

УДК 615.03

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.67.52.002>

## ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ *MACACA FASCICULARIS*

**В.С. Соколова, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**

**М.Н. Макарова, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**

**Т.Г. Бармина, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**

**Д.Ю. Акимов, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**

**Введение.** В данной статье рассматривается значимость вопроса анестезии на нечеловекообразных приматах (*Macaca fascicularis*) и ее возможное влияние на результаты исследований для изучения патологической физиологии. Акцентируется внимание на применении пропофола как анестетика с ультракоротким действием, который может быть использован для иммобилизации приматов. Существует недостаток данных о влиянии пропофола на физиологические параметры: температура тела, частота дыхательных движений, уровень глюкозы, артериальное давление и другие показатели, что создает пробелы в существующих протоколах анестезии. Целью исследования стало изучение влияния пропофола на основные физиологические функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у яванских макак.

**Методика.** В исследовании были использованы клинически здоровые 8 самцов и 8 самок яванских макак (*Macaca fascicularis*) в возрасте от 3 до 7 лет. Анестезия проводилась с использованием двух последовательных внутривенных введений пропофола в дозе 4 мг/кг, с последующей оценкой рефлексов и физиологических параметров до и после анестезии. В дополнение исследовались анализы мочи и крови до через 2 часа и через 24 часа после анестезии.

**Результаты.** Результаты проведенного исследования показали, что пропофол не влияет на температуру тела, частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, сатурацию, систему гемостаза и количество эритроцитов, а также не вызывает статистически значимых различий в электрокардиографии. Однако он приводит к значительному снижению артериального давления на 31%. Также наблюдалось обратимое снижение уровня лимфоцитов на 31% и увеличение гранулоцитов до 60% через 2 часа после введения,

а уровень лактатдегидрогеназы увеличивается у самцов на 78% и у самок на 46%.

**Выходы.** Полученные данные могут применяться в области экспериментальной фармакологии и патологической физиологии, связанной с использованием яванских макак, и помогут дифференцировать изменения, вызванные препаратом – кандидатом в лекарственные средства, от влияния анестезии.

**Ключевые слова:** яванские макаки; *Macaca fascicularis*; анестезия; пропофол

### ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение качества лекарственных средств является ключевым аспектом в области ветеринарной медицины, особенно когда речь идет о проведении анестезии у приматов, таких как *Macaca fascicularis* [1].

Для проведения ряда ветеринарных и экспериментальных процедур на обезьянах требуется проведение анестезии. Анестезия необходима животным не только по этическим соображениям, но и потому, что боль и стресс могут повлиять на качество результатов исследования. Распознавание боли и её лечение важны на протяжении всей процедуры. Согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», по уровню планируемой боли процедуры на животных подразделяются на 4 категории: «без выхода из наркоза», «легкая», «умеренная», и «тяжелая». Для манипуляций, характеризующихся легкой степенью тяжести процедур, достаточно использование анестетиков, не обладающих анальгезирующим эффектом.

На нечеловекообразных обезьянах очень часто проводится измерение физиологических показателей, таких как частота дыхательных движений, регистрация артериального давления, сатурации, электрокардиограммы и т. п., которые не оказывают влияния на благополучие животных, однако требуют иммобилизации животных [2]. Среди имеющихся на отечественном рынке препаратов обращает на себя внимание пропофол, обладающий ультракоротким действием и быстрой реверсией [3]. Предполагается, что механизм действия пропофола заключается в положительной модуляции тормозящей функции нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через рецепторы ГАМК-А [4, 5].

Большинство исследований на *Macaca fascicularis*, в протоколах анестезиологического обеспечения которых используется пропофол, сводятся к сфере формирования патологии или изучению патофизиологии [6]. Имеются единичные исследования, где представлены данные о сатурации, но нет комплексных данных о влиянии пропофола на температуру тела, частоту дыхательных движений (ЧДД), уровень глюкозы во время анестезии, артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), параметры электрокардиограммы (ЭКГ), систему гемостаза, гематологические и биохимические показатели крови [7]. Кроме того, у пропофола инструкцией по применению не определены дозы для яванских макак.

**Целью** настоящего исследования стало изучение влияния пропофола на основные витальные показатели яванских макак.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальной комиссией по биоэтике № 4.6/25 от 21.02.2025 г. В экспериментальной работе было задействовано 8 самцов и 8 самок *Macaca fascicularis* в возрасте от 3 до 7-ми лет. Средняя масса тела ( $M \pm m$ ) в группе самцов –  $5,7 \pm 0,26$  кг, самок –  $3,2 \pm 0,31$  кг. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», а также Директивой Европейского сообщества (86/609/EEC), Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ

с использованием экспериментальных животных». Животные были клинически здоровы, свободны от амебиаза, лямблиоза, сальмонеллеза, шигеллеза, эшерихиоза, кампилобактериоза, иерсиниоза, включая *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, лептоспироза, листериоза, гепатитов типа A, B, C; вируса обезьяньего иммунодефицита (SIV), Т-клеточного лейкоза обезьян (STLV), обезьяньего ретровируса типа D (SRV) и туберкулеза.

За сутки до анестезии у животных были взяты пробы крови для биохимического, общеклинического анализа крови и оценки системы гемостаза. Так же у животных были взяты пробы мочи с чистого поддона сразу после естественного мочеиспускания.

**Аnestезия.** Пропофол в дозе 4 мг/кг животным вводили внутривенно. После наступления миорелаксации животных переносили из клетки содержания в манипуляционную. Ровно через 4 минуты после первого введения пропофола препарат вводили снова (4 мг/кг).

После первого введения пропофола регистрировались рефлексы (пальпебральный, педальный, роговичный, тонус нижней челюсти, спонтанные движения). Для регистрации рефлексов использовали балльную систему, где 3 балла – нормальная реакция, 2 балла – незначительное изменение, 1 балл – слабо выраженная реакция на раздражитель, 0 – отсутствие рефлексов.

Для оценки влияния анестезии на физиологические параметры температуру тела, сатурацию ( $SpO_2$ ) и артериальное давление (АД) измеряли с использованием монитора пациента Comen Star 8000 D, ЭКГ и ЧСС регистрировали с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр-8/Е», частоту дыхательных движений (ЧДД) оценивали визуально (до и во время анестезии). Все показатели регистрировались на 7 минуте после первого введения пропофола. Дополнительно уровень глюкозы регистрировали непосредственно перед введением пропофола и через 7 минут после введения с помощью глюкометра Accu-Chek Active и тест-полосок к нему.

Через двадцать четыре часа после первого введения пропофола были повторно взяты пробы крови для биохимического, общеклинического анализа крови и оценки системы гемостаза. Также у животных были взяты пробы мочи с чистого поддона сразу после естественного мочеиспускания на следующие сутки после анестезии (24–28 часов).

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, при отсутствии однородности дисперсий использовали статистику Брауна-Форсайта, в таком случае со скорректированными значениями степеней свободы. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюкки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После первого введения пропофола у самцов и самок уже через 30–45 секунд наступала миорелаксация. Как правило, первоначально пропадал педальный рефлекс и тонус нижней челюсти, затем пальпебральный и роговичный рефлексы одномоментно с прекращением спонтанных движений. Полученные данные о влиянии пропофола на витальные функции *Macaca fascicularis* представлены в **табл. 1–4**.

Из **табл. 1** видно, что введение пропофола позволяет обеспечивать животных контролируемой анестезией, статистически значимо не влияет на температуру, ЧДД, сатурацию и ЧСС.

Таблица 1

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЯВАНСКИХ МАКАК ПОД АНЕСТЕЗИЕЙ

| Показатель                   | Самцы          |                      | Самки                   |              |
|------------------------------|----------------|----------------------|-------------------------|--------------|
|                              | До анестезии   | Пропофол             | До анестезии            | Пропофол     |
| Температура тела, °C         | 38,7±0,2       | 38,4±0,2             | 38,6±0,1                | 38,1±0,1     |
| ЧДД, вдохов/мин              | 34,1±2,9       | 29,5±2,7             | 31±1,9                  | 27,3±2       |
| Сатурация ( $SpO_2$ ), %     | 99,3±0,3       | 98,3±0,2             | 99,6±0,1                | 98,3±0,9     |
| Уровень глюкозы, ммоль/л     | 3,7±0,2        | 4,9±0,3 <sup>A</sup> | 3,9±0,1                 | 5,3±0,4A     |
| АД, мм.рт.,ст.               | sistолическое  | 123,7±2,6            | 101,6±3,8 <sup>A3</sup> | 117,7±2,8    |
|                              | диастолическое | 73,7±2,6             | 56±3 <sup>A2</sup>      | 70,6±2,3     |
|                              | среднее        | 91,2±2,6             | 72,5±3,6 <sup>A2</sup>  | 85,1±3,3     |
| ЧСС, ударов/мин              | 186,9±10,3     | 182±9,1              | 205,5±10,1              | 193,9±4,1    |
| Длительность анестезии, мин. |                | 13,1±0,5             |                         | 14,5±0,3     |
| Длительность реверсии, мин   |                | 5,4±0,4              |                         | 5,3±1,2      |
| ЭКГ, мс                      | R-R мин.       | 329,3±16,4           |                         | 310,9±8,2    |
|                              | R-Rср.         | 342,5±16,9           |                         | 316,1±17,1   |
|                              | R-R макс.      | 335,4±16,3           |                         | 317,8±9,2    |
|                              | P              | 40,8±2,2             |                         | 56,1±4,1     |
|                              | P-Q            | 77,3±3,9             |                         | 82,5±3,2     |
|                              | QRS            | 37,9±1,7             |                         | 49±4,1       |
|                              | Q-T            | 210,1±9,3            |                         | 209,6±7,7    |
|                              | Q-Tс           | 362,8±9,2            |                         | 371,5±10,7   |
|                              |                |                      | Не применимо            | Не применимо |

**Примечание:** «A» – наличие статистической значимости между группами животных одного пола, при этом: отсутствие цифры –  $p < 0,05$ ; «2» –  $p < 0,01$ ; «3» –  $p < 0,001$

Таблица 2

## ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ ЯВАНСКИХ МАКАК

| Показатель   | Пол | Фон                          | 2 ч.             | 24 ч                         |
|--|-----|------------------------------|------------------|------------------------------|
| Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$                             | ♂   | 17,5 $\pm$ 1,9               | 18,7 $\pm$ 1,8   | 13,9 $\pm$ 1,1               |
|  | ♀   | 16,4 $\pm$ 2,3               | 18,1 $\pm$ 1,7   | 14,1 $\pm$ 1,5               |
| Лимфоциты, %   | ♂   | 46,3 $\pm$ 5,8 <sup>А</sup>  | 32,6 $\pm$ 2,2   | 48,6 $\pm$ 4,1 <sup>А</sup>  |
|  | ♀   | 55,7 $\pm$ 5,1 <sup>А2</sup> | 37,9 $\pm$ 3,9   | 63,2 $\pm$ 3,6 <sup>А3</sup> |
| Моноциты, %  | ♂   | 15,8 $\pm$ 1,8               | 15,7 $\pm$ 2,1   | 14,3 $\pm$ 1,3               |
|  | ♀   | 11,5 $\pm$ 1,1               | 11,1 $\pm$ 0,7   | 9,1 $\pm$ 0,4                |
| Гранулоциты, %   | ♂   | 37,8 $\pm$ 5,9               | 49,2 $\pm$ 3     | 37,2 $\pm$ 4,5               |
|  | ♀   | 31,1 $\pm$ 4 <sup>А</sup>    | 51 $\pm$ 4,1     | 27,7 $\pm$ 3,5 <sup>А2</sup> |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$                        | ♂   | 6,4 $\pm$ 0,1                | 6 $\pm$ 0,1      | 6 $\pm$ 0,1                  |
|  | ♀   | 5,9 $\pm$ 0,1                | 6 $\pm$ 0,1      | 5,6 $\pm$ 0,2                |
| Гемоглобин, г/л  | ♂   | 149,3 $\pm$ 5,1              | 144,3 $\pm$ 5,4  | 140 $\pm$ 4,8                |
|  | ♀   | 142,1 $\pm$ 3,4              | 147,1 $\pm$ 2,4  | 138,3 $\pm$ 3                |
| Гематокрит, %  | ♂   | 45,9 $\pm$ 1,1               | 43,7 $\pm$ 1     | 43 $\pm$ 0,8                 |
|  | ♀   | 43,7 $\pm$ 1,2               | 44,9 $\pm$ 1,1   | 42 $\pm$ 1,3                 |
| Средний объем эритроцита, фл                                 | ♂   | 72 $\pm$ 1,1                 | 71,9 $\pm$ 1,2   | 71,8 $\pm$ 1,3               |
|  | ♀   | 74,8 $\pm$ 1,1               | 74,7 $\pm$ 1,1   | 75,1 $\pm$ 1,1               |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг              | ♂   | 23,4 $\pm$ 0,6               | 23,9 $\pm$ 0,6   | 23,5 $\pm$ 0,6               |
|  | ♀   | 24,3 $\pm$ 0,3               | 24,5 $\pm$ 0,3   | 24,7 $\pm$ 0,3               |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, г/л | ♂   | 324,3 $\pm$ 3,6              | 332,3 $\pm$ 4,7  | 327,6 $\pm$ 3,6              |
|  | ♀   | 325,3 $\pm$ 2,2              | 327,4 $\pm$ 1,6  | 329,1 $\pm$ 1,2              |
| Ширина распределения эритроцитов по объему, фл               | ♂   | 41,2 $\pm$ 0,7               | 41,1 $\pm$ 0,6   | 41,3 $\pm$ 0,6               |
|  | ♀   | 43,4 $\pm$ 0,7               | 42,2 $\pm$ 0,9   | 42,6 $\pm$ 0,5               |
| Индекс распределения эритроцитов по объему, %                | ♂   | 15,7 $\pm$ 0,3               | 15,7 $\pm$ 0,3   | 15,8 $\pm$ 0,2               |
|  | ♀   | 15,8 $\pm$ 0,3               | 15,2 $\pm$ 0,4   | 15,4 $\pm$ 0,3               |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                               | ♂   | 361,6 $\pm$ 38,5             | 328,8 $\pm$ 32,9 | 337,5 $\pm$ 40,7             |
|  | ♀   | 334,6 $\pm$ 38,3             | 351,4 $\pm$ 40,1 | 357,6 $\pm$ 32,8             |
| Средний объем тромбоцитов, фл                                | ♂   | 10 $\pm$ 0,4                 | 10,1 $\pm$ 0,3   | 10,5 $\pm$ 0,4               |
|  | ♀   | 10,3 $\pm$ 0,3               | 9,9 $\pm$ 0,3    | 10,1 $\pm$ 0,4               |
| Тромбокрит, %  | ♂   | 0,35 $\pm$ 0,03              | 0,33 $\pm$ 0,03  | 0,34 $\pm$ 0,03              |
|  | ♀   | 0,34 $\pm$ 0,03              | 0,34 $\pm$ 0,03  | 0,36 $\pm$ 0,03              |
| Ширина распределения тромбоцитов по объему, %                | ♂   | 14,1 $\pm$ 0,3               | 14,1 $\pm$ 0,5   | 14,2 $\pm$ 0,3               |
|  | ♀   | 14,2 $\pm$ 0,4               | 14,6 $\pm$ 0,3   | 13,7 $\pm$ 0,2               |
| Количество гигантских тромбоцитов, %                         | ♂   | 23,9 $\pm$ 3,1               | 24,5 $\pm$ 2,3   | 27,2 $\pm$ 2,9               |
|  | ♀   | 22,7 $\pm$ 3,5               | 23,3 $\pm$ 2,8   | 24,4 $\pm$ 3,4               |

А – наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при этом отсутствие цифры  $p < 0,05$ ; «2» –  $p < 0,01$ ; «3» –  $p < 0,001$

Таблица 3

## ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ЯВАНСКИХ МАКАК

| Показатель                | Пол | Фон                     | 2 ч          | 24 ч                      |
|---------------------------|-----|-------------------------|--------------|---------------------------|
| Альбумин, г/л             | ♂   | 47,3±2,2                | 47,9±2,3     | 48,1±2,2                  |
|                           | ♀   | 51,7±1,3                | 54,0±1,7     | 47,8±2,2                  |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л  | ♂   | 348,4±59,0              | 358,4±65,9   | 276,6±48,3                |
|                           | ♀   | 250,4±36,4              | 278±45,5     | 256,1±41,0                |
| АЛТ, Ед/л                 | ♂   | 37,6±7,4                | 44,9±8,1     | 45,6±8,1                  |
|                           | ♀   | 42,0±5,2                | 47,4±10,6    | 44,2±10,5                 |
| АСТ, Ед/л                 | ♂   | 34,2±6                  | 53,0±8,6     | 41,7±6,4                  |
|                           | ♀   | 47,8±10,3               | 46,9±8,2     | 35,6±4,4                  |
| Холестерин, ммоль/л       | ♂   | 2,4±0,2                 | 2,0±0,2      | 2,2±0,2                   |
|                           | ♀   | 2,7±0,1                 | 2,8±0,1      | 2,3±0,2                   |
| Креатинин, мкмоль/л       | ♂   | 107,0±2,5               | 105,2±4,9    | 97,5±7,2                  |
|                           | ♀   | 76,6±5,0                | 76,1±6,4     | 82,5±3,5                  |
| Глюкоза, ммоль/л          | ♂   | 4,3±0,3                 | 3,6±0,3      | 4,1±0,3                   |
|                           | ♀   | 4,3±0,3                 | 4,4±0,2      | 5,0±0,2                   |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л | ♂   | 598,8±56,1 <sup>А</sup> | 1070,9±145,1 | 796,0±85 <sup>А</sup>     |
|                           | ♀   | 664,8±78,2 <sup>А</sup> | 972,6±147,1  | 619,1±50,9 <sup>А</sup>   |
| Общий белок, г/л          | ♂   | 81,3±2,4                | 79,1±2,5     | 81,8±2,4                  |
|                           | ♀   | 84,2±1,6                | 75,4±10,9    | 76,7±3,4                  |
| Триглицириды, ммоль/л     | ♂   | 0,6±0,1                 | 0,6±0,1      | 0,6±0,1                   |
|                           | ♀   | 0,6±0,1                 | 0,5±0,1      | 0,7±0,1                   |
| Мочевина, ммоль/л         | ♂   | 6,5±0,6                 | 5,3±0,4      | 6,2±0,5                   |
|                           | ♀   | 7,1±0,4                 | 6,8±0,4      | 5,0±0,5 <sup>А,Б</sup>    |
| Общий билирубин, мкмоль/л | ♂   | 0,8±0,1                 | 1,2±0,3      | 0,9±0,1                   |
|                           | ♀   | 2,3±0,6                 | 2,2±0,4      | 1,8±0,1                   |
| Калий, ммоль/л            | ♂   | 5,2±0,1                 | 5,0±0,1      | 4,8±0,1                   |
|                           | ♀   | 4,8±0,1                 | 4,9±0,1      | 5,4±0,1 <sup>А,Б</sup>    |
| Натрий, ммоль/л           | ♂   | 135,2±12,6              | 144,8±3,3    | 179,2±2,4 <sup>А,Б2</sup> |
|                           | ♀   | 162,4±8,3               | 164,0±10,1   | 132,6±7,3 <sup>А,Б</sup>  |

*А – наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при  $p < 0,05$ ;**Б – наличие статистической значимости с точкой фон, при этом: отсутствие цифры –  $p < 0,05$ ; «2» –  $p < 0,01$ .*

На 7 минуте после введения пропофола наблюдается статистически, но не клинически значимое увеличение уровня глюкозы.

Пропофол вызвал статистически значимое снижение артериального давления. Систолическое АД у самцов было снижено почти на 18%, тогда как у самок – на 12%. Диастолическое АД – на 23% у самцов и на 31% у самок. Среднее АД у самцов – на 21%, у самок – на 14%. В литературных данных нет сведений о влиянии пропофола на АД *Macaca fascicularis*. Однако имеются данные, что пропофол дозозависимо снижал артериальное давление у кроликов. В работе Xu H. et al. (2000) на кроликах было установлено, что гипотензия, вызванная пропофолом, вероятно обусловлена угнетением симпатической нервной системы [8]. На основании метаанализа Sneyd J.R. et al. (2022), проведенного на людях (n=939), было установлено, что гипотония встречается в 36% процедур с использованием пропофола на протяжении до 10 минут. Более длительные периоды седации пропофолом и более высокие дозы пропофола были связаны с более продолжительной и выраженной гипотонией [9].

Пропофол не оказал влияния на ЧСС как у самцов, так и у самок, однако имеются сведения, что у людей наблюдается значительное увеличение частоты сердечных сокращений при повышении концентрации пропофола. Вероятно, это связано со снижением парасимпатической кардионгибции [10]. Также не наблюдалось отличий между самцами и самками макак по показателям электрокардиограммы, что делает его хорошим препаратом выбора [11,12].

Немаловажным фактором контроля влияния препаратов – кандидатов в лекарственные средства является общий анализ крови. Данные о влиянии пропофола на гематологические показатели крови *Macaca fascicularis* представлены в **табл. 2**.

Как мы видим из **табл. 2**, на второй час после введения пропофола у самцов и самок яванских макак уровень лимфоцитов статистически значимо уменьшался, однако на точке 24 часа он возвращался к первоначальным значениям. Pirttikangas C.O. и др. (1993) в исследовании на 12 тяжелобольных пациентах и 12 здоровых добровольцах наблюдали похожие изменения [13].

Влияние пропофола на биохимический анализ крови представлен в **табл. 3**.

Как мы видим из **табл. 3**, пропофол через 2 часа после введения статистически значимо увеличивает уровень лактатдегидрогеназы у самцов (на 78%) и самок (на 46%), однако на точке 24 часа он возвращается к первоначальным значениям. Похожая картина описана в работе Sall J.W. и др. (2012), которые установили, что высвобождение лактатдегидрогеназы, опосредованное пропофолом, не подавляется блокированием рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа А или притоком внеклеточного кальция, что может приводить к повышению активности ферmenta [14].

Через 24 часа после введения пропофола наблюдается статистически значимое снижение уровня мочевины на 29% и увеличение уровня калия на 12%, что согласуется с данными литературы [15,16].

У самцов уровень натрия статистически значимо увеличивался через 24 часа по сравнению с фоновыми значениями и точкой 2 часа, тогда как у самок отмечалось снижение данного показателя почти на 30%, вероятно, данные эффекты не связаны с действием пропофола.

Нами не установлено влияния пропофола на гемостаз, данные отражены в **табл. 4**.

В ряде доклинических исследований требуется изучение testируемых объектов на нефротоксичность, в таких случаях в протокол исследования включается анализ мочи. Данные о влиянии

Таблица 4

#### ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ГЕМОСТАЗ

| Показатель   | Пол | Фон       | 2 ч.     | 24 ч     |
|--|-----|-----------|----------|----------|
| Активированное частичное тромбопластиновое время, сек. | ♂   | 23,1±0,6  | 22,2±0,6 | 21,7±0,3 |
|  | ♀   | 21,2±0,2  | 20,8±0,3 | 22,3±0,6 |
| Протромбиновое время, сек.                             | ♂   | 10,5±0,2  | 10,9±0,2 | 9,9±0,21 |
|  | ♀   | 12,0±0,49 | 12,3±0,3 | 11,7±1,5 |

Таблица 5

## ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА АНАЛИЗ МОЧИ

| Показатель          | Пол | Фон         | 24–35 час                 |
|---------------------|-----|-------------|---------------------------|
| рН мочи, ммоль/л    | ♂   | 8,0±0,13    | 8,4±0,2                   |
|                     | ♀   | 8,2±0,2     | 8,3±0,2                   |
| Плотность мочи, г/л | ♂   | 1,041±0,003 | 1,057±0,003 <sup>A2</sup> |
|                     | ♀   | 1,058±0,003 | 1,061±0,004               |

А – наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при этом: отсутствие цифры –  $p < 0,05$ ; «2» –  $p < 0,01$

пропофола на рН и плотность мочи представлены в табл. 5.

Как мы видим из табл. 5, плотность мочи у самцов статистически значимо повысилась. Сопоставляя данный факт с клиническим наблюдением, можем сделать выводы, что это вызвано уменьшением потребления воды во время анестезии и объяснять увеличение уровня натрия в крови. Интересно отметить, что как у человека, так и у некоторых яванских макак, моча приобретала легкий зеленоватый оттенок [17]. Параметр «цвет мочи» не входил в критерии анализа мочи, статистической оценке не подвергался.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования мы можем заключить, что пропофол в дозе 4 мг/кг с повторным введением через 4 минуты может быть применен для наркотизации *Macaca fascicularis*. Препарат обеспечивает стабильную анестезию для коротких, безболезненных процедур. Пропофол не оказывает влияния на температуру тела, частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, сатурацию, систему гемостаза, количество эритроцитов, не приводит к статистически значимым различиям в электрокардиографии между самцами и самками, практически не изменяет биохимический профиль крови, за исключением отдельных ферментов.

Установлено значимое влияние пропофола на сердечно-сосудистую систему, выражющееся в снижении артериального давления на 31% от итоговых значений. Было отмечено обратимое снижение уровня лимфоцитов на 31% и увеличение уровня гранулоцитов до 60% через 2 часа после введения, а также увеличение уровня

лактатдегидрогеназы у самцов на 78% и у самок на 46% через 2 часа после введения.

Полученные данные могут быть применены в области экспериментальной фармакологии и токсикологии, связанной с использованием яванских макак, и помогут дифференцировать изменения, вызванные препаратом – кандидатом в лекарственные средства, от влияния анестезии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Орлов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю. А, Колесник Ю.А., Панченко А.В. Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 151–161.
2. Bazin J.E., Constantin J.M., Gindre G. Anesthésie des animaux de laboratoires, réflexion de son influence sur l'interprétation des résultats // Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. – Elsevier Masson. – 2004. – 23(8). – P. 811–818.
3. Cassidy L., Treue S., Gail A., Pfefferle D. Choice-based severity scale (CSS): assessing the relative severity of procedures from a laboratory animal's perspective // PeerJ. – 2024. – 12: e17300.
4. Zhu X.N., Li J., Qiu G.L., Wang L., Lu C., Guo Y.G. et al. Propofol exerts anti-anhedonia effects via inhibiting the dopamine transporter // Neuron. 2023. – 111(10) – P. 1626–1636.
5. Piette T., Lacaux C., Scheltienne M., Sterpenich V., Isnardon M., Moulin V. et al. Light propofol anaesthesia for non-invasive auditory EEG recording in unrestrained non-human primates // bioRxiv – 2025. – 644890.
6. D'Arceuil H.E., Duggan M., He J., Pryor J., de Crespiigny A. Middle cerebral artery occlusion in *Macaca fascicularis*: acute and chronic stroke evolution // Journal of medical primatology – 2006. – 35(2) – P. 78–86.
7. Young S.S., Skeans S.M., Lamca J.E., Chapman R.W. Agreement of SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> and ScO<sub>2</sub> in anesthetized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // Veterinary anaesthesia and analgesia – 2002. – 29(3) – P. 150–155.
8. Xu H., Aibiki M., Yokono S., Ogli K. Dose-dependent effects of propofol on renal sympathetic nerve activity, blood pressure and heart rate in urethane-anesthetized rabbits // European journal of pharmacology – 2000. – 387(1) – P. 79–85.
9. Sneyd J.R., Absalom A.R., Barends C.R. M., Jones J.B. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory

- analysis and meta-analysis // British journal of anaesthesia – 2022. – 128(4) – P. 610–622.*
10. *Fabus M.S., Sleigh J.W., Warnaby C.E. Effect of Propofol on Heart Rate and Its Coupling to Cortical Slow Waves in Humans // Anesthesiology – 2024. – 140(1) – P. 62–72.*
  11. *Casoria V., Greet V., Auckburally A., Murphy S., Flaherty D. Comparison of the effects of propofol and alfaxalone on the electrocardiogram of dogs, with particular reference to QT interval // Frontiers in veterinary science – 2024. – 10: 1330111.*
  12. *Dennis S.G., Wotton P.R., Boswood A., Flaherty D. Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs // The Veterinary record – 2007. – 160(20) – P. 681–686.*
  13. *Pirttikangas C.O., Perttilä J., Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients // Intensive care medicine – 1993. – 19(5) – P. 299–302.*
  14. *Sall J.W., Stratmann G., Leong J., Woodward E., Bickler P.E. Propofol at clinically relevant concentrations increases neuronal differentiation but is not toxic to hippocampal neural precursor cells in vitro // Anesthesiology – 2012. – 117(5) – P. 1080–1090.*
  15. *Dinis-Oliveira R.J. Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects // BioMed research international – 2018. – 6852857.*
  16. *Kim T.K., Lim Y.J., Ju J.W., Kim J.W., Park H.P. The effects of propofol and thiopental continuous infusion on serum potassium disturbances in neurosurgical patients // Journal of Korean Neurosurgical Society – 2015. – 57(3) – P. 197–203.*
  17. *Lasica A., Cortesi C., Milani G.P., Bianchetti M.G., Schera F.M., Camozzi P. et. al. Propofol-Associated Urine Discoloration: Systematic Literature Review // Pharmacology – 2023. – 108(5) – P. 415–422.*

## THE INFLUENCE OF PROPOFOL ON THE PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MACACA FASCICULARIS

V.S. Sokolova, M.N. Makarova, T.G. Barmina, D.Yu. Akimov

**Introduction.** This article discusses the significance of anesthesia in non-human primates (*Macaca fascicularis*) and its potential impact on research outcomes in pathological physiology. It emphasizes the use of propofol as an ultra-short-acting anesthetic that can be employed for the immobilization of primates during the monitoring of physiological parameters. There is a lack of data regarding the effects of propofol on various physiological parameters such as body temperature, respiratory rate, glucose levels, blood pressure, and other indicators, creating gaps in existing anesthesia protocols for Javan macaques. The aim of the study was to investigate the effects of propofol on the primary physiological functions of the cardiovascular and respiratory systems in Javan macaques.

**Methods.** The study involved clinically healthy 8 males and 8 females of Javan macaques (*Macaca fascicularis*) aged between 3 and 7 years. Anesthesia was administered using two consecutive intravenous doses of propofol at 4 mg/kg, followed by the assessment of reflexes and physiological parameters (body temperature, saturation, blood pressure, respiratory rate, and glucose levels) before and after anesthesia. Additionally, urine and blood analyses were conducted before anesthesia, 2 hours after anesthesia, and 24 hours after anesthesia.

**Results.** The results of the study indicated that propofol does not affect body temperature, respiratory rate, heart rate, saturation, hemostatic system, or red blood cell count, nor does it cause statistically significant differences in electrocardiography or substantially alter the biochemical profile of blood, except for certain enzymes. However, it resulted in a significant decrease in blood pressure by 31%. A reversible decrease in lymphocyte levels by 31% and an increase in granulocytes by up to 60% were observed 2 hours after administration, while lactate dehydrogenase levels increased by 78% in males and 46% in females.

**Conclusions.** The obtained data may be applied in the fields of experimental pharmacology and pathological physiology related to the use of Javan macaques and will help differentiate drug-induced changes from the effects of anesthesia.

**Keywords:** Javan macaques; *Macaca fascicularis*; anesthesia; propofol