

for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes / M. E. Goddard, B. J. Hayes // *Nature Reviews Genetics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 381–391. 8. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle / W. M. Snelling [et al.] // *Journal of animal science*. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 837–848. – DOI 10.2527/jas.2009-2257. 9. Polymorphisms within the APOBR gene are highly associated with milk levels of prognostic ketosis biomarkers in dairy cows / J. Tetens [et al.] // *Physiol Genomics*. – 2015. – Vol. 47 (4). – P. 129–137. – DOI 10.1152/physiolgenomics.00126.2014. 10. Genomic regions influencing coat color saturation and facial markings in Fleckvieh cattle / G. Mészáros [et al.] // *Anim Genet*. – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 65–68. – DOI 10.1111/age.12249.

References. 1. Plemyashov, K. Genomnaya selekciya - budushchee zhivotnovodstva / K. Plemyashov // *ZHivotnovodstvo Rossii*. – 2014. – № 5. – S. 2–4. 2. Mezhpородnye osobennosti polimorfizma genov somatotropin, prolaktin u korov molochnogo napravleniya produktivnosti / L. N. CHizhova [i dr.] // *Sbornik nauchnykh trudov Vserossijskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta ovcevodstva i kozovodstva*. – 2017. – Т. 2, № 10. – S. 108–113. 3. Bulgakov, A. V. CHipirovanie krupnogo rogatogo skota / A. V. Bulgakov // *Molodezhnaya nauka - 2017: tekhnologii i innovacii : materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii / Permskaya gosudarstvennaya sel'skohozyajstvennaya akademiya im. akademika D. N. Pryanishnikova*. – Perm', 2017. – S. 168–169. 4. Kuznecov, V. M. Plemennaya ocenki zhivotnyh: proshloe, nastoyashchee, budushchee (obzor) / V. M. Kuznecov // *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*. – 2012. – № 4. – S. 18–57. 5. Effect of LALBA polymorphism on the milk production traits of Russian cattle population / A. A. Semyagin [et al.] // *XXVI. GENETIC DAYS : International scientific genetic conference*. – Prague, 2014. – P. 135–138. 6. Polnogenomnyj analiz asociacij s produktivnymi i reproduktivnymi priznakami u molochnogo skota v Rossijskoj populyacii golshtinskoj породы / A. A. Semyagin [i dr.] // *Sel'skohozyajstvennaya biologiya*. – 2016. – № 51 (2). – S. 182–193. 7. Goddard, M. E. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes / M. E. Goddard, B. J. Hayes // *Nature Reviews Genetics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 381–391. 8. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle / W. M. Snelling [et al.] // *Journal of animal science*. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 837–848. – DOI 10.2527/jas.2009-2257. 9. Polymorphisms within the APOBR gene are highly associated with milk levels of prognostic ketosis biomarkers in dairy cows / J. Tetens [et al.] // *Physiol Genomics*. – 2015. – Vol. 47 (4). – P. 129–137. – DOI 10.1152/physiolgenomics.00126.2014. 10. Genomic regions influencing coat color saturation and facial markings in Fleckvieh cattle / G. Mészáros [et al.] // *Anim Genet*. – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 65–68. – DOI 10.1111/age.12249.

Поступила в редакцию 31.10.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-4-140-143

УДК 619: 576.32/36:618.6:636.4

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ПРОСТИМУЛ» НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У СВИНОМАТОК

Бригадиров Ю.Н. ORCID ID 0000-0003-3804-1732, Болдырев И.А. ORCID ID 0000-0003-2114-2772, Ческидова Л.В. ORCID ID 0000-0003-0196-1754, Ермолова Т.Г. ORCID ID 0000-0002-3695-8494
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

В статье представлены результаты изучения влияния препарата «Простимул» на показатели эндогенной интоксикации и антиоксидантный статус свиноматок. Установлено, что применение простимула сопровождается повышением показателей ферментативного (каталаза и глутатионпероксидаза) и неферментативного (витамины А, Е и С) звеньев антиоксидантной защиты, а также уменьшением содержания промежуточных продуктов свободнорадикальных процессов в организме подопытных животных. В связи с тем, что снижение активности антиоксидантной системы при увеличении образования свободных радикалов и реактивных метаболитов является одним из базовых механизмов возникновения различных патологий, можно рекомендовать препарат «Простимул» в качестве средства профилактики и патогенетической терапии для коррекции свободнорадикального окисления. **Ключевые слова:** простимул, свиноматки, оксид азота, эндогенная интоксикация, антиоксидантная защита.

EFFECT OF THE DRUG PROSTIMUL ON THE INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN SOWS

Brigadirov Yu.N., Boldyrev I.A., Cheskidova L.V., Ermolova T.G.
FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy",
Voronezh, Russian Federation

The article presents the results of studying the effect of the drug Prostimul on the indicators of endogenous intoxication and the antioxidant status of sows. It has been found that the use of Prostimul is accompanied by an increase in the indicators of enzymatic (catalase and glutathione peroxidase) and non-enzymatic (vitamins A, E and C) links of antioxidant protection, as well as a decrease in the content of transition products of free radical processes in the body of experimental animals. Since a decrease in the activity of the antioxidant system with an increase in the formation of free radicals and reactive metabolites is one of the basic mechanisms for the occurrence of various pathologies, it is possible to recommend the drug Prostimul as a means of prevention and pathogenetic therapy for the correction of free radical oxidation. **Keywords:** Prostimul, sows, nitric oxide, endogenous intoxication, antioxidant protection.

Введение. Процессы свободнорадикального окисления (СРО) являются не только необходимым звеном жизнедеятельности, но и определяют адаптивную состоятельность организма к воздействию повреждающих факторов. Инициация СРО обусловлена различными причинами, но первостепенную роль в этом процессе играют промежуточные продукты восстановления кислорода. Чрезмерное увеличение продукции активных форм кислорода является универсальным звеном развития многих патологических процессов [5, 6]. Кроме того, оксид азота, как регулятор метаболизма и физиологических функций сердечнососудистой, пищеварительной, респираторной, выделительной, иммунной и половой систем организма, может замедлять процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) путем детоксикации активных форм кислорода, но может и участвовать в реакциях окислительного стресса [5].

Оптимальный уровень свободных радикалов и реактивных метаболитов в организме животных поддерживается многокомпонентной системой антиоксидантной защиты (АОЗ). Рядом исследований были выявлены интенсификация свободнорадикального окисления липидов и угнетенное состояние антиоксидантной системы при воспалительных процессах в различных органах животных [3]. В связи с уточнением роли пероксидного окисления липидов в патогенезе заболеваний открываются перспективы в разработке новых средств и методов терапии, направленных на защиту тканей организма от повреждающего действия активных форм кислорода и промежуточных продуктов обмена ПОЛ.

Интерфероны I типа представляют собой семейство цитокинов с широким спектром биологической активности. Одни авторы утверждают, что они участвуют в ингибировании каскада провоспалительных цитокинов и окислительного стресса, другие – опосредовано способствуют индукции активных форм кислорода, третьи – подавляют повышенный окислительный стресс и активируют пониженную антиоксидантную защиту [9, 10, 11]. Следовательно, при разработке новых средств терапии и профилактики различных патологий необходимо оценивать влияние лекарственных препаратов на показатели про- и антиоксидантного статуса животных.

Цель исследований – изучить влияние препарата «Простимул» на основе рекомбинантных цитокинов I типа на показатели эндогенной интоксикации и антиоксидантной защиты у свиноматок.

Материалы и методы исследований. Для опыта было сформировано две группы животных. Свиноматкам первой (контрольной) группы (n=13) препараты не применяли. Животным второй группы (n=14) в первые сутки после опороса двукратно внутримышечно вводили простимул в дозе 10 мл с интервалом 48 часов. Через три недели после применения препарата у свиноматок опытной и контрольной групп отбирали пробы крови для изучения показателей ПОЛ-АОЗ.

При оценке состояния ферментативного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови исследовали активность каталазы по способности пероксида водорода образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс и глутатионпероксидазы (ГПО) при определении величины убыли восстановленного глутатиона в среде инкубации при восстановлении гидроперекисей глутатионпероксидазой [6]. О состоянии неферментативного звена системы АОЗ судили по содержанию в сыворотке крови витамина А, α -токоферола и витамина С. Определение витамина А основано на щелочном гидролизе и экстракции витамина А и каротина из сыворотки (плазмы) крови при помощи малолетучих растворителей и последующем спектрофотометрическом измерении поглощения света раствором, витамина Е – на определении ионов двухвалентного железа, образующихся при взаимодействии α -токоферола с хлорным железом (Fe^{3+}), в виде окрашенного комплекса Fe^{2+} с фенантролином, а витамина С - на восстановлении трехвалентного железа в двухвалентное, которое образует с α' -дипиридилком комплексное соединение розового цвета [6, 7].

Уровень малонового диальдегида (МДА) в крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой при образовании окрашенного триметипового комплекса, стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) – по восстановлению NO_3^- до NO_2^- хлоридом ванадия (III) с последующим определением нитрата с помощью реактива Грисса, среднемолекулярных пептидов (СМП) - после осаждения высокомолекулярных белков этанолом и измерения оптической плотности исследуемых растворов на спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu»). Концентрацию веществ средней молекулярной массы (МСМ) оценивали по реакции с трихлоруксусной кислотой и спектральной характеристике водного раствора супернатанта при длине волны 238, 254 и 282 нм с последующим расчетом индекса эндогенной интоксикации (ИЭИ) [1, 2, 6].

Статистическую обработку экспериментальных данных выполнили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel. Выборочные средние величины признаков, распределение которых подчинялось нормальному закону, сравнивали по критериям Стьюдента. При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

Результаты исследований. Изменение показателей эндогенной интоксикации и оксида азота в крови свиноматок после применения препарата «Простимул» представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели эндогенной интоксикации и оксида азота у свиноматок после применения препарата «Простимул»

Показатели	I группа (контроль)	II группа (опыт)
МДА, мкмоль/л	1,87±0,09	1,68±0,12
СМП, у.е.	0,98±0,023	0,67±0,049**
МСМ ₂₃₈ , у.е.	0,89±0,036	0,81±0,010*
МСМ ₂₅₄ , у.е.	0,35±0,02	0,31±0,01*
МСМ ₂₈₂ , у.е.	0,26±0,013	0,23±0,015
ИЭИ, у.е.	23,03±1,02	20,54±0,79*
NOx, мкмоль/л	28,93±6,26	15,53±2,76*

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ – по сравнению с первой группой.

По результатам проведенных исследований установлено, что, по сравнению с контролем, у свиноматок опытной группы в крови отмечается снижение концентрации МДА на 10,2%, СМП - на 31,3% ($p < 0,001$), МСМ₂₃₈ - на 9,7% ($p < 0,05$), МСМ₂₅₄ - на 11,4% ($p < 0,05$), МСМ₂₈₂ - на 10,4% и ИЭИ - на 10,8% ($p < 0,05$), что связано с более низкой активностью процессов перекисного окисления липидов или более интенсивной утилизацией избыточных количеств побочных продуктов свободнорадикального окисления в тканях.

Одной из физиологических функций оксида азота в организме животных является осуществление противоинфекционной защиты за счет участия в пероксидном окислении. Однако оксид азота и его производные могут проявлять цитотоксическую активность и вступать в реакции с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками, вызывая необратимые нарушения в функционировании клеток и повреждение мембранных структур, что может играть существенную роль в патогенезе различных патологий [3, 6]. У животных второй группы, по сравнению с первой группой, отмечено уменьшение уровня NOx на 46,3% ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности простимула регулировать продукцию оксида азота и поддерживать его физиологический уровень.

Изменение показателей ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты в крови свиноматок после применения препарата «Простимул» представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели антиоксидантной защиты у свиноматок до и после применения препарата «Простимул»

Показатели	I группа (контроль)	II группа (опыт)
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /л×мин	69,85±3,69	73,34±3,73
ГПО, мкмоль GSH/л×мин	13,22±0,25	14,17±0,34*
Витамин А, мкмоль/л	0,60±0,056	0,70±0,040
Витамин Е, мкмоль/л	8,17±0,21	8,55±0,25
Витамин С, мкмоль/л	27,80±0,94	30,25±0,65*

Примечание. * - $p < 0,05$ – по сравнению с первой группой.

Как следует из данных таблицы 2, у свиноматок опытной группы, по сравнению с контролем, в крови отмечается повышение концентрации витамина А на 16,7%, витамина С - на 8,8% ($p < 0,05$) и ГПО - на 7,2% ($p < 0,05$), что свидетельствует о более высоком уровне их системы антиоксидантной защиты. Изменение содержания каталазы и витамина Е в крови животных носит статистически не достоверный характер и, по-видимому, связано с затратами на поддержание баланса между окислительными и восстановительными процессами в их организме.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований по изучению влияния простимула на организм поросят и свиноматок. Так, Шахов А.Г. с соавт. (2022) отмечает, что применение препарата способствовало купированию воспалительного процесса у поросят и повышению показателей их антиоксидантного статуса при технологическом стрессе. Авторы предлагают ввести в программу профилактических мероприятий в промышленных свиноводческих хозяйствах простимул с целью коррекции оксидативного стресса и устранения иммунодефицита.

При изучении цитологического профиля шейечно-вагинальной слизи свиноматок Пономарёвой Ю.О. с соавт. (2022) показано, что при применении простимула происходит активизация регенеративных процессов в половых органах свиноматок, что подтверждается снижением случаев хронического эндометрита у свиноматок в 3,4 раза по сравнению с контролем с последующим их оплодотворением [4, 8].

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что показатели оксидативного и нитрозивного стресса (концентрация МДА и NOx), а также эндогенной интоксикации (уровень МСМ, СМП и ИЭИ) у свиноматок, которым применяли простимул, ниже, чем у животных группы контроля, а антиоксидантной защиты (активность каталазы и ГПО, содержание в крови витаминов А, Е и С), напротив, выше. В связи с тем, что антиоксидантная система и система оксида азота участвует в регуляции физиологических процессов в норме и в патогенезе акушерских патологий, то можно рекомендовать использование простимула для коррекции интенсивности свободнорадикальных реакций и повышения антиоксидантного статуса в организме свиноматок.

Conclusion. As a result of the study, it has been found that the indicators of oxidative and nitrosive stress (concentration of MDA and NOx), as well as endogenous intoxication (level of MWM, MMP and IEI) in the sows that were administered Prostimul, are lower than in the animals of the control group, and antioxidant protection (catalase and GPO activity, the blood content of vitamins A, E and C), on the contrary, is higher. Since the antioxidant system and the nitric oxide system are involved in the regulation of physiological processes normally and in the pathogenesis of obstetric pathologies, then it is possible to recommend the use of the drug Prostimul to correct the intensity of free radical reactions and increase in the antioxidant status of sows.

Список литературы. 1. Габриэлян, Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : методические рекомендации / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев. – Москва, 1985. – 24 с. 2. Гребнева, О. Л. Методика расчета индекса низкомолекулярных и среднемолекулярных веществ в сыворотке крови / О. Л. Гребнева, Е. А. Ткачук, В. О. Чубейко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 17–18. 3. Гормональный и антиоксидантный статус бесплодных коров / А. Г. Нежданов [и др.] // Ветеринария. – 2012. – № 10. – С. 38–41. 4. Клеточный состав шеечно-вагинальной слизи свиноматок при применении препарата «Простимул» / Ю. О. Пономарева [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2022. – № 1(18). – С. 96–104. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2022.1.96. 5. Влияние дисбаланса активных форм кислорода и азота на развитие послеродовых осложнений у коров / М. И. Рецкий [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал. – Витебск, 2011. – Т. 47, вып. 2, ч. 2. – С. 102–104. 6. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма / М. И. Рецкий [и др.]. – Воронеж, 2010. – 70 с. 7. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных / М. И. Рецкий [и др.] // Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины / М. И. Рецкий [и др.]. – Москва : Российская академия сельскохозяйственных наук, 2007. – С. 5–109. 8. Влияние интерферонсодержащих препаратов на про- и антиоксидантный статус у новорожденных поросят / А. Г. Шахов [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2022. – Т. 58, вып. 1. – С. 109–113. – DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-1-109-113. 9. IFN- β -induced reactive oxygen species and mitochondrial damage contribute to muscle impairment and inflammation maintenance in dermatomyositis / A. Meyer [et al.] // Acta Neuropathol. – 2017. – Vol. 134 (4). – P. 655–666. – DOI 10.1007/s00401-017-1731-9. 10. Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- β 1a (IFN β 1a) in a rat model of Alzheimer's disease / G. Mudò [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 18. – № 16 (1). – P. 44. – DOI 10.1186/s12974-019-1417-4. 11. Interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms favorably impacts deregulation of oxidative stress genes and antioxidative defense mechanisms / V. Skov [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 30. – № 17 (6). – e0270669. – DOI 10.1371/journal.pone.0270669.

References. 1. Gabrielyan, N. I. Skriningovyj metod opredeleniya srednih molekul v biologicheskikh zhidkostyakh : metodicheskie rekomendacii / N. I. Gabrielyan, E. R. Levickij, A. A. Dmitriev. – Moskva, 1985. – 24 s. 2. Grebneva, O. L. Metodika rascheta indeksa nizkomolekulyarnyh i srednemolekulyarnyh veshchestv v syvorotke krovi / O. L. Grebneva, E. A. Tkachuk, V. O. Chubeyko // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2006. – № 2. – S. 17–18. 3. Gormonal'nyj i antioksidantnyj status besplodnyh korov / A. G. Nezhdanov [i dr.] // Veterinariya. – 2012. – № 10. – S. 38–41. 4. Kletochnyj sostav sheechno-vaginal'noj slizi svinomatok pri primenenii preparata «Prostimul» / YU. O. Ponomareva [i dr.] // Veterinarnyj farmakologicheskij vestnik. – 2022. – № 1(18). – S. 96–104. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2022.1.96. 5. Vliyanie disbalansa aktivnyh form kisloroda i azota na razvitie poslerodovyh oslozhnenij u korov / M. I. Reckij [i dr.] // Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny»: nauchno-prakticheskij zhurnal. – Vitebsk, 2011. – T. 47, vyp. 2, ch. 2. – S. 102–104. 6. Metodicheskie polozheniya po izucheniyu processov svobodnoradikal'nogo okisleniya i sistemy antioksidantnoj zashchity organizma / M. I. Reckij [i dr.]. – Voronezh, 2010. – 70 s. 7. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike, terapii i profilaktike narushenij obmena veshchestv u produktivnyh zhivotnyh / M. I. Reckij [i dr.] // Novye metody issledovaniy po problemam veterinarnoj mediciny / M. I. Reckij [i dr.]. – Moskva : Rossijskaya akademiya sel'skohozyajstvennyh nauk, 2007. – S. 5–109. 8. Vliyanie interferonsoderzhashchih preparatov na pro- i antioksidantnyj status u novorozhdennyh porosyat / A. G. SHahov [i dr.] // Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny». – 2022. – T. 58, vyp. 1. – S. 109–113. – DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-1-109-113. 9. IFN- β -induced reactive oxygen species and mitochondrial damage contribute to muscle impairment and inflammation maintenance in dermatomyositis / A. Meyer [et al.] // Acta Neuropathol. – 2017. – Vol. 134 (4). – P. 655–666. – DOI 10.1007/s00401-017-1731-9. 10. Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- β 1a (IFN β 1a) in a rat model of Alzheimer's disease / G. Mudò [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 18. – № 16 (1). – P. 44. – DOI 10.1186/s12974-019-1417-4. 11. Interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms favorably impacts deregulation of oxidative stress genes and antioxidative defense mechanisms / V. Skov [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 30. – № 17 (6). – e0270669. – DOI 10.1371/journal.pone.0270669.

Поступила в редакцию 21.10.2022.