

Елена Васильевна Кузьмина^{1✉}, Марина Петровна Семенов²,
Андрей Георгиевич Коцаев³, Андрей Андреевич Абрамов⁴,
Абдулмуталип Магаметович Сампиев⁵

^{1,2,4,5}Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар, Россия

³Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия

¹niva1430@mail.ru

²sever291@mail.ru

³kagbio@mail.ru

⁴abramov1527@mail.ru

⁵sampiev_abdu@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «РЕВИНОРМ» НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТЕПЛОВОМ СТРЕССЕ

Цель исследования – изучение влияния нового препарата «Ревинорм» на клиническое состояние и биохимические показатели крови лабораторных животных при экспериментальном остром тепловом стрессе. Объект исследования – препарат «Ревинорм», включающий действующие вещества с антипиретической, антиоксидантной, антигипоксантной, ноотропной и гепатопротекторной активностью. При моделировании острого теплового стресса лабораторных крыс ($n = 10$) помещали в контейнеры, которые устанавливались под прямыми солнечными лучами при основных метеорологических параметрах – ясно, температура в тени 37,1 °С, на солнце 43–45 °С, относительная влажность 19 %, атм. давление 759 мм рт. ст., УФ-индекс 8, магнитный шторм уровня G1. При появлении первых клинических признаков острого теплового перегревания крысам в 1-й и 2-й опытных группах применялся препарат «Ревинорм» в дозах 0,4 г/кг массы тела (1-я опытная группа) и 0,6 г/кг массы тела (2-я опытная группа). Грызуны 3-й контрольной группы при гипертермизации лечения не получали. За всеми животными вели клинические наблюдения, а у 5 крыс из каждой группы спустя 1,5 ч после завершения клинической части эксперимента отбиралась кровь для биохимических исследований. Результатами проведенного доклинического исследования показано, что препарат «Ревинорм» проявляет выраженную фармакологическую активность при экспериментальном остром тепловом стрессе у лабораторных крыс, что проявляется повышением выживаемости грызунов на 40–60 %, снижением клинической выраженности стрессовой реакции и патологических изменений в биохимических показателях крови. На лабораторных животных определена эффективная доза «Ревинорма», составившая 0,6 г/кг массы тела, что служит обоснованием для этапа клинических испытаний препарата на продуктивных животных при тепловом стрессе.

Ключевые слова: лабораторные крысы, тепловой стресс, препарат «Ревинорм», фармакологическое действие

Для цитирования: Влияние препарата «Ревинорм» на клиническое состояние и биохимические показатели крови лабораторных животных при тепловом стрессе / Е.В. Кузьмина [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2024. № 10. С. 113–118. DOI: 10.36718/1819-4036-2024-10-113-118.

Elena Vasilievna Kuzminova^{1✉}, Marina Petrovna Semenenko², Andrey Georgievich Koshchayev³, Andrey Andreevich Abramov⁴, Abdulmutalip Magametovich Sampiev⁵

^{1,2,4,5}Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Science, Krasnodar, Russia

³Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia

¹niva1430@mail.ru

²sever291@mail.ru

³kagbio@mail.ru

⁴abramov1527@mail.ru

⁵sampiev_abdu@mail.ru

DRUG REVINORM INFLUENCE ON THE CLINICAL CONDITION AND BIOCHEMICAL BLOOD INDICATORS OF LABORATORY ANIMALS UNDER HEAT STRESS

The aim of the study is to investigate the effect of the new drug Revinorm on the clinical condition and biochemical blood parameters of laboratory animals under experimental acute heat stress. The object of the study was the drug Revinorm, which includes active substances with antipyretic, antioxidant, antihypoxic, nootropic and hepatoprotective activity. When modeling acute heat stress, laboratory rats ($n = 10$) were placed in containers that were installed under direct sunlight with the main meteorological parameters – clear, temperature in the shade 37.1 °C, in the sun 43–45 °C, relative humidity 19 %, atm. pressure 759 mm Hg, UV index 8, magnetic storm level G1. When the first clinical signs of acute thermal overheating appeared, the rats in the 1st and 2nd experimental groups were given the drug Revinorm in doses of 0.4 g/kg body weight (1st experimental group) and 0.6 g/kg body weight (2nd experimental group). The rodents of the 3rd control group did not receive any treatment during hyperthermia. All animals were clinically observed, and blood was collected from 5 rats from each group 1.5 hours after the completion of the clinical part of the experiment for biochemical studies. The results of the preclinical study showed that the drug Revinorm exhibits pronounced pharmacological activity in experimental acute heat stress in laboratory rats, which is manifested by an increase in the survival rate of rodents by 40–60 %, a decrease in the clinical severity of the stress reaction and pathological changes in the biochemical parameters of the blood. An effective dose of Revinorm was determined on laboratory animals, amounting to 0.6 g/kg of body weight, which serves as a rationale for the stage of clinical trials of the drug on productive animals under heat stress.

Keywords: laboratory rats, heat stress, drug Revinorm, pharmacological action

For citation: Drug Revinorm influence on the clinical condition and biochemical blood indicators of laboratory animals under heat stress / E.V. Kuzminova [et al.] // Bulliten KrasSAU. 2024;(10): 113–118 (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2024-10-113-118.

Введение. Изменение климата на глобальном уровне проявляется в первую очередь беспрецедентной скоростью повышения средней температуры на планете, наблюдаемой в течение последних десятилетий. Следствием стало увеличение количества как отдельных дней с аномально высокими температурами, так и волн жары (нескольких последовательных аномально жарких дней) [1–4].

К важнейшим факторам, оказывающим значительное воздействие на организм животных, относится температура окружающей среды. Так, даже кратковременное пребывание в условиях экстремально высокой внешней температуры

приводит к метаболическим и функциональным изменениям в организме. В этом случае развивается тепловой стресс – реакция организма на превышение верхней границы термонеutralной зоны, когда животное не может эффективно регулировать температуру своего тела [5–7].

Вышеперечисленное диктует необходимость создания эффективных ветеринарных препаратов, фармакологическое действие которых повысит способность организма поддерживать определенный уровень устойчивости к действию высокой температуры окружающей среды.

В ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» осуществлена фар-

мацевтическая разработка препарата «Ревинорм», предназначенного для лечения острого теплового стресса у животных [8].

Перед клиническими испытаниями новых препаратов на целевых видах животных необходим этап доклинических исследований, обязательным блоком которого является оценка фармакологической активности лекарств в экспериментах на лабораторных животных.

Цель исследования – изучение влияния нового препарата «Ревинорм» на клиническое состояние и биохимические показатели крови лабораторных животных при экспериментальном остром тепловом стрессе.

Задачи: в рамках доклинических исследований определить фармакологическое действие препарата «Ревинорм» при остром тепловом стрессе у лабораторных крыс (влияние на клиническое состояние и биохимические показатели крови животных); установить эффективную дозу «Ревинорма».

Объекты и методы. В качестве основного объекта исследований рассматривался препарат «Ревинорм», который в качестве действующих веществ содержит (в масс.%): полигидроксифенилен – 1,0; магния сульфат – 1,2; калия хлорид – 1,3; бетаин – 8,0; аммония сукцинат – 8,0; натрия салицилат – 10,0; натрия хлорид – 12,0; натрия бикарбонат – 35,0; глюкоза – 23,5.

Исследования проведены в ФГБНУ КНЦЗВ (г. Краснодар) на нелинейных лабораторных крысах. Протокол экспериментальной части исследования соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

Температура воздуха в помещениях вивария составляла 22–24 °С при относительной влажности 45–60 %. Для моделирования острого теплового стресса у лабораторных крыс было сформировано 4 группы, по 10 особей в каждой (с массой тела в диапазоне 200–220 г).

Животные из 1-й, 2-й и 3-й групп подвергались острому тепловому воздействию, для чего грызунов помещали в пластиковые прозрачные контейнеры, которые устанавливались под прямыми солнечными лучами при основных метеорологических параметрах – ясно, температура в тени 37,1 °С, на солнце 43–45 °С, относительная

влажность 19 %, атм. давление 759 мм рт. ст., УФ-индекс 8, магнитный шторм уровня G1. Временной диапазон острого термирования, составивший 35 мин, основывался на наблюдении за клиническим состоянием животных при контроле ректальной температуры – процедуру заканчивали при увеличении температуры тела, близкой к 42 °С.

При появлении первых клинических признаков острого теплового перегревания (примерно через 8–10 мин) крысам в 1-й и 2-й опытных группах применялся препарат «Ревинорм» – в форме водного раствора при принудительном пероральном введении в дозах: в 1-й опытной группе – 0,4 г/кг массы тела; во 2-й опытной группе – 0,6 г/кг массы тела. Грызуны из 3-й контрольной группы при гипертермировании лечения не получали, а 4-я интактная группа состояла из крыс, находящихся в стандартных условиях вивария. За всеми животными вели клинические наблюдения, при этом у 5 крыс из каждой группы спустя 1,5 ч после завершения клинической части эксперимента отбиралась кровь для биохимических исследований, которые были проведены при помощи автоматизированного анализатора Vitalab Flexor.

Все полученные в опытах цифровые данные обрабатывались методами математической статистики, принятой в биологии и медицине.

Результаты и их обсуждение. При исследовании эффективности «Ревинорма» установлено, что в 1-й опытной группе спустя 18 мин от начала гипертермирования у крыс наблюдалось беспокойство, учащенное дыхание и обильная саливация, через 20 мин регистрировалось передвижение ползком на животе с покачиваниями, а через 30 мин у 20 % особей появились судороги и выделение кровавого экссудата в области глазниц и носовых отверстий. У остальных крыс из группы судорог не было, но наблюдались симптомы гипертермии – обильная саливация, повышение температуры тела. В течение 90 мин после завершения эксперимента зафиксирован летальный исход 2 животных, а в течение следующих суток пала еще 1 крыса. В целом за период опыта выживаемость грызунов по 1-й опытной группе составила 70 %.

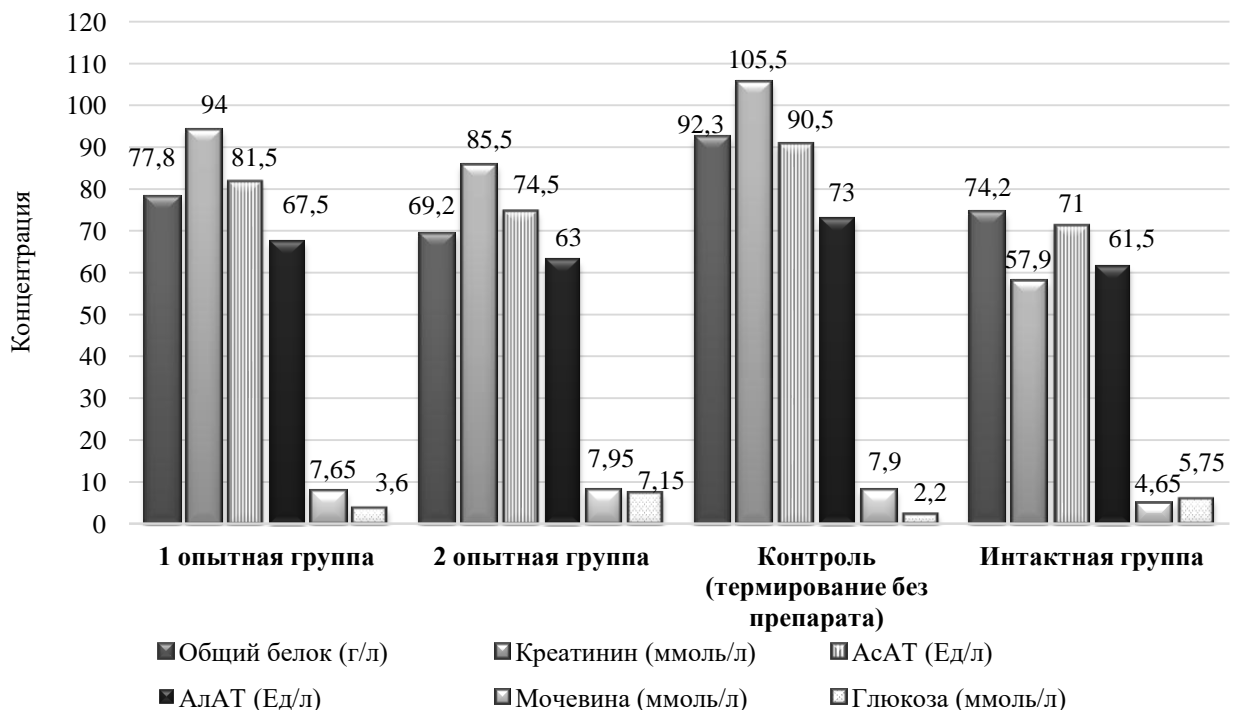
Во 2-й опытной группе в течение первых 20 мин у крыс наблюдалось беспокойство и

учащенное дыхание, через 25 мин проявилась саливация и передвижение ползком на животе с покачиваниями, у некоторых особей – судороги. В течение последующих 36 ч наблюдалось постепенное ослабление симптоматики теплового стресса. Спустя двое суток клиническое состояние грызунов не отличалось от интактных аналогов. В течение первых 6 ч после гипертермирования зафиксирована гибель 1 животного, а за период опыта выживаемость крыс по 2-й опытной группе составила 90 %.

В 3-й контрольной группе через 15 мин у крыс наблюдалось беспокойство, учащенное дыхание, выраженная саливация, животные стали передвигаться, прижавшись к подстилке животом, с проявлением маятникообразной двигательной реакции. Спустя 18 мин 6 грызунов из 10 лежали на животе, а через 25 мин у некоторых появились судороги, с последующим отсутствием двигательной активности. Регистрировалось поверхностное учащенное дыхание, повышение температуры тела, выделение кровавого экссудата в области глазниц и носовых отверстий. В течение 35 мин гипертермирования и в последующий час зафиксирован летальный исход у 4 животных. В течение первых суток

наблюдения пали еще 3 крысы. В целом за период опыта выживаемость крыс по контрольной группе составила 30 %. Следовательно, применение «Ревинорма» при воспроизведении острого теплового стресса повышает выживаемость лабораторных животных на 40–60 %.

Полученные результаты биохимического анализа сыворотки крови лабораторных крыс представлены на рисунке. При анализе данных установлено, что при остром тепловом стрессе у крыс контрольной группы в сыворотке крови зарегистрирован повышенный уровень общего белка ((92,3 ± 3,56) г/л). Применение «Ревинорма» способствовало тому, что в опытных группах показатели протеинового статуса в 1-й группе были ниже на 15,7 % ($p \leq 0,05$), во 2-й – на 25 % ($p \leq 0,01$). Относительно интактной группы установлен более высокий уровень креатинина и мочевины в крови крыс контрольной (на 82,2 и 69,9 % соответственно) и 1-й опытной групп (на 62,3 и 64,5 % соответственно), что коррелирует с регистрируемой гиперпротеинемией и может свидетельствовать о развившейся в ходе эксперимента почечной недостаточности. Во 2-й опытной группе разница была менее значимой (рис.).



Влияние «Ревинорма» на биохимические показатели сыворотки крови крыс при остром тепловом стрессе ($n = 5$)

Средний уровень глюкозы в крови крыс контрольной группы составил ($2,20 \pm 0,60$) ммоль/л (такое низкое значение показателя может свидетельствовать о перегрузке компенсаторных механизмов организма в период острого перегрева и, как следствие этого, – смещении гомеостаза организма в сторону катаболических процессов). Концентрация глюкозы в 1-й опытной группе была на 63,6 % выше контроля, но близка к нижней границе нормы. Тогда как значение глюкозы во 2-й опытной группе было в 3,25 раза выше контроля и приближалось к верхней границе нормы. Зарегистрировано увеличение уровня АсАТ относительно интактных аналогов: в контрольной группе – на 27,5 %, в 1-й опытной – на 14,8, во 2-й опытной – на 4,9 %. Активность АлАТ в 1-й опытной группе была ниже значений контрольных крыс на 8,7 %, во 2-й опытной – на 13,7 % ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом, результаты проведенного доклинического исследования показали, что новый препарат «Ревинорм» проявляет выраженную фармакологическую активность при экспериментальном остром тепловом стрессе у лабораторных крыс, что проявляется повышением выживаемости грызунов, снижением клинической выраженности стрессовой реакции и патологических изменений в биохимических показателях крови. На лабораторных животных определена эффективная доза «Ревинорма», составившая 0,6 г/кг массы тела, что служит обоснованием для этапа клинических испытаний применения препарата на продуктивных животных при тепловом стрессе.

Список источников

1. Агеев Ф.Т., Свирида О.Н., Смирнова М.Д. Влияние волн жары на здоровье населения. Ч. 1 // Кардиологический вестник. 2013. Т. 8, № 1 (20). С. 61–67.
2. Гринев В.Ф., Демидова М.Э., Турьянова А.Г. Физические аспекты глобального потепления // Вестник Керченского государственного морского технологического университета. 2023. № 2. С. 32–43.
3. Мирошина Т.А. Преимущества разведения коз в условиях измененного климата // Вестник КрасГАУ. 2023. № 5 (194). С. 127–134.

4. Папцов А.Г., Шеламова Н.А. Глобальная продовольственная безопасность в условиях климатических изменений: монография. М.: РАН, 2018. 132 с.
5. Влияние теплового стресса на коров в сухостойный и послеродовой период / А.И. Белоусов [и др.] // Вестник НГАУ. 2022. № 3 (64). С. 93–101. DOI: 10.31677/2072-6724-2022-64-3-93-101.
6. Тепловой стресс в молочном животноводстве и пути его преодоления / В. Гречишников [и др.] // Эффективное животноводство. 2023. № 2 (184). С. 24–27.
7. The impact of heat stress on the immune system in dairy cattle: A review / M. Bagath [et al.] // Res Vet Sci. 2019. № 126. P. 94–102. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.08.011.
8. Нормирование показателей качества и токсикологическая оценка препарата ревинорм, предназначенного для лечения острого теплового стресса у животных / Е.В. Кузьмина [и др.] // Ветеринария Кубани. 2023. № 4. С. 18–21. DOI: 10.33861/2071-8020-2023-4-18-21.

References

1. Ageev F.T., Svirida O.N., Smirnova M.D. Vliyaniye voln zhary na zdorov'e naseleniya. Ch. 1 // Kardiologicheskij vestnik. 2013. T. 8, № 1 (20). S. 61–67.
2. Grinev V.F., Demidova M.E., Tur'yanova A.G. Fizicheskie aspekty global'nogo potepleniya // Vestnik Kerchenskogo gosudarstvennogo morskogo tehnologicheskogo universiteta. 2023. № 2. S. 32–43.
3. Miroshina T.A. Preimuschestva razvedeniya koz v usloviyah izmenennogo klimata // Vestnik KrasGAU. 2023. № 5 (194). S. 127–134.
4. Papcov A.G., Shelamova N.A. Global'naya prodovol'stvennaya bezopasnost' v usloviyah klimaticheskikh izmenenij: monografiya. M.: RAN, 2018. 132 s.
5. Vliyaniye teplovogo stressa na korov v suhostojnyj i poslerodovoj period / A.I. Belousov [i dr.] // Vestnik NGAU. 2022. № 3 (64). S. 93–101. DOI: 10.31677/2072-6724-2022-64-3-93-101.
6. Teplovoj stress v molochnom zhivotnovodstve i puti ego preodoleniya / V. Grechishnikov

- [i dr.] // `Effektivnoe zhivotnovodstvo. 2023. № 2 (184). S. 24–27.
7. The impact of heat stress on the immune system in dairy cattle: A review / *M. Bagath [et al.]* // *Res Vet Sci.* 2019. № 126. P. 94–102. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.08.011.
8. Normirovanie pokazatelej kachestva i toksikologicheskaya ocenka preparata revinorm, prednaznachennogo dlya lecheniya ostrogo teplovo-go stressa u zhivotnyh / *E.V. Kuz'minova [i dr.]* // *Veterinariya Kubani.* 2023. № 4. S. 18–21. DOI: 10.33861/2071-8020-2023-4-18-21.

Статья принята к публикации 04.04.2024 / The article accepted for publication 04.04.2024.

Информация об авторах:

Елена Васильевна Кузьминова¹, главный научный сотрудник отдела фармакологии, доктор ветеринарных наук, доцент

Марина Петровна Семененко², главный научный сотрудник отдела фармакологии, доктор ветеринарных наук, доцент

Андрей Георгиевич Кощаев³, проректор по научной работе, профессор кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики, доктор биологических наук, профессор РАН, академик РАН

Андрей Андреевич Абрамов⁴, старший научный сотрудник отдела фармакологии, кандидат ветеринарных наук

Абдулмуталип Магаметович Сампиев⁵, ведущий научный сотрудник отдела фармакологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors:

Elena Vasilievna Kuzminova¹, Chief Researcher at the Pharmacology Department, Doctor of Veterinary Sciences, Docent

Marina Petrovna Semenenko², Chief Researcher at the Pharmacology Department, Doctor of Veterinary Sciences, Docent

Andrey Georgievich Koshchayev³, Vice-Rector for Research, Professor at the Department of Biotechnology, Biochemistry and Biophysics, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences

Andrey Andreevich Abramov⁴, Senior Researcher, Department of Pharmacology, Candidate of Veterinary Sciences

Abdulmutalip Magametovich Sampiev⁵, Leading Researcher at the Pharmacology Department, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

