

УДК 615; 57.084.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.32.12.008>

ВЛИЯНИЕ КСИЛАЗИНА НА ВИТАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ И КРОЛИКОВ

Д.Ю. Акимов, главный ветеринарный врач АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург;

akimov.du@doclinika.ru

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

makarova.mn@doclinika.ru

С.В. Гущина, специалист по валидации и статистике АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

guschina.sv@doclinika.ru

М.А. Акимова, главный зоотехник АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

akimova.ma@doclinika.ru

С.О. Хан, ветеринарный фельдшер АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

han.so@doclinika.ru

П.Д. Шабанов, доктор мед. наук, профессор, зав. отделом нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург;

pdshabanov@mail.ru

Целью исследования послужила оценка влияния ксилазина на витальные системы у лабораторных грызунов и кроликов. Было сформировано три группы (в каждой по 5 самцов и 5 самок) таких животных, как мыши, крысы, морские свинки, кролики. Исследуемым объектом являлся препарат Ксила® (действующее вещество – ксилазина гидрохлорид), дозы подбирались на основании литературных данных. Результаты: в стандартные протоколы доклинического исследования входила оценка действия препарата – кандидата в лекарственные средства на витальные системы: дыхательную и сердечно-сосудистую. Воздействие препаратов на респираторную систему оценивалось по изменению ЧДД. Измерение артериального давления входит в состав многих протоколов неклинических исследований, проводимых как на грызунах, так и на кроликах. Влияния ксилазина на систему гемостаза

и гематологический профиль крови установлено не было. Статистически значимые отклонения от данных РИ или от данных, полученных в контрольной группе, были зафиксированы только по показателю глюкозы крови. На основании проведенного исследования установлено, что ксилазин статистически значимо и дозозависимо угнетает респираторные функции организма, снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, не оказывает влияния на систему гемостаза повышает уровень глюкозы у грызунов.

Ключевые слова: ксилазин, грызуны, кролики, анестезия

Развитие большинства новых медицинских технологий начиналось с экспериментов на животных. Животные используются на протяжении всей истории медицины. Греческие

врачи-ученые, такие как Аристотель (384–322 до н. э.) и Эрасистрат (304–258 до н. э.), проводили эксперименты на живых животных. Неоценим вклад И.П. Павлова в исследования пищеварительной, нервной системы [17]. Однако в XX веке отношение к использованию животных в качестве тест-систем значительно изменилось. В настоящее время при работе с лабораторными животными (ЛЖ) необходимо руководствоваться Директивой 2010/63/EU, в которой проводимые на животных манипуляции по типу воздействия разделены на: а) без выхода из наркоза; б) легкие; в) умеренные; г) тяжелые. В научных исследованиях при выполнении манипуляций на лабораторных животных используются препараты для анестезии и их комбинации. Одним из наиболее широко применяемых препаратов и в России, и за рубежом является ксилазин – как в монорежиме в качестве седативного средства, так и в комбинации с другими препаратами.

Ксилазин – это ненаркотическое соединение, используемое для седативного эффекта, облегчения боли и мышечной релаксации в ветеринарной медицине.

Ксилазина гидрохлорид впервые синтезирован в 1962 году компанией Bayer, использовался в качестве антигипертензивного средства. Клиническое тестирование на людях подтвердило, что ксилазин оказывает угнетающее действие на ЦНС, вызывает снижение АД и ЧСС у здоровых людей. Одобрение его для использования человеком в качестве антигипертензивного средства не было получено из-за глубокой гипотонии и чрезмерной депрессии центральной нервной системы. Позже ксилазин был представлен в качестве седативного, болеутоляющего и миорелаксанта для использования в ветеринарии [37]. В России ксилазин официально зарегистрирован 21 июня 2001 года компанией ООО «Нита-Фарм» [16]. Первые публикации об использовании ксилазина на животных в РФ датируются 2004 годом [13].

По механизму действия ксилазин является сильным агонистом α_2 -адренорецепторов, эффекты которого опосредованы стимуляцией центральных α_2 -рецепторов. Стимуляция α_2 -адренорецепторов снижает высвобождение норадреналина и дофамина в центральной нервной системе (ЦНС), что приводит к седации, мышечной релаксации и снижению восприятия болевых раздражителей. Кроме того, его эффекты могут также быть реализованы через холинергические, серотонинергические, дофаминергические, α_1 -адренергические, гистаминергические или опиатные механизмы [27]. Ксилазин быстро всасывается, метаболизируется и выводится. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер из-за незаряженной липофильной природы соединения [41]. При парентеральном введении вызывает быстрое наступление диссоциированной анестезии. После внутримышечного (в/м) или подкожного (п/к) введения начало действия лекарственного средства наступает через 5–20 мин., после внутривенного (в/в) – через 1–5 мин.

Продолжительность седативного действия колеблется у крупного рогатого скота от 30 мин. до 5 ч, у лошадей – от 30 мин. до 1 ч, у мелких домашних животных – от 1 до 2 ч. Анальгезирующее действие сохраняется у крупного рогатого скота до 45 мин., у мелких животных – от 15 до 30 мин., у лошадей продолжительность его варьирует от 5 до 20 мин. в зависимости от дозы и индивидуальной чувствительности организма. Миорелаксирующее действие у животных наступает через 20–50 мин.

Седативное и обезболивающее действие ксилазина подавляет передачу нервных импульсов в ЦНС [10]. В качестве агониста ксилазин приводит к снижению нейротрансмиссии норадреналина и дофамина [21].

В литературе нет данных об использовании ксилазина на мелких грызунах в качестве основного индуктора, как правило, его

применяют в комбинации с кетаминем, тiopенталом натрия или в качестве премедикации с тилетаминем и золазепамом [3,40]. Кроме того, в инструкции отсутствуют рекомендованные дозы для мышей, крыс, морских свинок и кроликов. В связи с этим **целью** нашего исследования послужило установление доз, приводящих к седации и миорелаксации лабораторных животных, и оценка их влияния на ключевые витальные показатели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальной комиссией по биоэтике. Данные об экспериментальных группах представлены в табл. 1. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Исследуемые объекты и дозы. Препарат Ксила® (действующее вещество – ксилазина

гидрохлорид, Эстония) во всех случаях вводился внутримышечно (в/м). Дозы были подобраны на основании литературных данных, где ксилазин использовался в комбинации с другими препаратами, например NMDA-антагонистами, диссоциативными анестетиками или средствами для ингаляционного наркоза. Доза ксилазина для мышей варьирует от 1 до 30 мг/кг [28,29]; для крыс от 5 до 10 мг/кг [19,20,26,32,46,47,50]; для морских свинок от 2,5 до 15 мг/кг [23,34,35,45,49]; для кроликов от 1 до 15 мг/кг [2,18,33,39,48]. В исследовании дозы подобраны с учетом глубины анестезии по отношению к степени тяжести процедуры и представлены в табл. 2.

Определение глубины анестезии проводили с помощью оценки пальпебрального, pedalного, роговичного рефлексов, реакции зрачка на свет и спонтанных движений, затрудняющих проведение измерений, в балльной системе, где 0 – полное отсутствие рефлекса; 1 – заторможенность или гиперреакция; 2 – полное сохранение рефлекса (кроме тех случаев, когда рефлекс слабо выражен уже при легкой глубине анестезии) (табл. 3).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

Вид животных	Кол-во голов	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
		Ср. масса в группе, г ($M \pm m$)			
Мыши	♂ 5 голов	25,2 ± 2,1	24,2 ± 0,9	25,8 ± 2,5	26,1 ± 2,6
	♀ 5 голов	23,1 ± 1,1	24,5 ± 2,0	24,1 ± 1,8	25,0 ± 2,7
Крысы	♂ 5 голов	235 ± 18	236 ± 20	230 ± 20	237 ± 28
	♀ 5 голов	210 ± 10	212 ± 18	221 ± 22	218 ± 14
Морские свинки	♂ 5 голов	784 ± 46	644 ± 56	814 ± 68	784 ± 46
	♀ 5 голов	639 ± 52	609 ± 42	680 ± 48	628 ± 41
Кролики*	♂ 5 голов	3,5 ± 0,4	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,3
	♀ 5 голов	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,1

*Для кроликов средняя масса тела в группе ($M \pm m$) указана в кг.

Таблица 2

ДОЗЫ КСИЛАЗИНА, ВЫБРАННЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вид животных	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
		Ксилазин, мг/кг		
Мыши	Физиологический раствор вводился внутримышечно. Объем введения был равен объему введения ксилазина в группе 3.	5	10	30
Крысы		5	6	10
Морские свинки		2,5	3,5	5
Кролики		2,5	3,5	5

Для контрольных групп (КГ) данный фактор не рассчитывался, так как животные находились в сознании, сумма баллов составляла 40. Оценка рефлексов проводилась на четырех временных точках 1, 3, 5 и 10 мин. путем сложения баллов за все рефлексы и дальнейшего расчета $M \pm m$.

Время начала анестезии считали индивидуально для каждой особи на точке с минимальной суммой баллов. Окончанием

анестезии для каждого животного считали сумму в 160 баллов, когда спонтанные движения учащались и мешали проведению измерений ЧДД.

Регистрировали физиологические параметры, а именно измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД) для всех животных с помощью пьезокерамического датчика для регистрации ЧДД с разъемом типа BNC и программного обеспечения PowerLab® (Adinstruments,

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ

Рефлекс	Параметр оценки	Глубина анестезии, баллы		
		Л	У	Г
Пальпебральный	Моргательные движения век в ответ на легкое прикосновение к медиальному или латеральному углу глаза	2	1	0
Педальный	Сгибание или отдергивание конечности в ответ на сжатие кожной складки на подушечки пальцев/копыт	1	0	0
Роговичный	Моргание в ответ на легкое прикосновение колпачком от иглы к роговице глаза	1	1	0
Реакция зрачка на свет	Моргание в ответ на воздействия яркого света	2	1	0
Спонтанные движения	Дрожание, некоординированное сгибание и разгибание конечностей, подергивание мышц или тремор	1	0	0

Примечание: «Л» – легкая; «У» – умеренная; «Г» – глубокая.

Австралия). Артериальное давление (АД) для крыс регистрировали системой неинвазивного измерения кровяного давления грызунов «Систола» (Россия, ООО «Нейроботикс»), а для кроликов осуществляли при помощи ветеринарного монитора давления Zoomed BPM-1 (ЗАО «ИСТ Медикал», Россия), с использованием манжеты № 2, накладываемой на грудную конечность животных. У мышей и морских свинок измерение давления не проводилось. Для контрольной группы животных на протяжении пяти дней проводилось ежедневное приучение всех видов животных к процедуре измерения ЧДД, а для крыс и кроликов – дополнительно к процедуре измерения АД.

Через 4 часа после введения тестируемых объектов осуществляли взятие крови. Использовали гематологический анализатор MYTHIC 18 Vet для исследований уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроците, распределении эритроцитов по величине, тромбоцитов, среднего размера тромбоцитов, тромбокриты, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему). С помощью анализатора биохимического Random Access A-25, исследовали общий белок, альбумины, глобулины, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, холестерин, креатинин, мочевины, глюкозу, триглицериды, общий билирубин. С помощью анализатора показателей гемостаза «АПГ2-02оп» (ЭМКО) оценивали протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и Statistica 10. Данные были оценены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро – Уилка) и услови-

ям 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. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюки. Также был проведен корреляционный анализ и регрессионный анализ связи физиологических показателей и дозы анестезии критерием Пирсона и методом линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд процедур в доклинических исследованиях требуют фиксации, анестезии или седации животного. В зависимости от вида животного, процедуры, оборудования и навыков персонала требуется разное время для выполнения той или иной манипуляции. Глубина анестезии, вызываемой ксилазином, и ее продолжительность отражены в табл. 4.

Потеря рефлексов у группы 1 (Г1) независимо от вида и пола животного характеризовалась снижением рефлексов на 40–45% по отношению к бодрствующим. Данную стадию можно характеризовать как минимальную седацию (анксиолизис) или легкую (поверхностную) анестезию: животные находятся в состоянии бодрствования, контактируя с персоналом, но познавательная функция и координация нарушены, выражена миорелаксация в состоянии покоя. Продолжительность седации варьировала от 6,0 до 7,6 мин.

Потеря рефлексов у группы 2 (Г2) независимо от вида и пола животного показывала снижение рефлексов вдвое и более и характеризовалась как умеренная глубина наркоза: депрессия сознания, при которой животные реагируют на громкие звуки рядом (звук

ПОКАЗАТЕЛИ ГЛУБИНЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНЕСТЕЗИИ

Вид животного	Пол	Глубина анестезии, сумма баллов (M±m)			Продолжительность анестезии, мин (M±m)		
		Группа 1*	Группа 2*	Группа 3*	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Мыши	♂	23,8±0,2	19,4±0,3	11,6±0,3	6,4± 0,3	11,6±1,2	24,5± 2,4
	♀	22,2±0,4	19,6±0,2	11,2±0,2	6,8± 0,4	12,0 ±0,9	24,8±1,9
Крысы	♂	23,6±0,4	20,2±0,7	16,2±0,4	6,4± 0,4	10,6±0,8	18,4±0,9
	♀	23,4±0,4	21±0,5	16,6±0,6	6,1±0,2	11,4± 1,1	18,8±0,9
Морские свинки	♂	23,4±0,4	20±0,6	17,6±0,9	6±0,7	11±0,7	18,6±0,7
	♀	23,6±0,2	21±0,5	16,6±0,6	6,1±0,3	12,5±0,7	18,4±0,5
Кролики	♂	23,2±0,6	21±0,6	17±0,5	7,4±0,3	13,4±0,8	18,4±1,6
	♀	23,6±0,2	20,4±0,8	16,6±0,6	7,6±0,5	12,4±0,5	18,2±1,4

Примечание: максимальная сумма баллов у бодрствующих животных контрольной группы – 40.

* Данные экспериментальных групп статистически значимо отличались от контрольной, при $p > 0,0001$.

падающих ключей) или легкий тактильный стимул (поглаживание), миорелаксация. Продолжительность анестезии варьировала от 10,6 до 13,4 мин.

В группе 3 (Г3) наблюдалась глубокая анестезия: животные не могут быть легко пробуждены, но реагируют на болевой стимул, миорелаксация. Потеря рефлексов у мышей регистрировалась более чем на 70% с продолжительностью около 24 мин., тогда как у крыс, морских свинок и кроликов – около 60% с длительностью около 18 мин. В стандартные протоколы доклинического исследования входит оценка действия препарата – кандидата в лекарственные средства на витальные системы: дыхательную и сердечно-сосудистую. Воздействие препаратов на респираторную систему оценивается по изменению ЧДД. На рис. 1–4 представлены данные по влиянию ксилазина на ЧДД у мышей, крыс, морских свинок и кроликов.

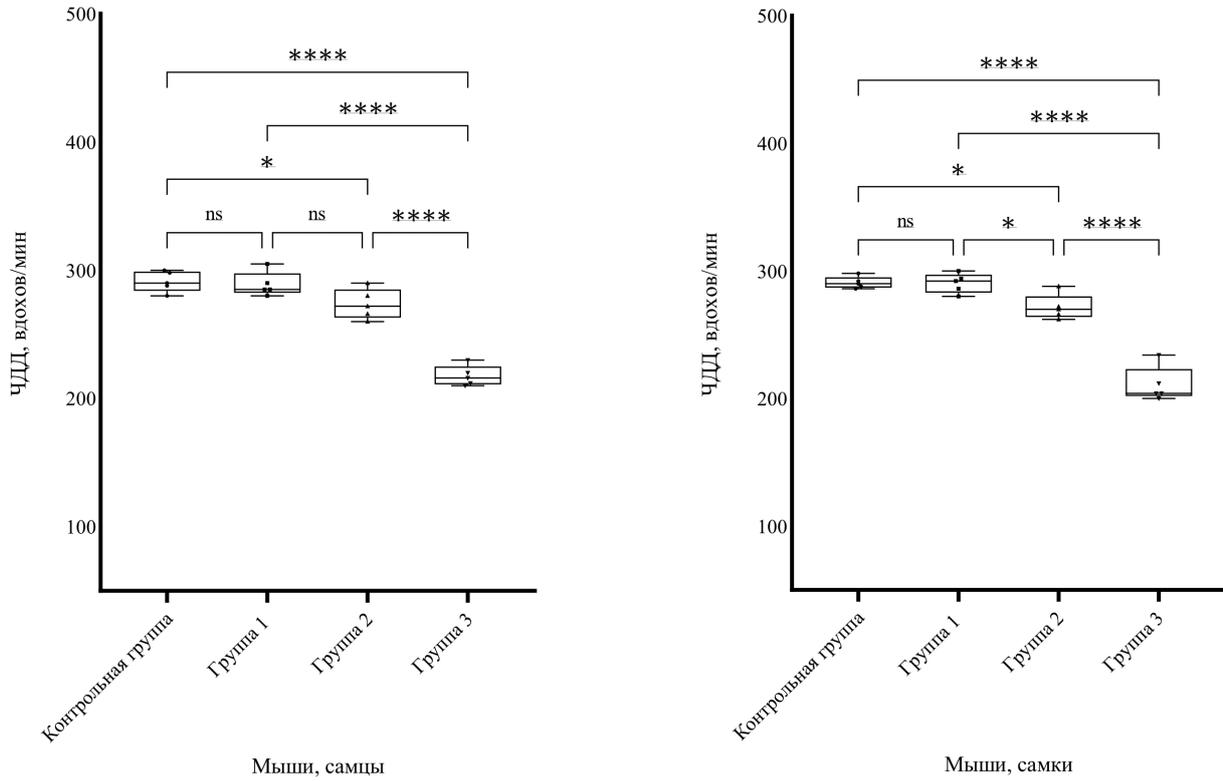
В норме у мышей и кроликов частота дыхательных движений составляет: у мышей 200–300 [11,42], у кроликов 150–441 [12,44]. У крыс

и морских свинок этот показатель несколько ниже и составляет: у крыс 58–324 [22], у морских свинок 40–150 [6].

Как видно из рис. 1, самцы и самки мышей схоже реагируют на введение аналогичных доз ксилазина. Статистически значимое снижение ЧДД наблюдалось в Г2 и Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [7,30].

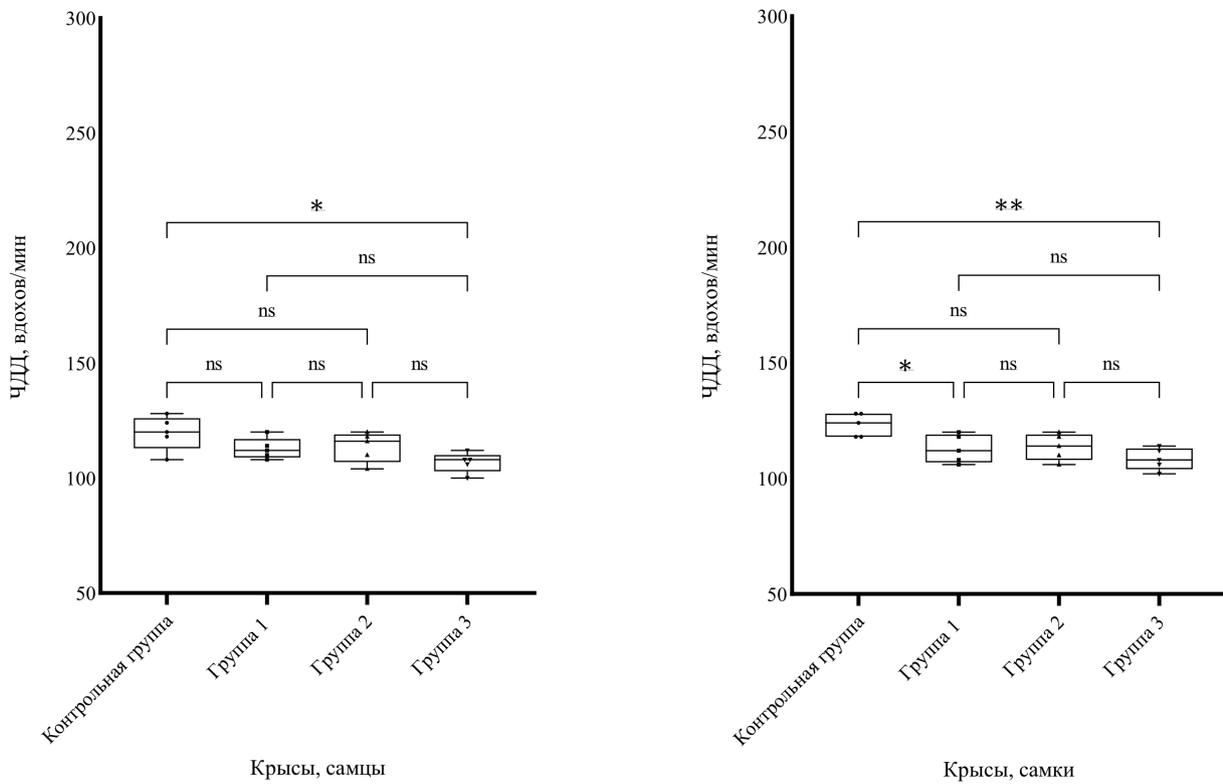
Как следует из рис. 2, самцы и самки крыс схоже реагируют на введение аналогичных доз ксилазина. Статистически значимое снижение ЧДД наблюдалось в Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [8].

На рис. 3 видно, что у самцов и самок морских свинок на фоне применения ксилазина отражено статистически значимое уменьшение ЧДД: у самцов Г2 и Г3, а у самок только в группе Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [12,43].



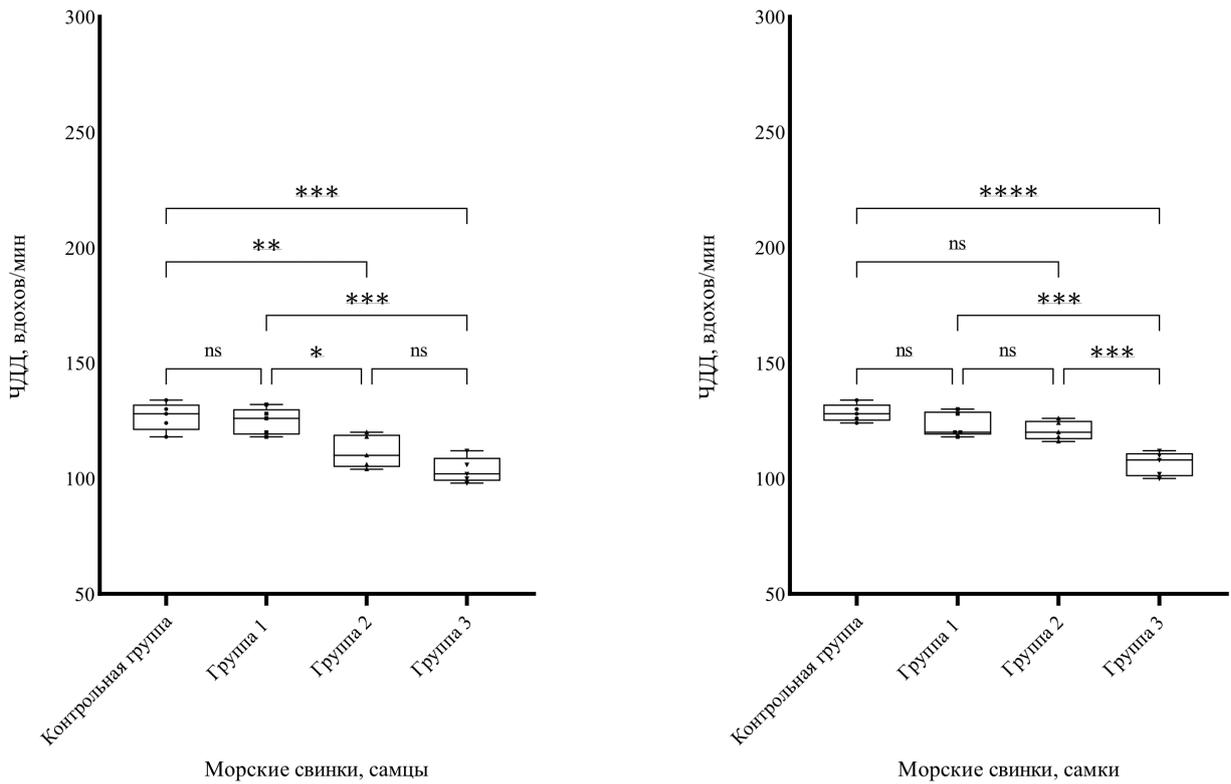
Примечание: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 1. Влияние ксилазина на ЧДД мышей



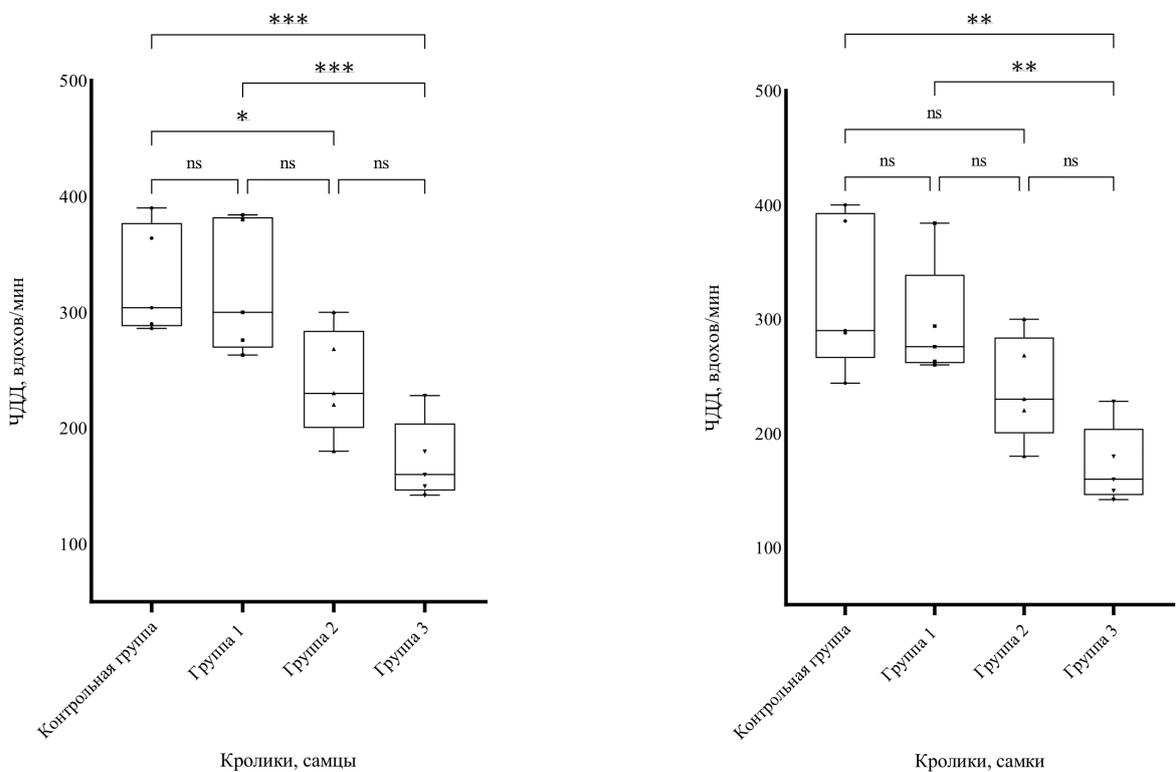
Примечание: * $p < 0,05$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 2. Влияние ксилазина на ЧДД крыс



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 3. Влияние ксилазина на ЧДД морских свинок



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 4. Влияние ксилазина на ЧДД кроликов

На рис. 4 у самцов и самок кроликов, так же как и у грызунов, на фоне применения ксилазина отражено статистически значимое уменьшение ЧДД: у самцов в группах Г2 и Г3, у самок только в Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [12].

Можно считать, что действие ксилазина на все виды животных независимо от пола схожее и заключается в угнетении дыхательных центров [36].

В условиях доклинических исследований кардиобезопасности препаратов – кандидатов в лекарственные средства наиболее частыми параметрами их оценки являются проведение электрокардиографии (ЭКГ) и измерение артериального давления.

Измерение артериального давления входит в состав многих протоколов неклинических исследований, проводимых как на грызунах, так и на кроликах. На следующем этапе работы мы провели исследование влияния

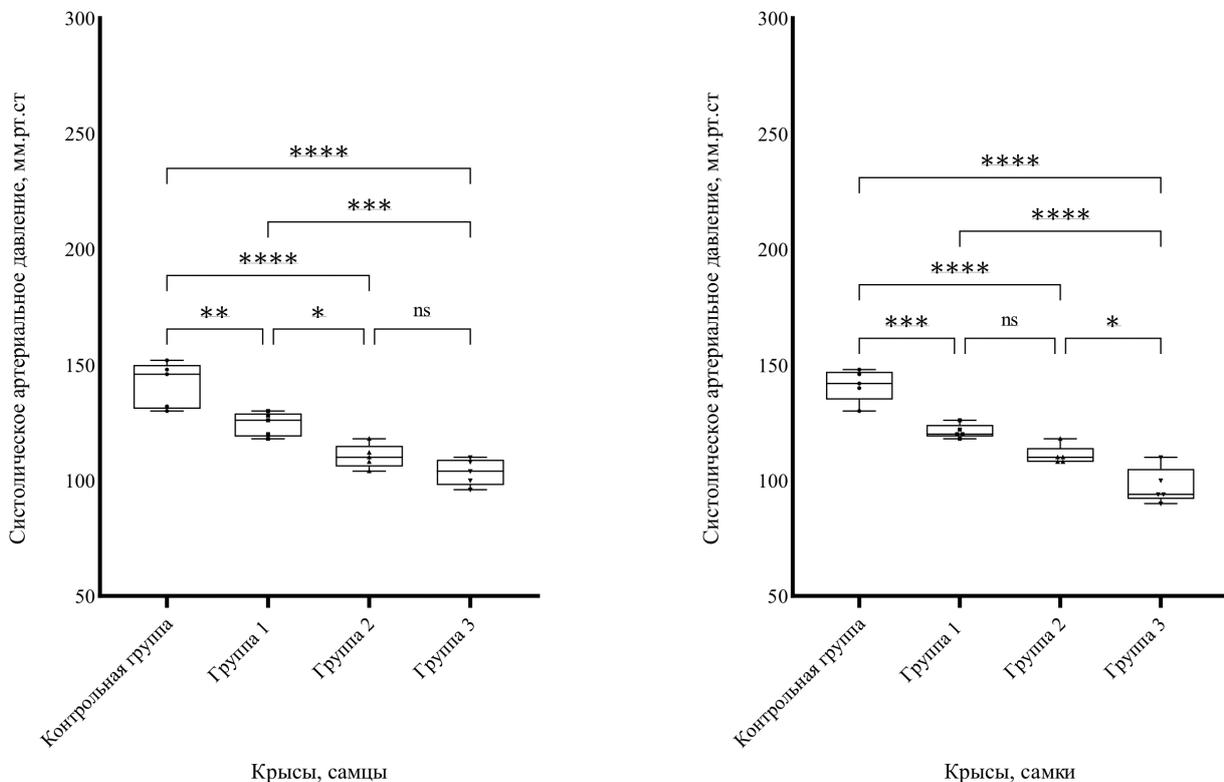
ксилазина в различных дозах на артериальное давление у крыс и кроликов (рис. 5–8).

Как мы видим на рис. 5 и 6, у самцов и самок крыс на фоне применения ксилазина наблюдается дозозависимое, статистически значимое уменьшение систолического и диастолического АД по отношению к контрольной группе.

Полученные нами данные частично согласуются с данными, полученными от крыс на кетамин-ксилазиновой анестезии, опубликованными в исследовании Matsubara N.K. и da Silva-Santos J.E. в 2024 г. [31].

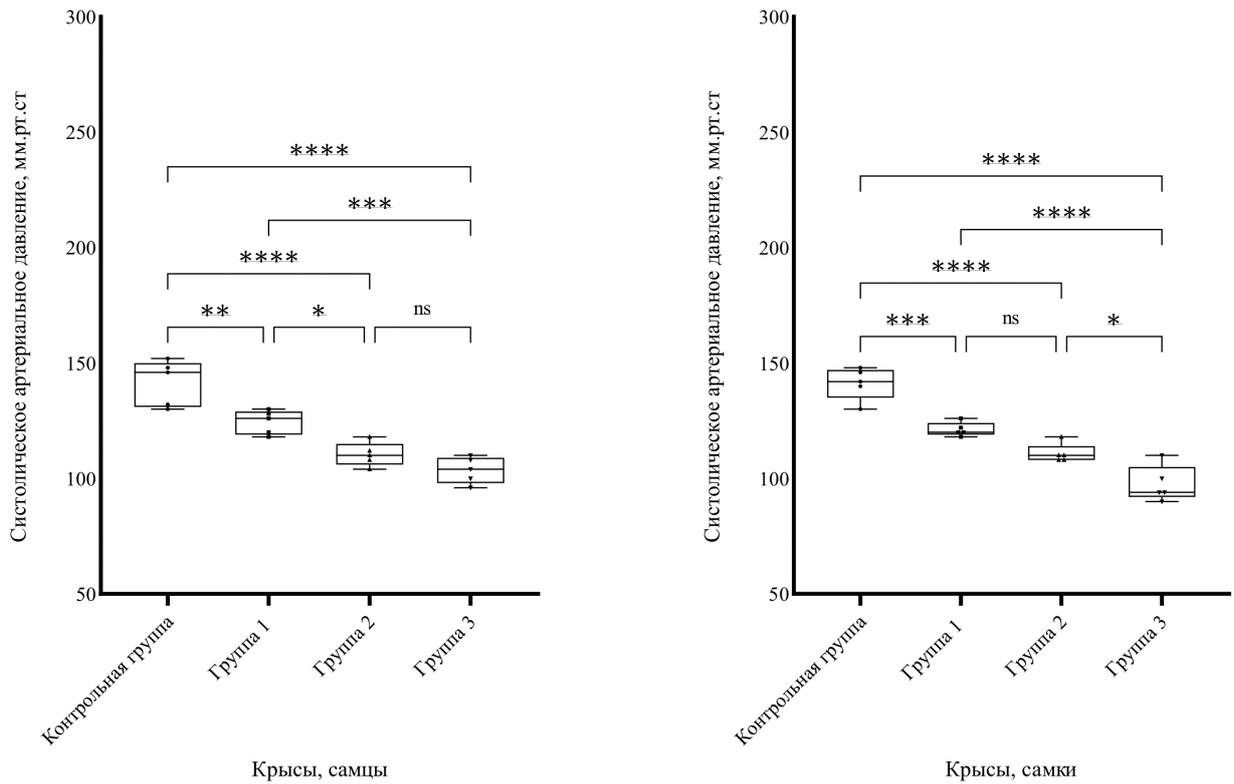
Как видно на рис. 7 и 8, у кроликов на фоне статистически значимого выраженного снижения систолического давления изменение диастолического АД было менее выражено как у самцов, так и у самок.

Механизм действия, скорее всего, вызван тем, что ксилазин ингибирует активность аденилатциклазы, вызывая гиперполяризацию норадренергических нейронов в медиальном дорсальном мосту, особенно в голубом



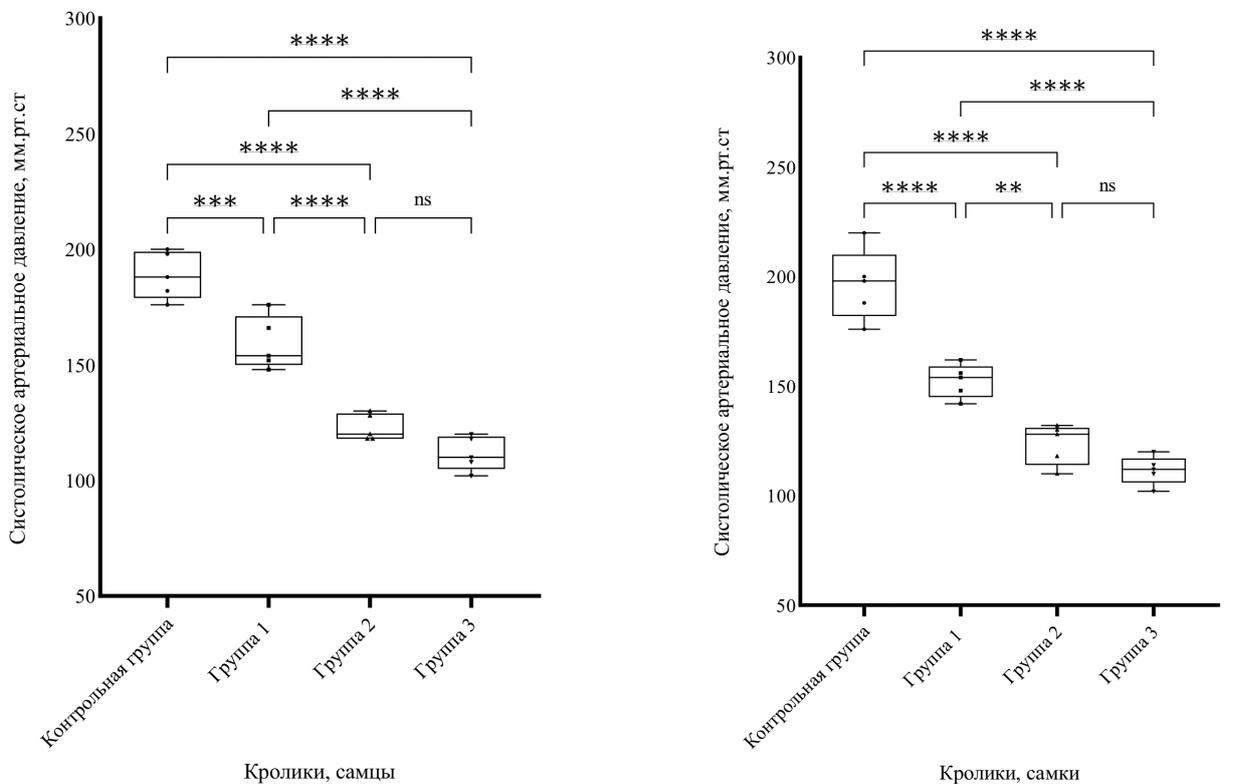
Примечания: * p<0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001; **** p<0,0001; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 5. Влияние ксилазина на систолическое АД крыс



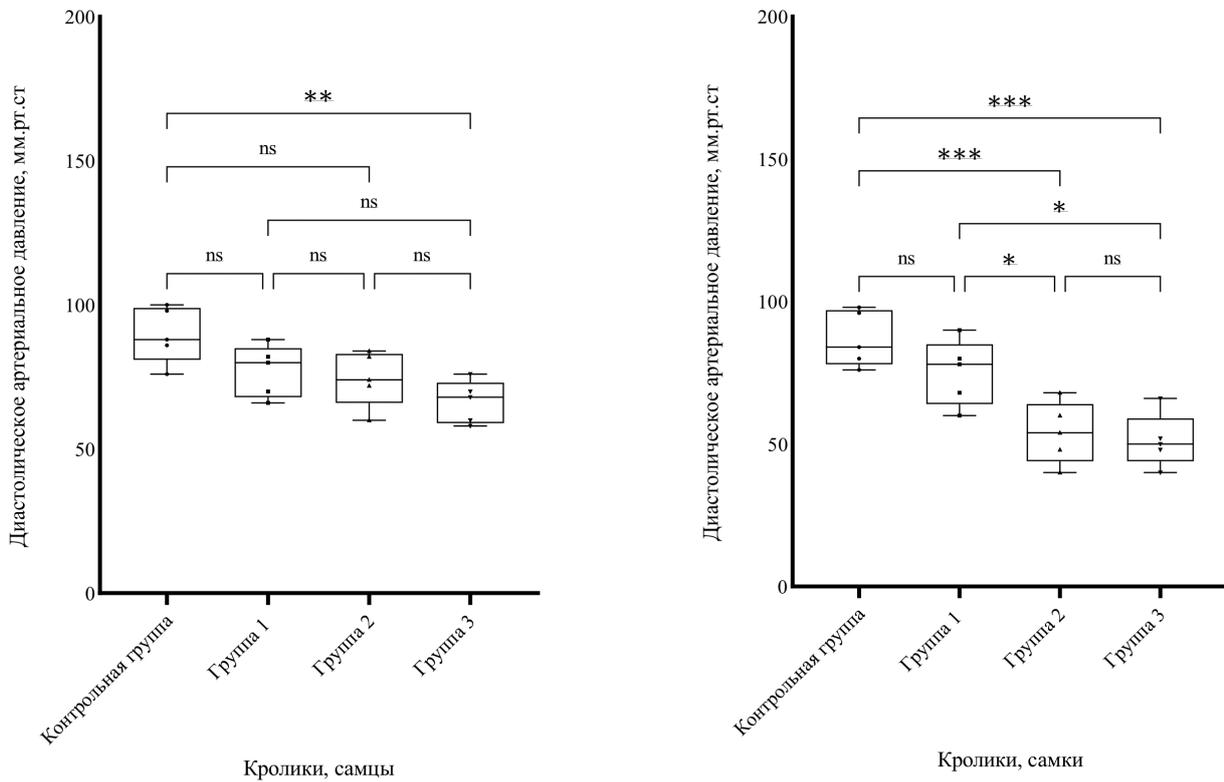
Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 6. Влияние ксилазина на диастолическое АД крыс



Примечания: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 7. Влияние ксилазина на систолическое АД кроликов



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 8. Влияние ксилазина на диастолическое АД кроликов

пятне [38], предотвращая попадание ионов кальция в нервное окончание, подавляя нервные импульсы, снижая высвобождение норадреналина и угнетая активность восходящих норадренергических путей, что приводит к гипнозу и седативному эффекту. Активация этой петли отрицательной обратной связи и приводит к снижению артериального давления [25].

Чтобы оценить влияние ксилазина на физиологические параметры различных видов лабораторных животных, провели корреляционный анализ зависимости размера эффекта от вводимой дозы. В табл. 5 представлены значения коэффициента корреляции Пирсона (r). Для всех групп коэффициенты были статистически значимы, что позволяет судить о наличии значительной, высокой связи.

Для оценки видовой чувствительности для каждого параметра была оценена регрессионная модель зависимости размера эффекта от дозы ксилазина. В качестве модели регрессионной зависимости во всех случаях выбрана

линейная функция. В ходе анализа были найдены уравнения линейной зависимости размера эффекта от дозы. В качестве основного параметра, характеризующего чувствительность к ксилазину, был выбран коэффициент наклона линейной функции, который выражает скорость изменения эффекта при увеличении дозы.

Этот показатель представлен в табл. 5 с указанием стандартной ошибки наклона. Также на этапе регрессионного анализа проводили сравнение параллельности прямых для зависимостей в группах самцов и самок каждого вида. В результате анализа выявлено, что межполовые различия в чувствительности к ксилазину статистически не значимы для всех показателей и видов животных.

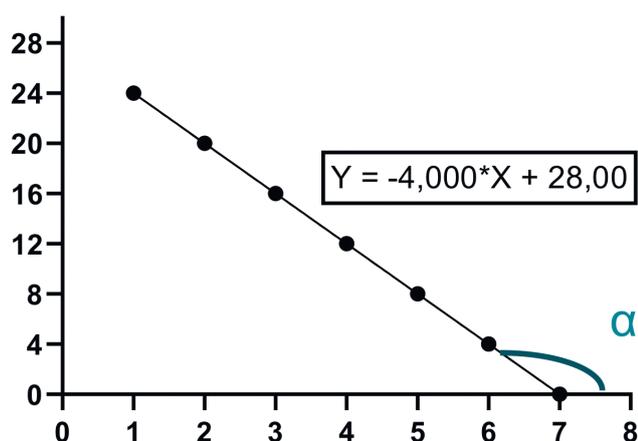
Поскольку значимых отличий между самцами и самками выявлено не было, результаты были объединены и проведен сравнительный регрессионный анализ для всех видов животных. Результаты представлены на графике (рис. 10).

Таблица 5

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗМЕРА ЭФФЕКТА ОТ ДОЗЫ

Вид животных	Показатель	Пол	Угол наклона±ошибка	r ^А
Мыши	ЧДД	самцы	-2,591±0,195	-0,953
		самки	-2,840±0,206	-0,956
Крысы	ЧДД	самцы	-1,253±0,354	-0,64
		самки	-1,476±0,332	-0,72
	Систолическое АД	самцы	-3,933±0,480	-0,888
		самки	-4,432±0,375	-0,941
	Диастолическое АД	самцы	-2,43±0,425	-0,802
		самки	-2,611±0,440	-0,813
Морские свинки	ЧДД	самцы	-4,762± 0,88	-0,785
		самки	-4,068±0,70	-0,807
Кролики	ЧДД	самцы	-31,11±6,62	-0,742
		самки	-29,55±6,49	-0,732
	Систолическое АД	самцы	-16,29±1,41	-0,939
		самки	-17,69±1,42	-0,946
	Диастолическое АД	самцы	-4,566±1,042	-0,718
		самки	-7,683±1,362	-0,799

Примечание: А – корреляционная зависимость размера эффекта от дозы ксилазина. Результаты представлены в виде значения коэффициента Пирсона (r).



Коэффициент наклона линейной функции (k) равен тангенсу угла α и соответствует изменению значения Y при изменении значения X на 1.

$$k = \frac{\Delta Y}{\Delta X}$$

РИС. 9. Линейная функция

Наиболее выраженный дозозависимый эффект влияния ксилазина на ЧДД проявляется на кроликах, где мы видим резкое снижение показателя уже при дозе 5 мг/кг. Таким образом, наиболее чувствительна к депрессорному влиянию ксилазина респираторная система кроликов, что позволяет более избирательно подходить к выбору средства для наркоза для этого вида животных.

Как показано на рис. 11, наиболее выраженный дозозависимый эффект влияния ксилазина на систолическое и диастолическое АД проявляется на кроликах, где мы видим резкое снижение показателя уже при дозе 5 мг/кг. Таким образом, наиболее чувствительна к депрессорному влиянию ксилази-

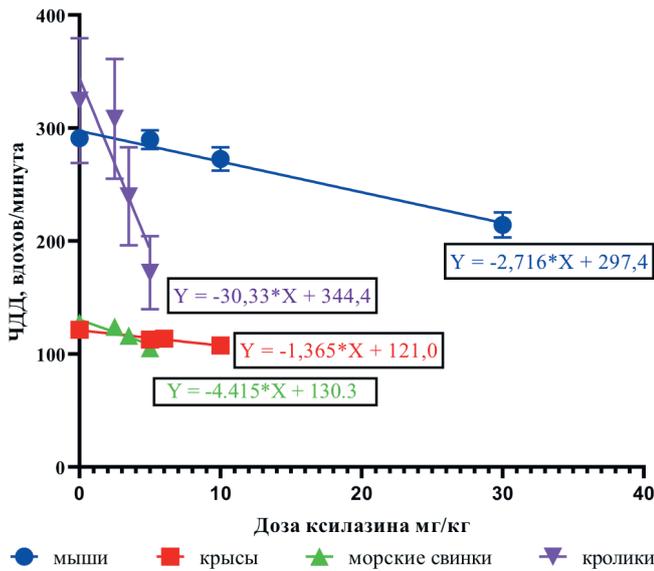


РИС. 10. Зависимость ЧДД от дозы ксилазина

на сердечно-сосудистая система кроликов, что позволяет более избирательно подходить к выбору средства для наркоза для этого вида животных.

Влияния ксилазина на систему гемостаза и гематологический профиль крови

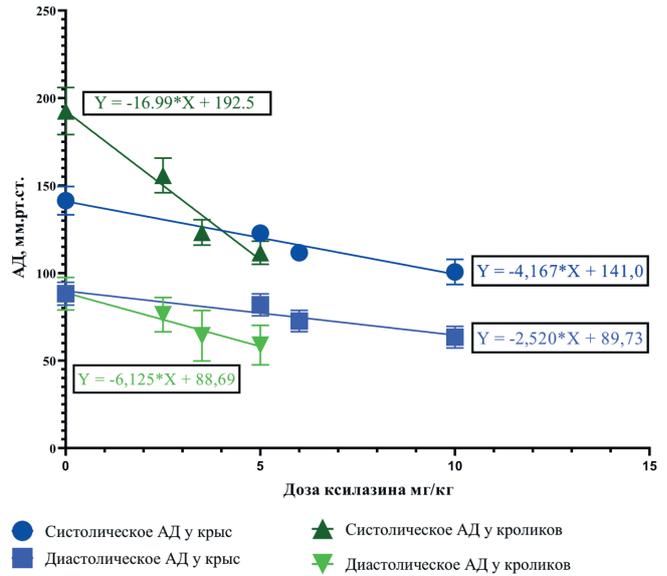
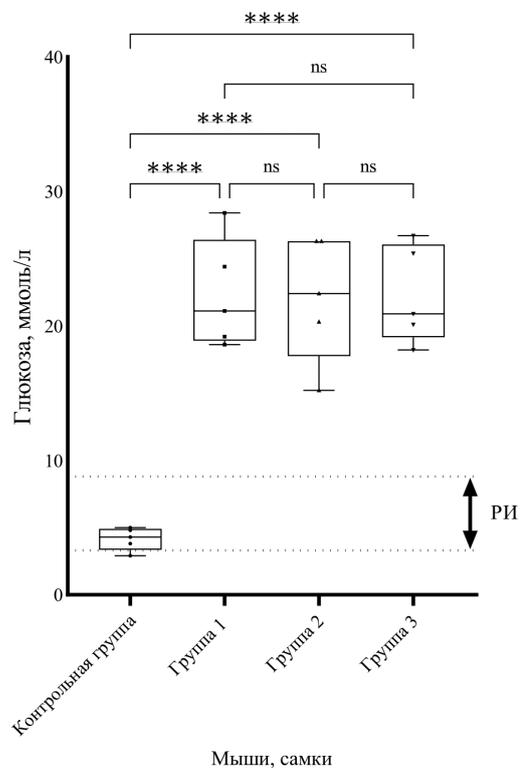
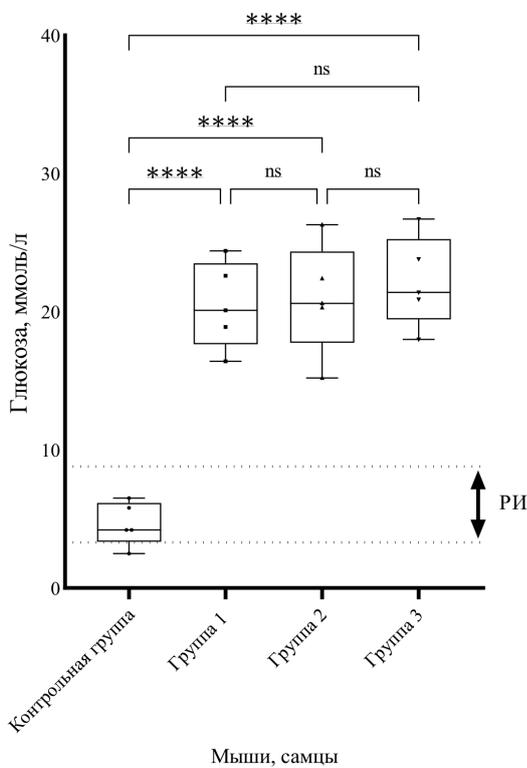


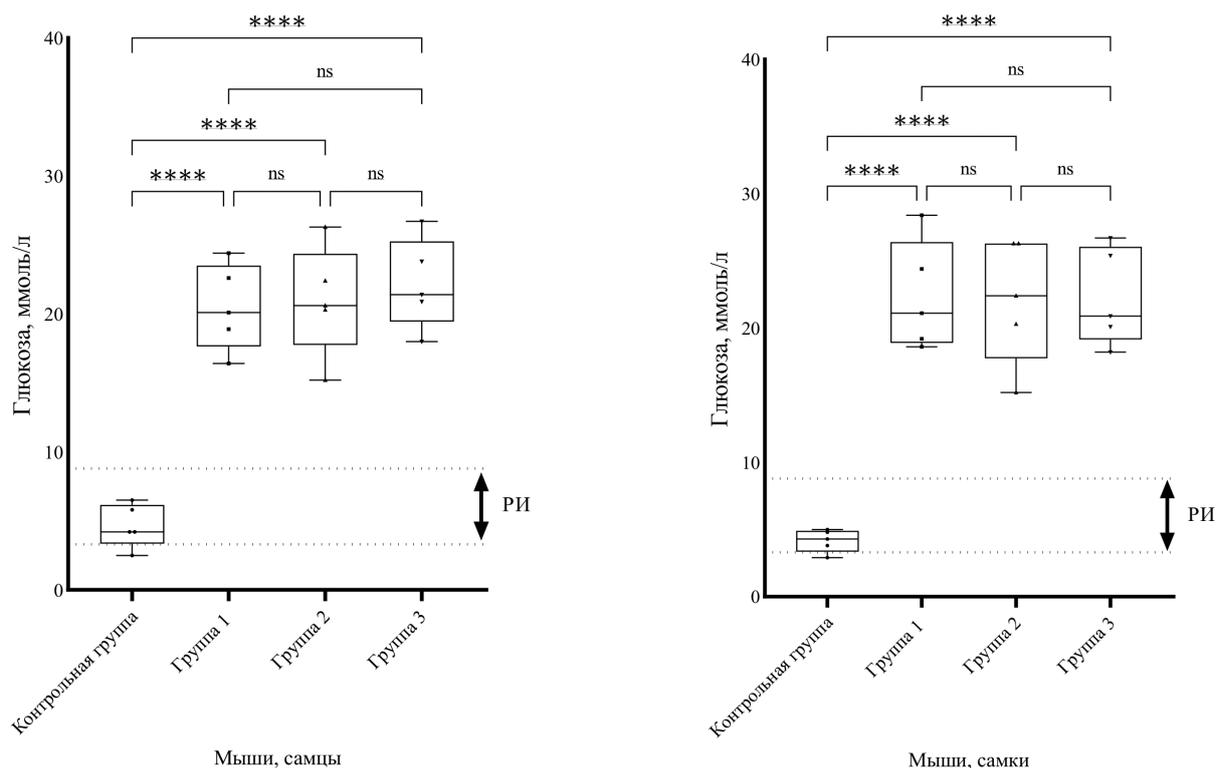
РИС. 11. Зависимость АД от дозы ксилазина

установлено не было, исследуемые показатели у всех видов животных были в пределах нормы и статистически значимо не отличались от данных, полученных в контрольной группе [1]. Основные показатели биохимического профиля крови были в пределах референсных



Примечания: **** p < 0,0001; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 12. Влияние ксилазина на уровень глюкозы у мышей



Примечания: **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 13. Влияние ксилазина на уровень глюкозы у мышей

интервалов (РИ) [4,5,14,15]. Статистически значимые отклонения от данных РИ или от данных, полученных в контрольной группе, были зафиксированы только по показателю глюкозы крови и отражены на рис. 12–13.

Как видно на рис. 12, у всех мышей наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе в 4–5 раз и по отношению к РИ. Отсутствие статистически значимых отличий между экспериментальными группами говорит об отсутствии дозозависимых эффектов.

У всех крыс наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе и по отношению к РИ. Отсутствие статистически значимых отличий между экспериментальными группами говорит об отсутствии дозозависимых эффектов.

У всех морских свинок наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе, но полученные данные остаются в диапазоне РИ.

Согласно литературным данным, агонисты α_2 -адренорецепторов обычно повышают уровень глюкозы в крови, несмотря на их симпатолитическое действие. Повышение уровня глюкозы в крови может быть существенным: высокие дозы агонистов α_2 -адренорецепторов более чем вдвое повышают уровень глюкозы в крови у многих видов животных. Опосредованное α_2 -адренорецепторами ингибирование секреции инсулина и снижение утилизации глюкозы из-за сопутствующей седации и гипотермии, вероятно, способствуют гипергликемическому эффекту [24].

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования установлено, что ксилазин:

- статистически значимо и дозозависимо угнетает респираторные функции организма как у грызунов, так и у кроликов, при этом

наиболее чувствительны к депрессорному влиянию оказались кролики;

- снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как у крыс, так и у кроликов, при этом наиболее чувствительны к депрессорному влиянию оказались кролики;
- не оказывает влияния на систему гемостаза, гематологические и биохимические параметры крови;
- повышает уровень глюкозы у грызунов, причем у мышей статистически значимо выше, чем в контрольной группе, и в 4–5 раз – по отношению к верхней границе нормы; у крыс почти вдвое по отношению к контрольной группе; а у морских свинок уровень глюкозы был в пределах референсных интервалов, но статистически значимо выше, нежели в контрольной группе.

Полученные результаты могут быть полезны для сферы доклинических исследований при дифференциации изменений, связанных с применением анестезии или седации, от изменений, связанных с влиянием препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др. Справочник «Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: Доклинические исследования». – Санкт-Петербург: ООО «Издательство «ЛЕМА». 2013. – С. 116. ISBN 978-5-98709-619-2. – EDN PTSRUO.
2. Беляева Е.В., Рыбакова А.В., Гуцин Я.А., Ваганова Д.С., Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Патоморфологическая диагностика легких при различных методах этаназии лабораторных животных // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2018-03-05
3. Дубенский А.Ю., Рыжков И.А., Лапин К.Н. и др. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2023. Т. 16. №2. С. 79–86. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86. – EDN FVOXZC.
4. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Зуева А.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020. 1. DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06
5. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Ковалева М.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 2: кролики // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020. 2. DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-01
6. Давидянц Э.А. Физиологические особенности морских свинок // *Студенческая наука – агропромышленному комплексу*. 2018. С. 165–167.
7. Доненко Ф.В. Профилактика возрастных опухолевых процессов на примере роста гепатомы мышей линии СВА // *Технологии живых систем*. 2023. Т. 20. №3. С. 65–72. DOI: 10.18127/j20700997-202303-08. – EDN VLHCUU.
8. Золин П.П. Обоснование безопасной дозировки рибозы по отсутствию ее влияния на уровни пентоз и фосфопентоз в печени // *Технологии живых систем*. 2021. Т. 18. №2. С. 39–46. DOI: 10.18127/j20700997-202102-05. – EDN YNOGRE.
9. Guillén L.F. Mikkelsen D. Mucedola et al. Зоотехнические аспекты содержания лабораторных животных // *Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли: Монография / Под ред. В.Г. Макарова и В.Н. Шестакова*. – Москва: Издательский дом «Русский врач». 2021. С. 87–97. DOI: 10.29296/978-5-7724-0177-4-s4-02. – EDN VDHSQF.

10. Кирой В.Н., Косенко П.О., Шапошников П.Д. и др. Изменение спектральных характеристик и уровня когерентности фокальной активности обонятельной луковицы крысы в динамике ксилазин-милетамин-золазепамового наркоза // Сенсорные системы. 2023. Т. 37. №1. С. 65–77. DOI: 10.31857/S0235009223010043. – EDN ATSRWQ.
11. Леткин А.И. Изучение острой токсичности препаратов ЦСП РМ, АУКД и ХЭД // Аграрный научный журнал. 2015. №7. С. 27–29. – EDN UBOTOL.
12. Макарова М.Н., Шубин Д.В., Макаров В.Г. Частота дыхательных движений в доклинических исследованиях // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2019-03-03
13. Мальцева Б.М. Лечебная тактика при острой кишечной непроходимости у лошадей [Техника операции] // Ветеринария. Реферативный журнал. 2004. №4. С. 1200. – EDN HUOSGT.
14. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2021-03-08
15. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 7: морские свинки // Лабораторные животные для научных исследований. 2022. 3. DOI: 10.57034/2618723X-2022-03-01
16. РБК Компании, официальный сайт – Россия. URL: <https://companies.rbc.ru/trademark/203078/ksilanit> (дата обращения: 22.01.2024).
17. Шабанов П.Д. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 275-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. №4. – С. 93–104. DOI: 10.17816/phbn321340. – EDN TCPXAY.
18. Albozachri J.M. K. et al. A Comparison Study of Nefopam ketamine, Tramadol ketamine and Xylazine ketamine anesthesia in Rabbit // Research Journal of Pharmacy and Technology. 2019. V. 12. №5. P. 2439–2442. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00409.8
19. Al-Gailani L. et al. THE effect of general anesthetics on genetic absence epilepsy in WAG/Rij rats // Neurological Research. 2022. P. 1–11. DOI: 10.1080/01616412.2022.2095706
20. Bhatia A. et al. Anesthesia protocol for ear surgery in Wistar rats (animal research) // Animal Models and Experimental Medicine. 2022. V. 5. №2. P. 183–188. DOI: 10.1002/ame2.12198
21. Choi S., Irwin M.R., Kiyatkin E.A. Xylazine effects on opioid-induced brain hypoxia // Psychopharmacology. 2023. V. 240. №7. P. 1561–1571.
22. Clougherty J.E., Rossi C.A., Lawrence J., Long M.S. et al. Chronic Social Stress and Susceptibility to Concentrated Ambient Fine Particles in Rats // Environmental Health Perspectives. 2019. V. 118(6): 769–75. DOI: 10.1289/ehp.0901631.
23. Dias A.S. et al. Influence of the use of xylazine and ketamine association in *Cavia porcellus* on the potency of botulinum toxins and D in serum neutralization // Ciência Animal. 2018. V. 28. №3. P. 12–19.
24. Fagerholm V., Haaparanta M., Scheinin M. α 2-adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2011. Jun; 108(6): 365–70. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00699.x. – PMID: 21418144
25. Giovannitti J.A. Jr, Thoms S.M., Crawford J.J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications // Anesth. Prog. 2015. Spring; 62(1): 31–9. DOI: 10.2344/0003-3006-62.1.31
26. Haziyeve E. et al. SUN-032 Investigation of endotoxin cumulation in kidney tissue of rats with experimental sepsis model and the protective

- effect of ascorbic acid in the same model // *Kidney International Reports*. 2020. V. 5. – №3. – P. S218. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.02.555
27. Hoffmann U. et al. Severe intoxication with the veterinary tranquilizer xylazine in humans // *Journal of analytical toxicology*. 2001. V. 25. №4. P. 245–249. DOI: 10.1093/jat/25.4.245
28. Jamal M.A. et al. Safety and efficacy of ketamine xylazine along with atropine anesthesia in BALB/c mice // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – V. 55. DOI: 10.1590/s2175-97902019000317231
29. Jara C.P. et al. A Smartphone App for Individual Xylazine/Ketamine Calculation Decreased Anesthesia-Related Mortality in Mice // *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. V. 8. DOI: 10.3389/fvets.2021.651202
30. Massey C.A., Richerson G.B. Isoflurane, ketamine-xylazine, and urethane markedly alter breathing even at subtherapeutic doses // *Journal of neurophysiology*. 2017. V. 118. №4. P. 2389–2401. DOI: 10.1152/jn.00350.2017
31. Matsubara N.K., da Silva-Santos J.E. The Dual Cardiovascular Effect of Centrally Administered Clonidine: A Comparative Study between Pentobarbital and Ketamine/Xylazine-Anesthetized Rats // *Future Pharmacology*. 2024. V. 4. №1. P. 17–29. DOI: 10.3390/futurepharmacol4010003
32. Mechelinck M. et al. Oxygen inhalation improves postoperative survival in ketamine-xylazine anaesthetised rats: An observational study // *PloS one*. 2019. V. 14. №12. P. e0226430. DOI: 10.1371/journal.pone.0226430
33. Merolli A. et al. A sciatic nerve gap-injury model in the rabbit // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2022. V. 33. №2. P. 1–10.
34. Morissette P. et al. Combining an in silico proarrhythmic risk assay with a tPKPD model to predict QTc interval prolongation in the anesthetized guinea pig assay // *Toxicology and applied pharmacology*. 2020. V. 390. P. 114883. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114883
35. Nagasawa Y. et al. Sensitivity of inhalation anesthetics isoflurane and sevoflurane for the drug-induced QT-interval prolongation in guinea pigs // *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020. V. 143. №1. P. 39–44 DOI: 10.1016/j.jphs.2020.02.005
36. Norman K., Nappe T.M. Alpha receptor agonist toxicity // *StatPearls [Internet]*. – StatPearls Publishing, 2022.
37. Papudesi B.N., Malayala S.V., Regina A.C. Xylazine Toxicity. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 37603662.
38. Pichot C., Ghignone M., Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second-to first-line sedative agents in the critical care setting? // *Journal of intensive care medicine*. 2012. V. 27. №4. P. 219–237. DOI: 10.1177/0885066610396815
39. Ricci F. et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress // *Pediatric research*. 2021. V. 90. №3. P. 576–583.
40. Rubin R. Warning about xylazine, a veterinary sedative found in illicit drugs // *JAMA*. 2022. V. 328. №23. P. 2296–2296. DOI: 10.1001/jama.2022.20045
41. Ruiz-Colón K. et al. Xylazine intoxication in humans and its importance as an emerging adulterant in abused drugs: A comprehensive review of the literature // *Forensic Science International*. 2014. V. 240. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.03.015
42. Sanders C.J. et al. Compromised respiratory function in lethal influenza infection is characterized by the depletion of type I alveolar epithelial cells beyond threshold levels // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013. V. 304. №7. P. L481-L488. DOI: 10.1152/ajplung.00343.2012
43. Schmitz S. et al. Comparison of physiological parameters and anaesthesia specific observations during isoflurane, ketamine-xylazine or medetomidine-midazolam-fentanyl anaesthesia in male guinea pigs // *PloS one*. 2016.

- V. 11. №9. P. e0161258. DOI: 10.1371/journal.pone.0161258
44. Schroeder C.A., Smith L.J. Respiratory rates and arterial blood gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011. V. 50. №2. P. 205–211.
45. Sixtus R.P. et al. Nitrous oxide improves cardiovascular, respiratory, and thermal stability during prolonged isoflurane anesthesia in juvenile guinea pigs // *Pharmacology research & perspectives*. 2021. V. 9. №1. P. e00713. DOI: 10.1002/prp2.713
46. Struck M.B. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011. V. 50. №3. P. 344–348.
47. Suzuki C., Kosugi M., Magata Y. Conscious rat PET imaging with soft immobilization for quantitation of brain functions: comprehensive assessment of anesthesia effects on cerebral blood flow and metabolism // *EJNMMI research*. 2021. V. 11. №1. P. 1–11.
48. Taher M. et al. Pharmacological properties of Centella asiatica hydrogel in accelerating wound healing in rabbits // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019. V. 19. №1. P. 1–7.
49. Tan J. et al. Human anti-neuraminidase antibodies reduce airborne transmission of clinical influenza virus isolates in the Guinea pig model // *Journal of virology*. 2022. V. 96. №2. P. e01421–21. DOI: 10.1128/JVI.01421-21
50. Zwick L.S. et al. Ketamine/Xylazine Anesthesia – Related Corneal Lesions in Rats With Surgically Implanted Venous Catheters Utilized in Nonclinical Intravenous Studies // *Toxicologic Pathology*. 2021. V. 49. №3. P. 598–601. DOI: 10.1177/0192623320960705

THE EFFECT OF XYLAZINE ON VITAL SYSTEMS IN LABORATORY RODENTS AND RABBITS

D.Yu. Akimov¹, M.N. Makarova¹, S.V. Gushchina¹, M.A. Akimova¹, S.O. Khan¹, P.D. Shabanov²

¹ JSC "Research and Production Association "HOUSE OF PHARMACY", Leningrad region

² Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg

The aim of the study was to evaluate the effect of xylazine on vital systems in laboratory rodents and rabbits. Three groups of animals were formed, 5 males and 5 females each, such as mice, rats, guinea pigs, and rabbits. The studied object was the drug Xylazine® (active ingredient – xylazine hydrochloride), the doses were selected on the basis of literature data. Results: the standard protocols of the preclinical study include an assessment of the effect of the drug candidate on the vital systems – respiratory and cardiovascular. The effect of drugs on the respiratory system is assessed by the change in BPD. Blood pressure measurement is part of many protocols of non-clinical studies conducted on both rodents and rabbits. The effect of xylazine on the hemostasis system and the hematological profile of the blood have not been established. Statistically significant deviations from the RI data or from the data obtained in the control group were recorded only in terms of blood glucose. Based on the study, it was found that xylazine: statistically significantly and dose-dependently inhibits respiratory functions of the body, reduces systolic and diastolic blood pressure, does not affect the hemostasis system, increases glucose levels in rodents.

Keywords: Xylazine, rodents, rabbits, anesthesia