

УДК 615; 57.084.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.22.90.008>

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ КСИЛА И ЗОЛЕТИЛ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ РАЗНОЙ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МОРСКИХ СВИНОК

**Д.Ю. Акимов**, главный ветеринарный врач, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, [akimov.du@doclinika.ru](mailto:akimov.du@doclinika.ru)

**М.Н. Макарова**, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, [makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**М.А. Акимова**, главный зоотехник, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, [akimova.ma@doclinika.ru](mailto:akimova.ma@doclinika.ru)

**Т.Г. Бармина**, зоотехник, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, [barmina.tg@doclinika.ru](mailto:barmina.tg@doclinika.ru)

**П.Д. Шабанов**, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; г. Санкт-Петербург, [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)

В результате данной работы был осуществлен подбор доз для проведения легкой, умеренной и глубокой степени анестезии самцов и самок морских свинок. Для достижения легкой степени анестезии была установлена наиболее оптимальная доза Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; для умеренной степени – Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг; для глубокой степени – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг.

Было изучено влияние выбранных концентраций препаратов на физиологические параметры морских свинок, включая насыщение кислородом крови, частоту дыхательных движений и сердечных сокращений, а также параметры ЭКГ. Дополнительно определялось влияние тестируемого объекта в разных дозах на общий клинический анализ крови животных, их биохимический профиль и гемостаз.

**Ключевые слова:** ксила, золетил, анестезия, морские свинки

Важный этап в обеспечении качества лекарственных средств – проведение доклинических исследований на животных. Морская свинка является классической тест-системой для изучения аллергии, туберкулеза и ряда иных исследований. Согласно Директиве 2010/63/EU, процедуры в исследовании в зависимости от страданий животного подразделяются на: а) без выхода из наркоза; б) легкие; с) умеренные; д) тяжелые. Важной задачей ученых является минимизировать боль и страдания лабораторных животных, что зачастую приводит к необходимости использования наркотизации [1]. В зависимости от потенциального уровня боли и стресса, которые могут получить животные, должен быть подобран протокол анестезиологического обеспечения. Наиболее доступными препаратами, не требующими особого учета для анестезии, являются ксилазин и тилетамин, золазепам.

Первичные изыскания об использовании ксилазина на морских свинках говорят

о его низкой эффективности при дозах до 40 мг/кг [2]. Однако позднее, используя его в сочетании с другими препаратами, в том числе с тилетаминном, золазепамом, удалось добиться устойчивой анестезии [3].

Имеются данные о значимом влиянии ксилазина в комбинации с кетаминном и изофлураном на гематологический и биохимический профиль крови [4]. Сообщается о влиянии препарата на электрофизиологическую активность сердца, вплоть до удлинения интервала RR в сочетании с кетаминном и изофлураном [5]. При проведении доклинических исследований важно дифференцировать токсичность, вызванную тестируемым объектом, от действия наркоза. Отсутствуют данные о влиянии комбинации ксилазина и тилетамина, золазепамом на сердечно-сосудистую, дыхательную систему и картину крови. Нет рекомендаций по применению препаратов и их доз в зависимости от уровня потенциальной боли для морских свинок.

В связи с этим **целью** нашего исследования стало установление влияния комбинации ксилазина и тилетамина с золазепамом на основные параметры, оцениваемые в ходе доклинических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальной комиссией по биоэтике. Тест-система – морские свинки, полученные в АО «НПО «Дом фармации». Диапазон массы тела на момент введения ( $M \pm SD$ ): самки  $535 \pm 46$  г, самцы  $675 \pm 47$  г, отклонения массы между группами не более 20%. Для проведения 1-го этапа исследования было сформировано 10 групп по 3 самца и 3 самки (табл. 1) с использованием 10 вариантов доз в комбинации, для 2-го этапа эксперимента – 3 группы животных по 10 голов (5 самцов, 5 самок) в каждой группе. Первый этап был проведен с целью подобрать наименьшую дозу комбинации

препарата для того, чтобы получить легкую, умеренную и глубокую степень анестезии. Вторым этапом эксперимента был выполнен для того, чтобы установить влияние анестезии в выбранных дозах на организм животных. Всего было использовано 30 самцов и 30 самок для пилотного исследования и 15 самцов и 15 самок – для основного. Животные на протяжении всего эксперимента содержались в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU.

*Исследуемые объекты и дозы.* Ксила® (действующее вещество: ксилазина гидрохлорид; Эстония), и Золетил® (действующие вещества: тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид; Франция). Для 1-го этапа исследования дозы исследуемых веществ выбирались на основании литературных данных [6–12]. Дозы препаратов, продемонстрировавшие свою эффективность для достижения нужной степени анестезии на 1-м этапе, были использованы на 2-м этапе эксперимента: а) легкая степень – Ксила® 2 мг/кг + Золетил® 8 мг/кг; б) умеренная степень – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 10 мг/кг; в) глубокая степень – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Ксила® во всех случаях вводился внутримышечно (в/м), а Золетил® – внутривенно (в/в).

На 1-м и 2-м этапах исследования определение степени анестезии проводили с помощью оценки пальпебрального, педалярного и роговичного рефлексов, реакции зрачка на свет, спонтанных движений, затрудняющих проведение измерений и ригидность нижнечелюстных мышц. На 2-м этапе исследования при достижении нужной степени анестезии дополнительно регистрировали физиологические параметры, а именно уровень насыщения кислородом крови ( $SpO_2$ ); измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД); проводили ЭКГ в II отведении и измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью электрокардиографа «Поли-спектр-8/Е».

Через 4 часа после введения тестируемых объектов осуществляли взятие крови

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Номер группы	Ксила® (мг/кг)	Золетил® (мг/кг)	Уровень анестезии, примечание
1	1	5	Легкая, частые спонтанные движения
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>Легкая, редкие спонтанные движения</b>
<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>Умеренная, отсутствие всех рефлексов, кроме реакции на свет</b>
<b>4</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>Глубокая, отсутствие всех рефлексов, кроме реакции на свет</b>
5	3	30	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, слабая реакция на свет
6	3	40	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, апноэ у 1 самца и у 1 самки
7	5	10	Умеренная, выраженная миорелаксация
8	10	20	Глубокая, отсутствие всех рефлексов
9	25	25	Глубокая, отсутствие всех рефлексов
10	50	50	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, гибель 1 самца и 1 самки, эксперимент остановлен

*Примечание: жирным шрифтом выделены дозы, которые в дальнейшем были выбраны для 2-го этапа исследования*

из бедренной вены для определения влияния тестируемого объекта в разных дозах на общий клинический анализ крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по величине, тромбоциты, средний размер тромбоцитов, тромбокрит, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему), биохимический профиль (общий белок, альбумины, глобулины, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, триглицериды, общий билирубин) и гемостаз (протромбиновое время (ПВ)) и активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ)).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Данные были оценены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро – Уилка) и условиям однородности групповых дисперсий (тест Брауна – Форсайта). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для оценки влияния степени анестезии на физиологические показатели использовали однофакторный дисперсионный анализ с указанием критерия Фишера и соответствующего уровня значимости  $p$ . При необходимости использовали статистику Брауна – Форсайта при отсутствии однородности дисперсий. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюкки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в рамках 1-го этапа эксперимента был осуществлен подбор доз для проведения анестезии легкой, умеренной и глубокой степени самцов n=3, самок n=3 в каждой группе.

На 1-м этапе было установлено, что наименьшей дозой для достижения: а) легкой степени анестезии являются дозы Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; б) для умеренной степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг, в) для глубокой степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Животные 1-й группы были недостаточно анестезированы, и не была достигнута миорелаксация. Группы 5 и 7–10 были исключены ввиду нецелесообразности использования более высоких доз тестируемого объекта при достижении эффекта при меньших дозах. Представленные в табл. 1 дозы, за исключением групп 6 и 10, могут быть использованы без ограничения, в группе 10 наблюдалась гибель животных, а в группе 6 – апноэ; использование этих доз для анестезии морских свинок нецелесообразно.

На 2-м этапе работы мы провели исследование тестируемых доз комбинации Ксила® и Золетил® на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, обобщенные данные представлены в табл. 2.

Морская свинка достаточно часто используется в доклинических исследованиях, в частности, для оценки аритмогенного потенциала исследуемого вещества. Главное преимущество этого вида заключается в том, что данные, полученные на этих животных, можно легко экстраполировать на человека [13]. Это связано с тем, что отмечается сходство кардиомиоцитов морской свинки с таковыми у человека. Ионные каналы и токи сердечных клеток морской свинки очень похожи на те, которые экспрессируются и регистрируются в кардиомиоцитах человека [14].

Однако, как и в любой другой модели, здесь необходимо выявлять ограничения и риски, которые нужно учитывать при планировании эксперимента на данной биомодели. Основным потенциальным недостатком оценки влияния на сердечно-сосудистую систему на любом виде животных является влияние

Таблица 2

### ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ И ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМЫ

Доза, мг/кг	Показатели ЭКГ, ед. измерения					ЧСС/мин	SpO <sub>2</sub>	ЧДД, вдохов/мин
	RR, мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	ST, мсек			
<b>Самцы, n=5</b>								
2,0 + 8,0	271±22	29±2	68±7	34±3	84±7	233±14	97±1	101±8
3,0 + 10,0	302±25	37±3	68±5	37±3	103±10	202±9	97±1	91±14
3,0 + 20,0	320±21	47±1	76±3	36±1	180±11	180±5	97±2	72±14
<b>Самки, n=5</b>								
2,0 + 8,0	278±50	27±2	57±4	33±2	82±11	238±14	97±1	106±12
3,0 + 10,0	309±55	32±2	64±5	37±2	97±10	207±16	98±1	77±13
3,0 + 20,0	333±14	43±3	74±7	36±3	180±6	179±7	97±1	57±11

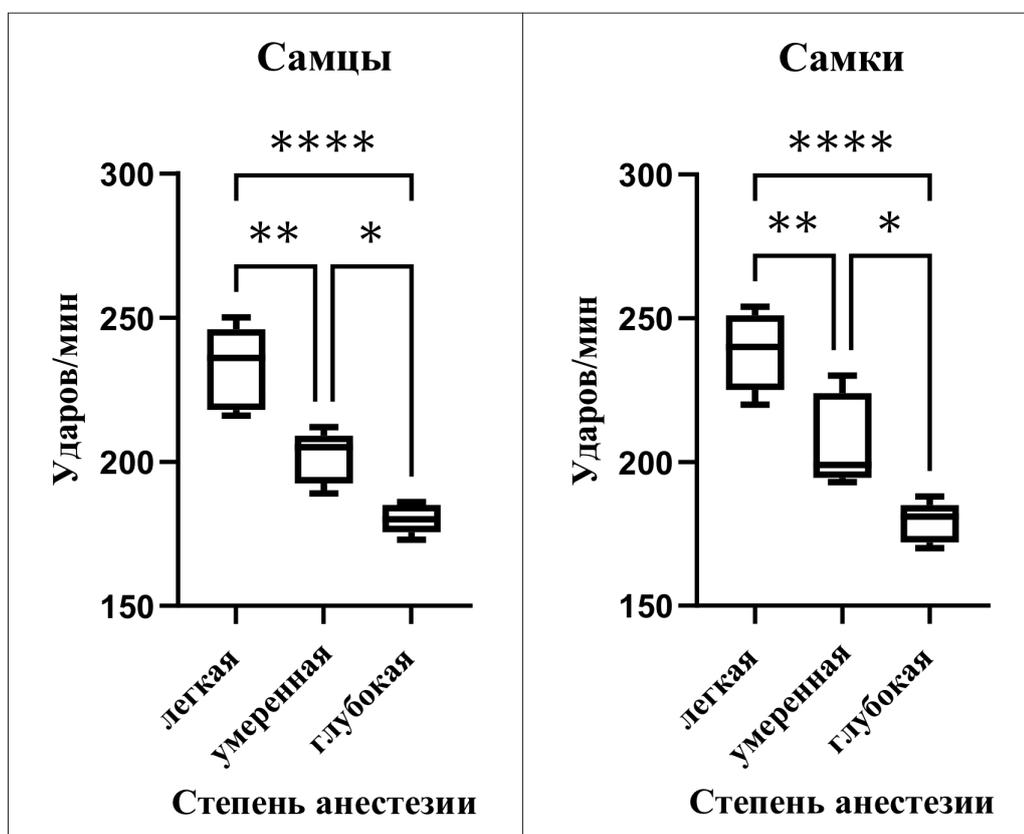
анестезии на электрофизиологические параметры сердца.

Частота сердечных сокращений обеспечивает постоянную подачу кислорода к жизненно важным органам, а также может использоваться для оценки глубины анестезии и аналгезии. В ходе данного исследования установлено выраженное дозозависимое, статистически значимое влияние исследуемой комбинации на частоту сердечных сокращений как у самцов, так и у самок морских свинок, рис. 1.

Диапазон длительности зубца Р (деполяризация предсердий) в II отведении составлял от  $29 \pm 2$  до  $47 \pm 1$  мс у самцов и от  $27 \pm 2$  до  $43 \pm 3$  мс у самок в зависимости от степени анестезии. С увеличением дозы тестируемой комбинации наблюдалось удлинение зубца Р. Этот параметр достоверно отличался между группами при  $p < 0,01$  и  $p < 0,0001$  у животных обоих полов. Зубец Р всегда был положительным в II отведении (рис. 2).

Удлинение интервала QT и/или «пируэтная тахикардия» (TdP) – опасная для жизни форма желудочковой тахикардии (ЖТ), является наиболее распространенной причиной снятия препарата – кандидата в лекарственные средства с разработки [15]. Фармацевтические препараты способны удлинять интервал QT посредством множества механизмов, но агенты, вызывающие TdP, обычно блокируют калиевый канал, связанный с геном (hERG), отвечающий за текущий IKr. Поэтому важно дифференцировать действие тестируемых в доклинических исследованиях препаратов от действия анестетика. Нами выявлено дозозависимое, статистически значимое удлинение интервала QT под влиянием исследуемой комбинации для анестезии, рис. 3.

В совокупности данные табл. 2 и рис. 1–3 говорят о том, что у морских свинок наблюдается выраженное дозозависимое кардиодепрессивное действие комбинации Ксила®



Примечание:  
 \* –  $p < 0,05$ ;  
 \*\* –  $p < 0,01$ ;  
 \*\*\*\* –  $p < 0,0001$

РИС. 1. Влияние на частоту сердечных сокращений

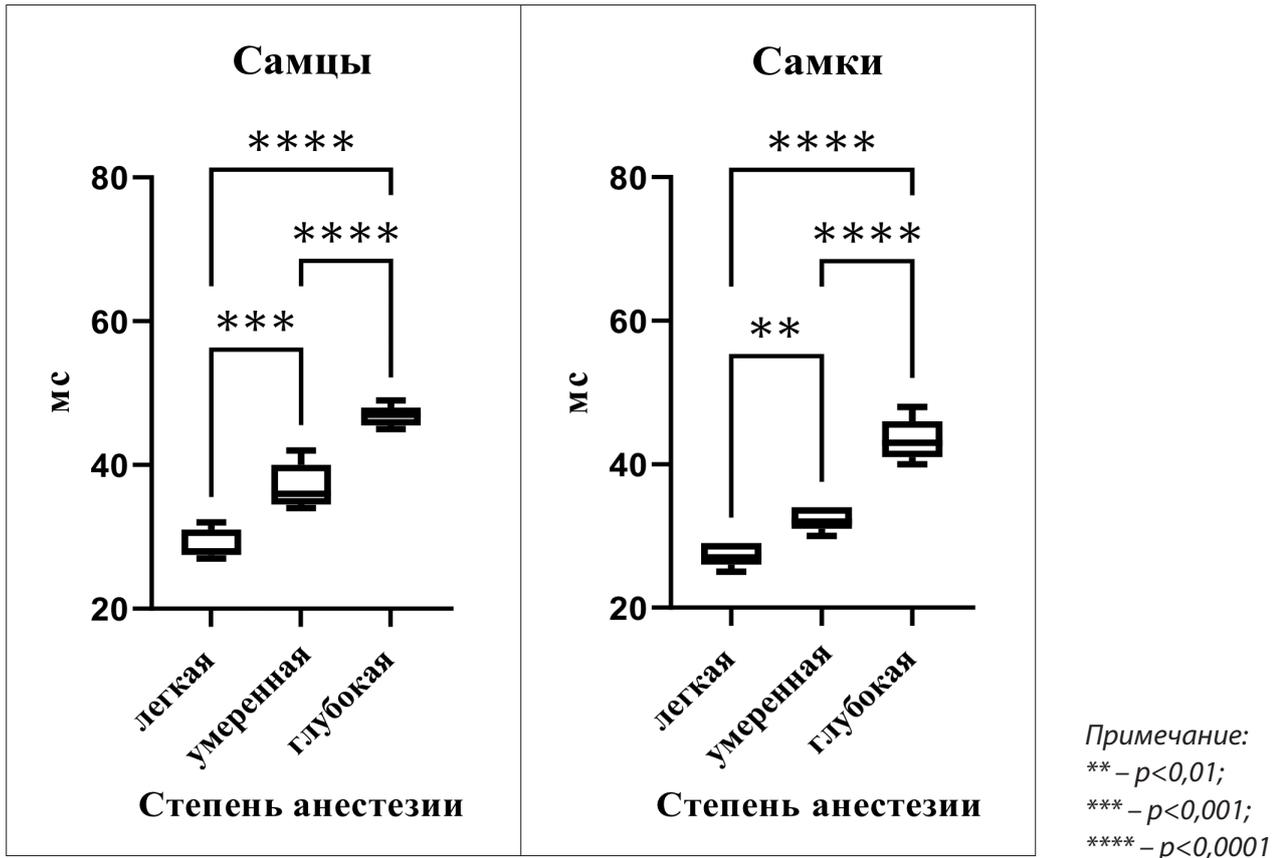


РИС. 2. Изменение зубца P при различных режимах дозирования

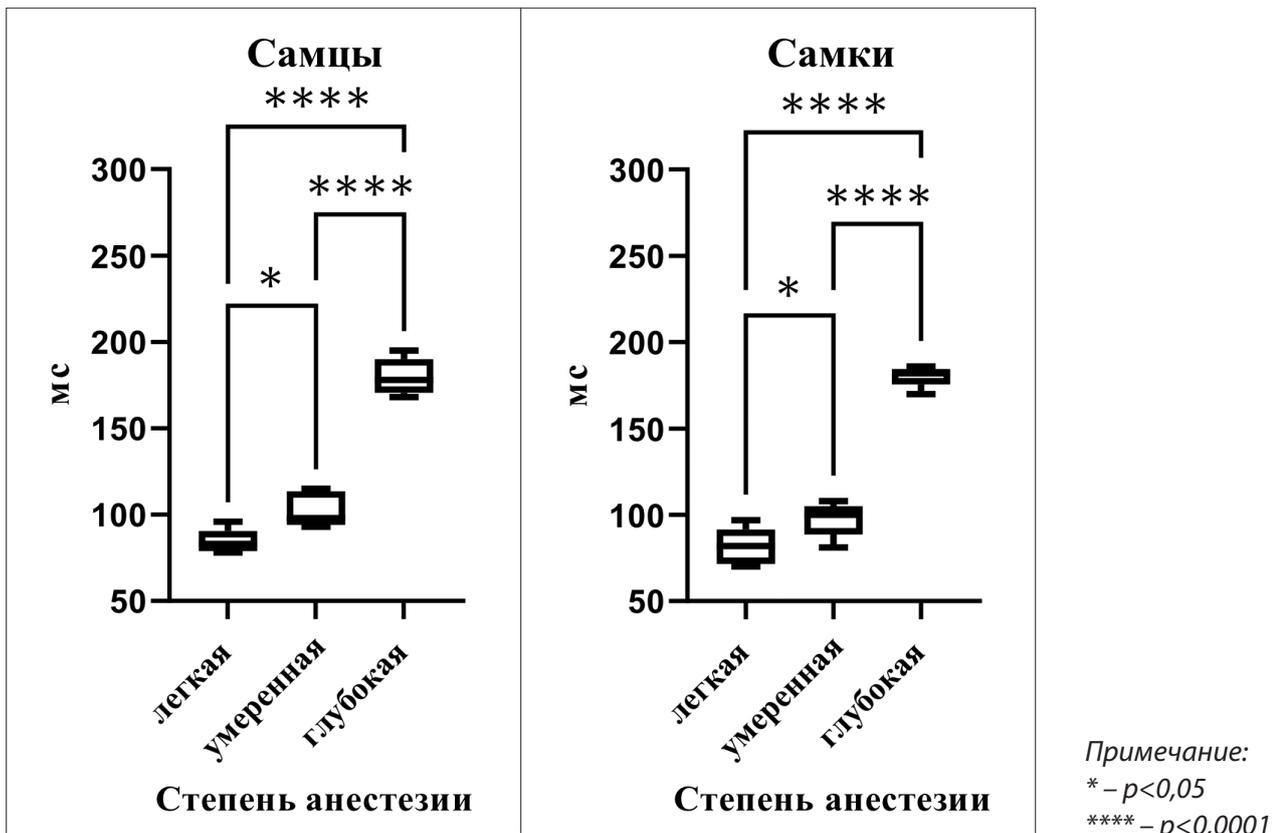


РИС. 3. Изменение зубца QT при различных режимах дозирования

и Золетил®. Данное действие может быть вызвано сочетанным влиянием Ксила® (препарат вызывает брадикардию и частичную атрио-вентрикулярную блокаду) и Золетил® (вызывает депрессию миокарда), как было ранее показано в работе Lefkov S.H. и Müssig D. [16]. Эти обстоятельства необходимо учитывать при изучении влияния кардиотропного действия исследуемых препаратов на морских свинок. Выявленные изменения в деятельности сердечной мышцы не отменяют возможности изучения кардиотропного действия лекарственных препаратов с использованием морских свинок, но позволяют учесть их и «вычитать» при оценке, например, аритмогенного эффекта.

Респираторно-депрессивные состояния – еще один фактор, требующий контроля со стороны фармакологической безопасности. Поэтому важно уметь дифференцировать влияние анестезии от действия препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

Изменения ЧДД у морских свинок при использовании различных доз Ксила® и Золетил® отражены на рис. 4.

У самок морских свинок на фоне нормальной сатурации (табл. 2) наблюдается явное дозозависимое, статистически выраженное снижение ЧДД, а у самцов – только тенденция к снижению от уровня к уровню, но между легкой и глубокой степенью анестезии отмечается статистически значимое уменьшение количества вдохов. На фоне  $SpO_2$ , находящегося в пределах нормы, можно характеризовать данное влияние как слабое, клинически незначимое угнетение дыхания.

Полученные нами данные согласуются и укладываются в данные, полученные другими исследователями [17].

Было изучено влияние различных доз Ксила® и Золетил® на гематологические, биохимические показатели крови и систему гемостаза. Все показатели находились в пределах референсных интервалов [18], и статистически

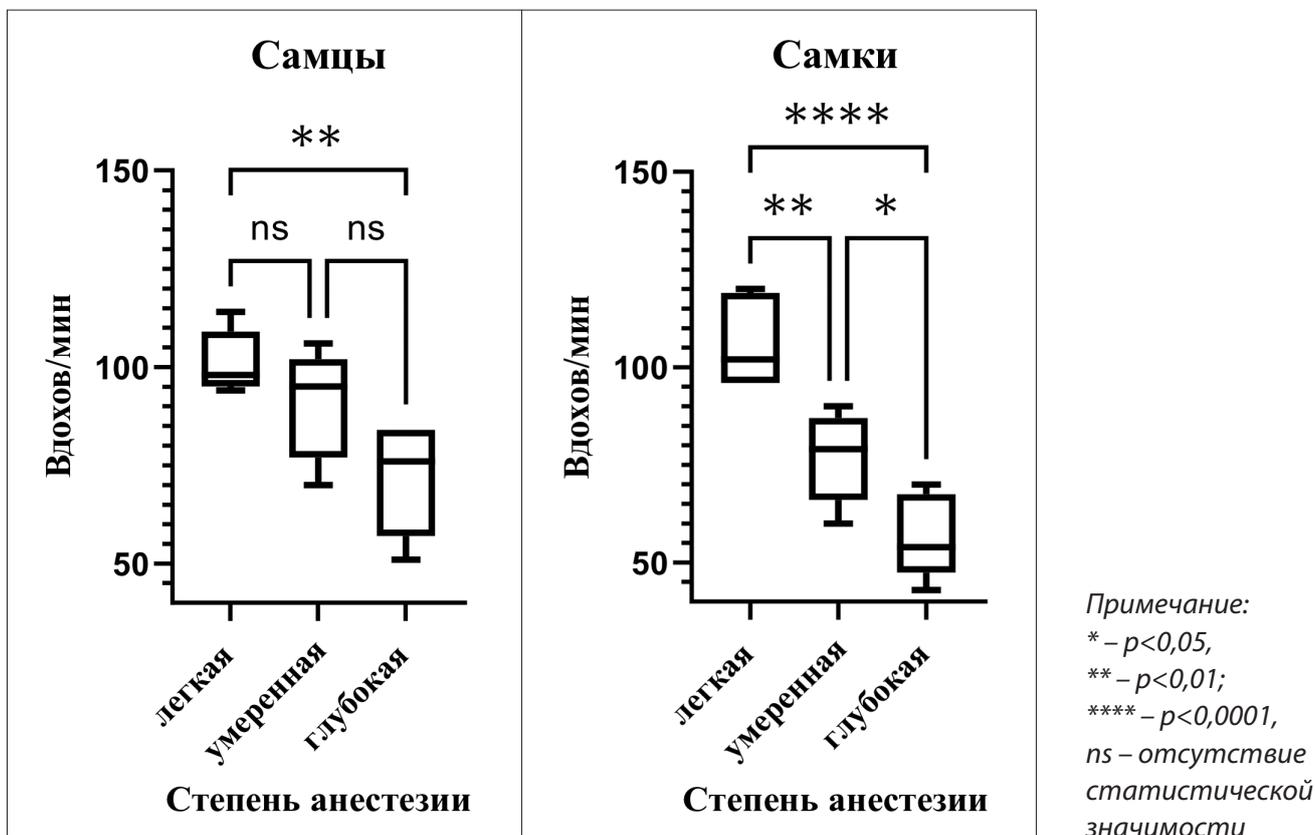


РИС. 4. Изменение ЧДД при различных режимах дозирования

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМОЙ КОМБИНАЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ**

Дозы, мг/кг	ALT, ед/л	AST, ед/л
<b>Самцы, n=5</b>		
2,0 + 8,0	51±13	77±15
3,0 + 10,0	64±16	75±8
3,0 + 20,0	235±51	157±30
<b>Самки, n=5</b>		
2,0 + 8,0	53±9	66±22
3,0 + 10,0	52±16	85±14
3,0 + 20,0	134±48	149±27

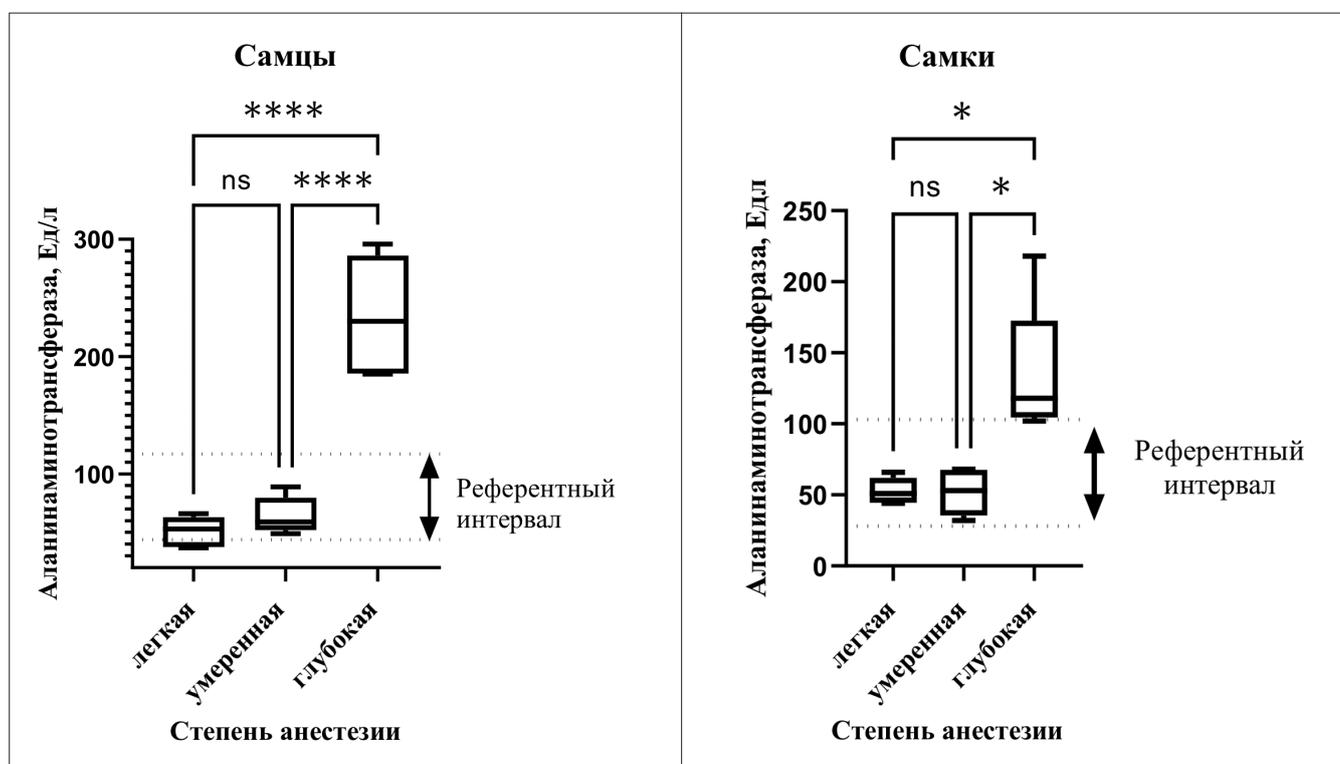
значимых изменений между группами не наблюдалось, за исключением показателей, представленных в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно увеличение активности ALT у самцов в группе с использованием

глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной в 4–5 раз. Схожая картина наблюдается и у самок: увеличение ALT в группе с использованием глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной в 2,5 раза. Наблюдается увеличение активности AST у самцов и у самок в группах с использованием глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной более чем в 2 раза.

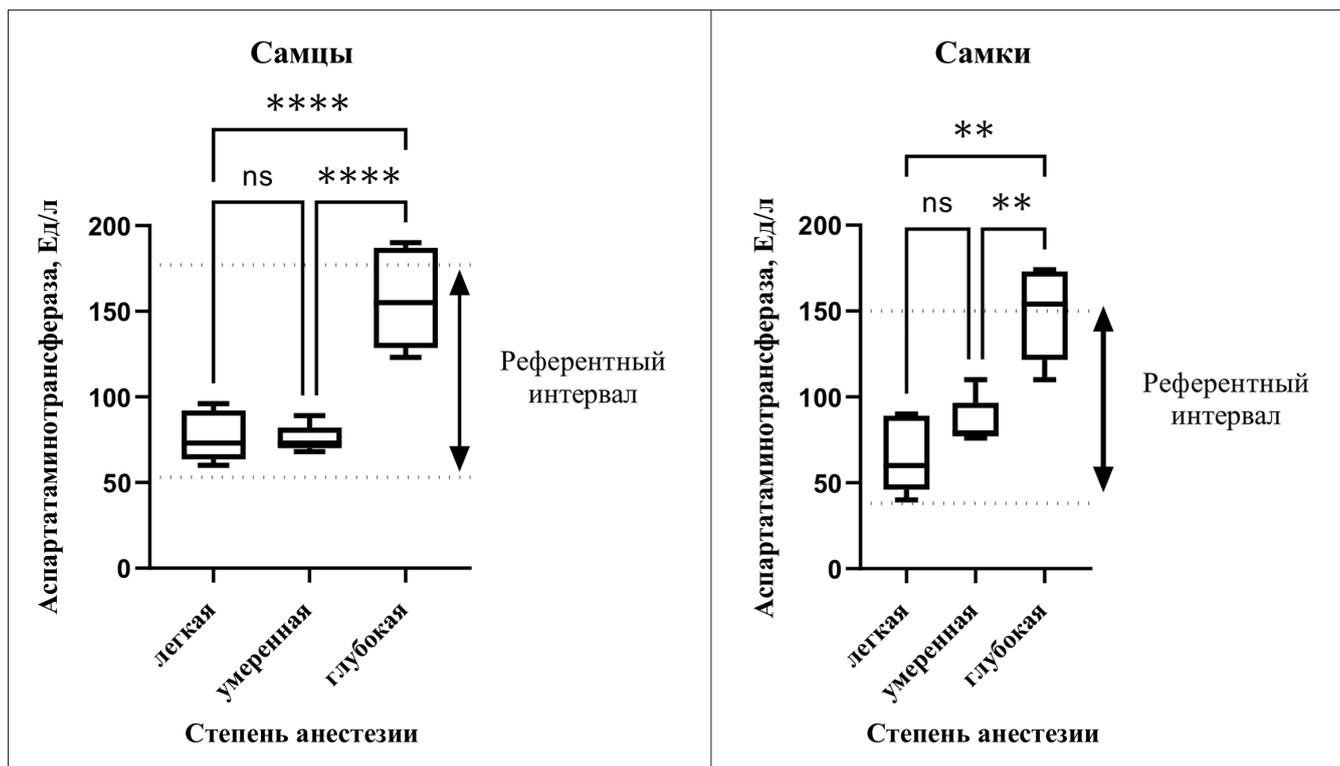
Изменения уровня ALT у морских свинок при использовании различных доз Ксила® и Золетил® представлены на рис. 5.

Как мы видим из рис. 5, в активности ALT нет статистически значимых различий между легкой и умеренной степенью анестезии как у самцов, так и самок. У животных обоих полов наблюдается статистически значимое увеличение активности ALT в группе с глубокой степенью анестезии по сравнению с группами легкой и умеренной, для самцов при  $p < 0,0001$ , для самок при  $p < 0,05$ . При использовании



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ , ns – отсутствие статистической значимости

**РИС. 5.** Изменение ALT при различных режимах дозирования



Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ , ns – отсутствие статистической значимости

**РИС. 6.** Изменение AST при различных режимах дозирования

анестезии в дозах Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг (глубокая степень анестезии) отмечается превышение референтного интервала.

В активности AST наблюдается схожая с ALT картина (рис. 6).

Как мы видим из рис. 6, в активности AST нет статистически значимых различий между легкой и умеренной степенью анестезии как у самцов, так и самок. У животных обоих полов наблюдается статистически значимое увеличение уровня AST в группе глубокой степени анестезии по сравнению с группами легкой и умеренной, для самцов при  $p < 0,0001$ , для самок при  $p < 0,01$ . При использовании анестезии в дозах Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг (глубокая степень анестезии) отмечается превышение референтного интервала.

В настоящее время в литературе не описаны случаи гепатотоксического действия препаратов Ксила® и Золетил® или их комбинации у морских свинок. Предполагаем,

что увеличение активности AST и ALT, наблюдаемое через 4 часа после введения анестезии (Ксила® и Золетил®), схоже с действием кетамина и ксилазина, которые проводились на мышах ICR [19]. По мнению авторов, эти изменения могут быть обусловлены усилением перекисного окисления липидов. Кроме того, существуют данные, что использование кетамина и ксилазина может приводить к синусоидальному застою у самок мышей C57BL/6J, а также у самцов мышей BALB/c и C3H. Основным механизмом, приводящим к этим изменениям, может быть постепенное исчезновение клаудина-1 (одной из молекул адгезии), образующего плотные соединения в течение периода от 3 до 16 часов после введения препаратов; через 24 часа после анестезии клаудин-1 быстро восстанавливался. Прерывание F-актина и полимеризации цитоскелета микротрубочек являются дополнительными механизмами, возможно, опосредующими эффекты кетамина и ксилазина [20,21].

## ВЫВОДЫ

Представленные данные помогут специалистам в области доклинических и биомедицинских исследований дифференцировать фоновое влияние анестезии ксилазином, тилетамин и золазепамом на организм морских свинок от действий препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

Ксилазин, тилетамин и золазепам представляют собой комбинацию сильнодействующих сердечно-сосудистых депрессантов, при использовании которых наблюдается незначительное угнетение дыхательной функции.

Не наблюдается клинически и статистически значимого влияния различных доз ксилазина и тилетамина, золазепам на гематологические и большинство биохимических показателей крови, а также систему гемостаза. Наблюдается статистически значимое влияние тилетамина и золазепам в дозе 20 мг/кг на уровень ALT и AST, что может свидетельствовать о гепатотоксичности препарата в данной дозе.

Было установлено, что для достижения легкой степени анестезии возможно использовать дозы Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; для умеренной степени анестезии – дозы Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг; для глубокой степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Данные дозы могут быть рекомендованы без ограничений.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макарова М.Н. Определение степени тяжести процедур / М.Н. Макарова, М.А. Ковалева // *Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», 2022. – С. 174–240. DOI 10.57034/978-5-6048955-0-4-s8. – EDN UJVEMJ.*
2. Green C.J. Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals // *Laboratory Animals*. 1975. Vol. 9. № 3. P. 161–178.
3. Ueno Y., Higashiyama M., Haque T. et al. Motor representation of rhythmic jaw movements in the amygdala of guinea pigs // *Archives of Oral Biology*. 2022. Vol. 135. P. 105362. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105362.
4. Williams W.R., Johnston M.S., Higgins S. et al. Blood profiles in unanesthetized and anesthetized guinea pigs (*Cavia porcellus*) // *Lab. animal*. 2016. Vol. 45. № 1. P. 35–41. DOI: 10.1038/labana.911.
5. Kuo W.C., Ko J., Collins, B. R. et al. Evaluation of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine-butorphanol and medetomidine-butorphanol-ketamine in guinea pigs // *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2001. Vol. 28. № 2. P. 107–108. DOI: 10.1046/j.1467-2987.2001.temp.doc.x-i18.
6. Morgan D.R., Scobie S., Arthur D.G. Evaluation of Zoletil and other injectable anaesthetics for field sedation of brushtail possums (*Trichosurus vulpecula*) // *Animal Welfare*. 2012. Vol. 21. № 4. P. 457–462.
7. Karasu A., Altug N., Aslan L. et al. Evaluation of the anesthetic effects of xylazine-ketamine, xylazine-tiletamine-zolazepam and tiletamine-zolazepam using clinical and laboratory parameters in rabbits // *Medycyna Weterynaryjna*. 2018. Vol. 74. №10. P. 646–652. DOI: 10.21521/mw.6119.
8. Gaertner D.J., Hallman T.M., Hankenson F.C. et al. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents // *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2008. P. 239–297. DOI: 10.1016/B978-012373898-1.50014-0.
9. Klaebel J.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Efficacy of fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease in guinea pigs // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022. Vol. 130. № 3. P. 385–393.
10. Svorc P., Bacova I., Svorc Jr.P. et al. Zoletil anaesthesia in chronobiological studies // *Biological*

- Rhythm Research*. 2016. Vol. 47. № 1. P. 103–110. DOI: 10.1080/09291016.2015.1084157.
11. Astashov M.E., Serov D.A., Tankanag A.V. Anesthesia effects on the low frequency blood flow oscillations in mouse skin // *Skin Research and Technology*. 2019. Vol. 25. № 1. P. 40–46.
  12. Amelchenko E.M., Bezriadnov D.V., Chekhov O.A. et al. Cognitive flexibility is selectively impaired by radiation and is associated with differential recruitment of adult-born neurons // *Journal of Neuroscience*. 2023. Vol. 43. №34. P. 6061–6083. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0161-22.2023.
  13. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: Доклинические исследования. – Справочник / Т.В. Абрашова, Я.А. Гуцин, М.А. Ковалева [и др.]. – Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2013. – 116 с. – ISBN 978-5-98709-619-2. – EDN PTSRUO.
  14. Isobe T., Honda M., Komatsu R. et al. Conduction and contraction properties of human iPS cell-derived cardiomyocytes: analysis by motion field imaging compared with the guinea-pig isolated heart model // *The Journal of toxicological sciences*. 2018. Vol. 43. № 8. P. 493–506. DOI: 10.2131/jts.43.493.
  15. Spevak C., Hamsher C., Brown C.Q. et al. The Clinical Significance of QT Interval Prolongation in Anesthesia and Pain Management: What You Should and Should Not Worry About // *Pain Medicine*. 2012. Vol. 13. № 8. P. 1072–1080. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01406.x.
  16. Lefkov S.H., Müssig D. Tiletamine-zolazepam and xylazine is a potent cardiodepressive combination: A case report // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*. 2007. Vol. 46. № 6. P. 63–64.
  17. Макарова М.Н., Шубин Д.В., Макаров В.Г. Частота дыхательных движений в доклинических исследованиях // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 3. С. 3.
  18. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 7: морские свинки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022; 3. DOI: 10.57034/2618723x-2022-03-01.
  19. Thompson J.S., Brown S.A., Khurdayan V. et al. Early effects of tribromoethanol, ketamine/xylazine, pentobarbital, and isoflurane anesthesia on hepatic and lymphoid tissue in ICR mice // *Comparative medicine*. 2002. Vol. 52. №1. P. 63–67.
  20. Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Nitric oxide induced by ketamine/xylazine anesthesia maintains hepatic blood flow during hypothermia // *Nitric Oxide*. 2006. Vol. 15. №1. P. 64–69. DOI: 10.1016/j.niox.2005.11.002.
  21. Chen F.H., Yu C.F., Yang C.L. et al. Multimodal imaging reveals transient liver metabolic disturbance and sinusoidal circulation obstruction after a single administration of ketamine/xylazine mixture // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. №1. P. 3657. DOI: 10.1038/s41598-020-60347-1.

---

## THE EFFECT OF THE COMBINATION OF XYLA AND ZOLETIL UPON REACHING DIFFERENT DEPTHS OF ANESTHESIA ON SOME INDICATORS IN GUINEA PIGS

**D.Yu. Akimov<sup>1,2</sup>, M.N. Makarova<sup>1</sup>, M.A. Akimova<sup>1</sup>, T.G. Barmina<sup>1</sup>, P.D. Shabanov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> RMC "HOME OF PHARMACY" JSC, the Leningrad Region, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", Saint-Petersburg, Russia

*As a result of this work, the selection of doses for mild, moderate and deep anesthesia of male and female guinea pigs was carried out. To achieve a mild degree of anesthesia, the most optimal dose of Xyla® 2 mg/kg and Zoletil® 8 mg/kg was established; for a moderate degree – Xyla® 3 mg/kg and Zoletil® 10 mg/kg; for a deep degree – Xyla® 3 mg/kg + Zoletil® 20 mg/kg.*

*The effect of the selected drug concentrations on the physiological parameters of guinea pigs, including blood oxygen saturation, respiratory rate and heart rate, as well as ECG parameters, was studied. Additionally, the effect of the tested object in different doses on the general clinical analysis of animal blood, their biochemical profile and hemostasis was determined.*

**Keywords:** xyla, zoletil, anesthesia, guinea pigs