of ammonia tolerance test for diagnosis of hepatic encephalopathy in dogs with portosystemic shunt / E. Gori, M. Lippi, S. Pierini et al. // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. — 2019. — Vol. 33, No. 2. - P. 1682-1689. — DOI: 10.1111/jvim.15524.
5. Ibrahim, W. H. Current status of future directions of hepatic function assessment in critical illness / W. H. Ibrahim, A. M. Al Hail, R. R. Pathan // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. — 2021. — Vol. 31, No. 4. - P. 435-448. — DOI:10.1111/vec.13085.
6. Kovalkovičová, N. Dynamic liver function tests in dogs: A review / N. Kovalkovičová, J. Čobanová, I. Šutiaková // *Acta Veterinaria Brno*. — 2018. — Vol. 87, No. 2. - P. 205-214. — DOI: 10.2754/avb201887020205.
7. Lisciandro, S. C. Use of the liver function test LiMAX in canine liver disease / S. C. Lisciandro, M. Hopper // *Journal of Small Animal Practice*. — 2021. — Vol. 62, No. 6. - P. 449-455. — DOI: 10.1111/jsap.13312.
8. Mizuno, T. Ammonia tolerance test in dogs with portosystemic shunt / T. Mizuno, K. Hiraoka, K. Uchida // *Journal of Veterinary Medical Science*. — 2017. — Vol. 79, No. 9. - P. 1539-1543. — DOI: 10.1292/jvms.17-0275.
9. Nelson, N. C. Comparison of fasting and postprandial plasma ammonia concentrations in dogs with and without hepatic disease / N. C. Nelson, C. G. Couto, C. E. Raleigh // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. — 2016. — Vol. 30, No. 3. - P. 825-831. — DOI: 10.1111/jvim.13936.
10. Panti, A. The use of indocyanine green clearance testing to evaluate liver disease in dogs / A. Panti, C. R. Lamb, A. J. Caine // *The Veterinary Journal*. — 2020. — Vol. 256. — P. 105434. — DOI: 10.1016/j.tvjl.2020.105434.
11. SP (Sanitary Rules) No. 2.2.1.3218-14 of August 29, 2014, "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment, and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)".
12. RD-APK No. 3.10.07.02-09 of December 1, 2009, "Methodological Recommendations for the Maintenance of Laboratory Animals in Vivariums of Research Institutes and Educational Institutions".
13. *Cattle. Maintenance, feeding, diseases, their diagnosis and treatment: a textbook* / A. F. Kuznetsov, I. D. Alemaikin, G. M. Andreev [et al.]. - St. Petersburg: Lan Publishing House, 2007. - 624 p. - (Textbooks for universities. Specialized literature). - ISBN 5-8114-0678-9.
14. Dushenina, O. A. Analysis of methods for collecting blood from experimental rats / O. A. Dushenina, L. Yu. Karpenko, S. V. Vasilyeva // *Veterinary Science of Kuban*. - 2022. - No. 6. - pp. 21-24. - DOI 10.33861/2071-8020-2022-6-21-24.