

Данные полногеномного генотипирования были получены в рамках проекта РФФ №19-76-10012.

Список литературы

1. Cooke N.E., Baxter J.D. Structural analysis of the prolactin gene suggests a separate origin for its 5' end. *Nature* 1982; 297: 603-606.
2. Dekkers J., Hospital F. The use of molecular genetics in the improvement of agricultural populations. *Nature Reviews Genetics* 2002; 3: 22-32.

3. Do C., Cho B., Lee D. Study on the prolactin receptor 3 (PRLR3) gene and the retinol-binding protein 4 (RBP4) gene as candidate genes for production traits in Berkshire pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 2012; 25: 183.

4. Drogemuller C., Hamann H., Distl O. Candidate gene markers for litter size in different German pig lines. *Journal of animal science* 2001; 79: 2565-2570.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-82
УДК 619.615.4/9:616-092.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ АДАПТОГЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Рудь Екатерина Николаевна, аспирант
Кузьминова Елена Васильевна, д-р вет. наук
Семененко Ксения Андреевна, канд. экон. наук
*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
г. Краснодар, Российская Федерация*

В статье представлены материалы по определению хронической токсичности адаптогенного препарата флавобетин на лабораторных животных. Результаты проведенных исследований показали, что при длительном применении флавобетина нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10 и 1/20 от максимально введенной дозы в остром опыте (0,66 и 0,33 г/кг массы тела) не выявлено его токсического действия на организм лабораторных животных. При этом флавобетин оказывает положительное влияние на ряд показателей крови, стимулируя эритропоэз и белковый обмен, проявляет ростостимулирующее действие.

Ключевые слова: адаптогенный препарат; флавобетин; доклинические исследования; лабораторные крысы; хроническая токсичность

DETERMINATION OF CHRONIC TOXICITY OF ADAPTOGENIC DRUG ON LABORATORY ANIMALS

Rud Ekaterina Nikolaevna, PhD student
Kuzminova Elena Vasilievna, Dr. Vet. Sci.
Semenenko Ksenia Andreevna, PhD Econ.
Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Russia, Krasnodar

The article presents materials on the determination of chronic toxicity of the adaptogenic drug flavobetin on laboratory animals. The results of the studies showed that the long-term use of flavobetin in non-linear rats at doses of 1/10 and 1/20 of the maximum administered dose in the acute experiment (0.66 and 0.33 g/kg of body weight) did not reveal its toxic effect on body of laboratory animals. At the same time, flavobetin has a positive effect on a number of blood parameters, stimulating erythropoiesis and protein metabolism, and exhibits a growth-stimulating effect.

Key words: adaptogenic drug; flavobetin; preclinical studies; laboratory rats; chronic toxicity

«Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта

№ 20-316-90009».

«The reported study was funded by RFBR according to the research project № 20-316-90009».

В настоящее время стрессы остаются актуальной проблемой для промышленного животноводства. Продолжительное воздействие неблагоприятных факторов в большинстве случаев вызывает у животных развитие стресс-реакции, сопровождаемой нарушением гомеостатического равновесия, что приводит к ослаблению защитных сил организма, замедлению интенсивности роста, снижению продуктивности, увеличению заболеваемости, а также затрат, связанных с проведением профилактических и лечебных мероприятий [3, 8].

Вследствие глобального потепления, вызванного техногенными воздействиями, на планете наблюдаются аномальный рост средней температуры, ускоренное таяние льдов Арктики и Антарктики, наводнения, засухи и др. Такие экстремальные изменения не соответствуют адаптационным возможностям организма многих видов животных, а тепловой стресс становится актуальной проблемой для отрасли животноводства [2, 5, 9, 10].

С учетом этого, поиск способов и средств снижения негативного действия стресс-факторов и регуляции адаптационных процессов организма животных имеет большое научное и практическое значение. Высокоэффективным способом фармакокоррекции реакций общего адаптационного синдрома, а также профилактики и терапии стрессогенных заболеваний является применение адаптогенов.

Адаптогены – это группа веществ, чаще всего, растительного или животного, а также минерального происхождения, которые ускоряют процессы адаптации организма к физическим нагрузкам, неблагоприятным природным и климатическим факторам [7, 4].

Учеными ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» разработан ветеринарный препарат флавобетин на основе композиции бетаина гидрохлорида, таурина и травы репешка обыкновенного, обладающий адаптогенными свойствами при воздействии теплового стресса на организм животных.

С момента формирования идеи о создании нового лекарственного препарата процесс его разработки неразрывно связан с проведением доклинических исследований. Од-

ним из обязательных фрагментов подобной работы являются токсикологические исследования, в частности, оценка повреждающего действия препарата при его многократном введении (хроническая токсичность) [1, 6].

Цель исследования – определение хронической токсичности препарата флавобетин.

Методика исследований. Работа носит экспериментальный характер и соответствует принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Исследование токсических свойств флавобетина проводили с использованием методов, представленных в Методических рекомендациях по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998), Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, изданном под общей редакцией Р. У. Хабриева (2005) и Правилами проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения (Приказ Минсельхоза РФ от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения).

Хроническая токсичность флавобетина оценивалась на 30 нелинейных крысах, разделенных на три группы – две опытные и одну контрольную (по 10 особей в каждой). Животные распределялись по группам рандомизированно, в качестве критерия принималась возраст, масса тела и пол.

При кормлении лабораторных крыс использовалась зерносмесь, состоящая из овса, пшеницы, пшени, ячменя, подсолнечного семени и кукурузы, из расчета 12–15 г на крысу в сутки, с добавлением в рацион яблок и моркови, с неограниченным количеством питьевой воды.

В течение трех месяцев животные опытных групп индивидуально натошак один раз в сутки получали флавобетин в форме бо-

люсов: первая опытная группа – 0,66 г/кг массы тела; вторая опытная группа – 0,33 г/кг массы тела; третья контрольная группа – болюсы без действующего вещества в эквиваленте и в том же режиме дозирования. Дозировки хронической токсичности основывались на максимальной дозе препарата, введенной лабораторным крысам при определении острой токсичности – 6613,7 мг/кг массы тела, от этого показателя рассчитывались две дозы флавобетина – 1/10 и 1/20.

За крысами на протяжении проведения опыта осуществляли клиническое наблюдение, обращали внимание на летальность, поведенческие реакции, аппетит и другие факторы. У пяти животных из каждой группы исследовали кровь на 45 и 90 сутки опыта. Крыс взвешивали в начале опыта и затем каждые 15 дней. Эксперимент завершали эвтаназией пяти крыс из каждой группы с дальнейшим патолого-анатомическим вскрытием и гистологическим исследованием органов.

Лабораторные исследования крови проводили при помощи автоматизированных анализаторов – биохимического Vitalab Flexor и гематологического Mythic 18 vet.

Микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Препараты фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Парафиновые блоки были микротомированы и окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали при помощи микроскопа «Микромед-3» с видеоокулярном TourCam 10.0 MP.

Полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с

определением достоверности значений по t-критерию Стьюдента и уровня достоверности различий показателей по группам.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что длительное применение препарата флавобетин в изучаемых дозах не приводит к гибели животных, а также не вызывает изменений в функционально-поведенческих реакциях крыс (не выявлено повышенной возбудимости, настороженности, агрессивности и пугливости), нарушений двигательной активности и нервно-мышечной возбудимости (изменения спонтанной двигательной активности, сонливости, тремора, судорог, атаксии, изменения рефлексов положения, изменения реакций на прикосновение). При исследовании состояния шерстного покрова выпадения шерсти, алопеций, изменения цвета и структуры не зарегистрировано. У опытных животных не выявлено изменений и достоверных различий с интактной группой в показателях ритма дыхания и температуры тела, которые не выходили за границы видово-возрастной нормы для взрослых здоровых крыс.

Возможный токсический эффект флавобетина при длительном применении оценивался по динамике массы тела крыс (табл. 1).

Токсикологическими исследованиями установлено, что к завершению эксперимента масса тела по опытным группам составила – 183,4±1,14 г. (1 группа) и 178,7±1,12 г. (2 группа), против 156,0±1,47 г. в контроле. Таким образом, различие в процентном отношении между опытными и контрольными животными составило в 1 опытной группе – 17,6 %, во 2 опытной – 14,6 %.

Таблица 1 – Динамика массы тела крыс при изучении хронической токсичности препарата флавобетин (M±m; n=10)

Дни исследования	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
1	87,4±1,46	88,3±2,13	89,1±1,23
15	109,3±2,46	104,1±1,34	95,5±2,55
30	115,2±1,89	117,7±2,03	102,1±1,78
45	127,4±1,37	129,7±1,63	111,5±1,19
60	145,3±1,55	141,4±1,67	126,3±0,98
75	162,9±1,23*	159,6±0,78*	138,8±1,53
90	183,4±1,14*	178,7±1,12*	156,0±1,47

Примечание: степень достоверности * p ≤ 0,05 по отношению к контролю

Анализ результатов исследований периферической крови крыс, участвующих в

эксперименте, показал, что все определяемые показатели находились в пределах физиологических норм – патологических сдвигов не выявлено. Однако у животных, получавших флавобетин, к 90 дню исследований концентрация эритроцитов была выше относительно контрольных аналогов – в первой группе на 19,5 % и во второй группе – на 5,1 %. Аналогичная ситуация прослеживается и в со-

держании гемоглобина, при разнице относительно контроля в пользу опытных крыс на 15,9 и 11,9 % соответственно.

По результатам проведенных биохимических исследований крови крыс установили, что длительное применение крысам флавобетина оказало положительное влияние на протеиновый обмен (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние флавобетина на показатели белкового обмена в сыворотке крови лабораторных крыс в хроническом опыте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
45 день исследований			
Общий белок, г/л	72,8±2,15	72,7±1,51*	68,9±0,89
Мочевина, ммоль/л	8,12±0,35	7,64±0,28	7,23±0,37
Креатинин, ммоль/л	41,8±0,79	40,6±1,87	39,4±2,16
90 день исследований			
Общий белок, г/л	76,4±0,75*	75,9±1,38	71,4±1,59
Мочевина, ммоль/л	8,19±0,20	7,27±0,21	7,12±0,35
Креатинин, ммоль/л	45,2±1,41	43,4±1,52	41,6±1,07

Примечание: * $p \leq 0,05$ степень достоверности по отношению к контролю

Так, в опытных группах по общему белку разница с контролем составила: в первой группе на 45 сутки опыта – 5,66 %, на 90 сутки – 7,0 % ($p \leq 0,05$); во второй группе на 45 сутки опыта – на 5,52 % ($p \leq 0,05$), на 90 сутки – 6,30 %. К концу опыта зарегистрировано повышение концентрации креатинина (на уровне тенденции) у крыс, получавших флавобетин, с разницей относительно контрольных аналогов в 8,65 и 4,33 % соответственно по группам.

Во всех других биохимических показателях (холестерин, глюкоза, АЛАТ, АсАТ, общий и прямой билирубин, кальций общий, фосфор неорганический) отклонения носили случайный характер, были недостоверны и не выходили за пределы видовой нормы.

В конце опыта по пять крыс из каждой группы было подвергнуто полной некропсии с оценкой поверхности тела, всех проходов, черепной, грудной, брюшной полостей и их содержимого. При макроскопическом исследовании опытных крыс, характерных изменений анатомического строения и топографии внутренних органов установлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии токсического влияния изучаемой кормовой добавки. Шерсть была блестящей, без очагов

облысения. Кожа обычной окраски без признаков раздражения. Слизистая оболочка глаз, носовых ходов и ротовой полости бледно-розового цвета, без наложений, прозрачная, влажная.

При гистологическом исследовании внутренних органов животных из опытных и контрольной групп патологических изменений также не было выявлено.

В массе внутренних органов существенной разницы между опытными и контрольными животными не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии дополнительной нагрузки на органы, а также токсического воздействия изучаемого препарата и о его хорошей переносимости организмом крыс.

Выводы. Результаты проведенных исследований показали, что при длительном применении флавобетина нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10 и 1/20 от максимально введенной дозы в остром опыте (0,66 г/кг и 0,33 г/кг массы тела) не выявлено его токсического действия на организм лабораторных животных. При этом флавобетин оказывает положительное влияние на ряд показателей крови, стимулируя эритропоэз и белковый обмен, проявляет ростостимулирующее действие.

Список литературы

1. Востроилова Г. А. Изучение токсичности аминоселеферона в остром и хроническом опыте / Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Канторович, А. А. Корчагина // Ученые записки учреждения образования Витебская орден Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 28–32.
2. Зенкин А. С. Гормональный статус коров при тепловом стрессе на фоне применения фитопрепаратов / А. С. Зенкин, А. И. Свитин, Н. Ю. Калязина, Д. В. Волков, А. В. Куприянов, Д. А. Палаткин // Иппология и ветеринария. 2019. – № 4 (34). – С. 74–79.
3. Кузьминова Е. В. Перспективы использования функциональной добавки для повышения адаптационных возможностей организма / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, И. С. Жолобова, Е. В. Тяпкина, Д. В. Антипова // Ветеринария и кормление. 2018. – № 6. – С. 19–20.
4. Лесовская М. И. Скрининг высокотехнологичных пищевых адаптогенов для профилактики окислительного стресса / М. И. Лесовская // Sciences of Europe. 2019. – № 45–3 (45). – С. 28–32.
5. Малинин И. Влияние теплового стресса на продуктивность молочного и мясного скота / И. Малинин, Н. Садовникова // Эффективное животноводство. 2016. – № 5 (126). – С. 34–37.
6. Невмывако Е. Е. Токсикологическая гигиеническая оценка биологической активности адаптогенных продуктов животного и растительного происхождения при холодом и тепловом воздействии на организм / Е. Е. Невмывако, В. А. Доровских, Н. В. Коршунова, Н. С. Шаповаленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. – № 41. – С. 31–34.
7. Оробец В. А. Стресс и его коррекция у животных: учебное пособие / В. А. Оробец, И. И. Некрасова, О. Г. Сапожникова // Ставрополь, 2011. – 52 с.
8. Остренко К. Применение адаптогена на основе лития в рационе поросят / К. Остренко, В. Галочкин, В. Галочкина // Комбикорма. 2019. – № 6. – С. 70–72.
9. Папцов А. Г. Глобальная продовольственная безопасность в условиях климатических изменений: монография / А. Г. Папцов, Н. А. Шеламова // М.: РАН, 2018. – 132 с.
10. Рудь Е. Н. Проблема теплового стресса в молочном животноводстве / Е. Н. Рудь, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. А. Абрамов, Н. А. Рудь // Ветеринария Кубани. 2020. – № 3. – С. 10–11.

DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-83

УДК 636.4.082.12

ИССЛЕДОВАНИЕ ЯДЕРНОГО ГЕНА ГИПОФИЗАРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПЛЕМЕННУЮ ЦЕННОСТЬ СВИНЕЙ

Святогорова Александра Евгеньевна¹

Третьякова Ольга Леонидовна², д-р с.-х. наук, профессор

Гетманцева Любовь Владимировна², д-р биол. наук

Святогоров Николай Алексеевич², канд. с.-х. наук

¹Северо – Кавказский зональный научно – исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, г. Новочеркасск, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет», п. Персиановский, Ростовская область, Российская Федерация

Исследован полиморфизм генотипов и аллелей гена гипофизарного фактора транскрипции (Pit1) для повышения эффективности селекции племенных свиней с помощью современных молекулярно-генетических методов у свиней породы дюрок. В исследованной выборке свиней породы дюрок отмечена высокая частота встречаемости аллеля F гена Pit1 в отношении аллеля E. Так, у свинок и у хрячков частота встречаемости аллеля F превысила частоту встречаемости аллеля E в 2 раза (0,63 против 0,37 и 0,65 против 0,35, соответственно). У большинства животных выявлен генотип FF с частотой встречаемости 0,49 у свинок и 0,53 у хрячков.