

УДК 612.11:599.323.45-111.11-117

DOI: 10.37482/2687-1491-Z056

**ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА
НА ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС
В ПОКОЕ И ПРИ ПЛАВАНИИ С ГРУЗОМ В ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА»¹**

Л.Ю. Рубцова* ORCID: [0000-0003-3262-7337](https://orcid.org/0000-0003-3262-7337)

Н.П. Монгалёв* ORCID: [0000-0002-2817-5780](https://orcid.org/0000-0002-2817-5780)

Н.А. Вахнина* ORCID: [0000-0002-0779-5171](https://orcid.org/0000-0002-0779-5171)

В.Д. Шадрина* ORCID: [0000-0002-4553-6218](https://orcid.org/0000-0002-4553-6218)

О.Н. Чупахин** ORCID: [0000-0002-1672-2476](https://orcid.org/0000-0002-1672-2476)

Е.Р. Бойко* ORCID: [0000-0002-8027-898X](https://orcid.org/0000-0002-8027-898X)

*Институт физиологии Коми научного центра
Уральского отделения Российской академии наук
(Республика Коми, г. Сыктывкар)

**Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук
(г. Екатеринбург)

Исследовали динамику клеточного состава белой крови крыс-самцов Wistar в состоянии покоя и при плавании с грузом до и после использования сукцинатсодержащего препарата (Suc, мезо-2,3-димеркаптоянтарная кислота). Были выделены две контрольные группы животных, содержащихся в стандартных условиях вивария: получавшие («ВивК+Suc») и не получавшие («ВивК») препарат Suc за 12 ч до обследования. Аналогичным образом были сформированы две группы животных, плавающих в тесте «до отказа» с грузом (4 % от массы тела): получавшие препарат за 12 ч до нагрузки («Плав4%+Suc») и не получавшие его («Плав4%»). Определены однонаправленные сдвиги, характеризующие морфофункциональное состояние белой крови крыс в условиях эксперимента. У животных группы «ВивК+Suc» по сравнению с «ВивК» отмечено увеличение количества лейкоцитов за счет роста числа эозинофилов и моноцитов, больших лимфоцитов и микролимфоцитов при относительном снижении числа малых лимфоцитов и неизменном уровне гранулоцитов с тенденцией к уменьшению количества палочкоядерных нейтрофилов. В группе «Плав4%+Suc» по сравнению с «Плав4%» изменение количества лейкоцитов и их субпопуляционного со-

¹Работа выполнена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (№ ГР АААА-А17-117012310157-7, № ГР АААА-А17-117012310153-9).

Ответственный за переписку: Рубцова Лидия Юрьевна, адрес: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru

Для цитирования: Рубцова Л.Ю., Монгалёв Н.П., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на лейкоцитарный состав крови крыс в покое и при плавании с грузом в тесте «до отказа» // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 2. С. 182–191. DOI: 10.37482/2687-1491-Z056

става проявилось аналогично перераспределению иммуноцитов, отмеченному у животных контрольных групп. Повышение лимфоцито-нейтрофильного отношения у крыс группы «Плав4%+Suc» как показателя стрессоустойчивости животных соответствовало увеличению времени плавания в 2,8 раза. Отличия в клеточном составе крови у животных группы «ВивК+Suc» от данных группы «ВивК» рассматриваются как влияние Suc на подготовку организма к реализации защитной функции при физической нагрузке, поскольку характер перераспределения лейкоцитарного состава крови в группе «ВивК+Suc» имеет значительное сходство по показателям с животными в группе «Плав4%+Suc». Практическое значение выполненного исследования связано с поиском новых биологически активных веществ, оптимально воздействующих на иммунитет животных в условиях повышенной нагрузки. Новые данные о механизме перераспределения крови животных, реализующем в условиях действия Suc до плавательной нагрузки, могут быть использованы при исследовании закономерностей проявления срочного адаптационного эффекта.

Ключевые слова: крысы, лейкоциты, физическая нагрузка, сукцинатсодержащий препарат, перераспределение клеточного состава крови.

Одним из ведущих элементов гомеостаза является кроветворная система, обеспечивающая саморегуляцию организма и его нормальную жизнедеятельность [1]. Кровь, осуществляя взаимосвязь всех органов и систем, служит индикатором их функционального состояния. Реакция крови на изменение внешней и внутренней среды обеспечивает способность организма противостоять механическому, окислительному и осмотическому стрессу в условиях *in vivo* [2, 3].

Распределение клеточного состава крови при физической нагрузке типично, поскольку миогенный лейкоцитоз как ответная воспалительная реакция организма на двигательную активность оказывает значительное влияние на состояние иммунной системы. В этих условиях наблюдается характерное перераспределение отдельных типов иммунных клеток в крови, функциональная значимость которого при анализе экспериментальных данных часто оценена недостаточно [4, 5].

Скорость перестройки системы крови на новый уровень функционирования является, вероятно, одним из факторов, способствующих выполнению физической нагрузки, и зависит от энергетической обеспеченности организма и реализации метаболической активности. Форменные элементы белой крови – информативные объекты для изучения влияния биостиму-

ляторов, поскольку в этих условиях лейкоциты более активно используют кислород для нейтрализации патогенов [6].

Одним из биостимуляторов, влияющих на реакцию организма при изменении средовых факторов, является янтарная кислота и ее производные. Эти относительно простые по своей структуре и малотоксичные соединения могут использоваться в качестве источника энергии или субстрата при синтетических процессах, что объясняет их разностороннее метаболическое действие [7, 8]. Янтарная кислота может расходоваться тканями для выполнения, например, стимулирующих, антиоксидантных и протекторных функций [9]. Исследование влияния экзогенной янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма у животных показало наличие кратковременного умеренного лейкоцитоза в пределах физиологической нормы [10] при неизменном уровне Т- и В-лимфоцитов [11].

Установлено, что в виде биокоординационных комплексов с металлами янтарная кислота имеет в 2-3 раза большую активность и принимает участие в многочисленных внутриклеточных процессах. Являясь заряженной молекулой, она транспортируется через наружную мембрану митохондрий благодаря поринам [12] и после специфической активации дендритных клеток способствует усилению иммунной

реакции, например активации Т-лимфоцитов [13, 14]. Воздействуя на эндогенный рецептор, производные янтарной кислоты оказывают активирующее влияние на лимфопоэз [15]. В то же время при отсутствии регуляторного переключения потоков электронов в дыхательной цепи, направленных на активацию энергетически более эффективного сукцинатоксидазного пути окисления субстратов, срочный механизм адаптации не формируется [16]. Показано, что в основном энергия окисления расходуется на синтез аденозинтрифосфата и запасание его в клетке, которая способна мобилизоваться [9]. Предполагается, что наименьшие по величине лимфоциты, имеющие высокую миграционную и проникающую способность, могут выполнять функцию депонирования и переноса энергии [17].

Практическая значимость использования крысы в качестве экспериментальной модели может заключаться в том, что это животное адекватно имитирует реакцию человека на физическую нагрузку, с той разницей, что имеет более эффективный газообмен [18, 19] и отличный от человека лимфоидный профиль [20]. Это позволяет экстраполировать некоторые особенности реакции клеток крови крыс при действии физической нагрузки на организм человека и животных и определить способ эффективного применения веществ – регуляторов метаболизма в данных условиях.

Целью данной работы явилось определение характера изменчивости морфофункционального состояния белой крови крыс в условиях использования сукцинатсодержащего препарата в покое и при физической нагрузке (в тесте «до отказа»).

Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых самцах крыс Wistar с массой тела 250–300 г. Животных содержали по 4 особи в клетке на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде, при температуре 21 ± 1 °С и 12-часовом освещении. Протокол эксперимента утвержден локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный

центр Уральского отделения Российской академии наук».

Сукцинатсодержащий препарат – Suc, предоставленный академиком О.Н. Чупахиним (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, г. Екатеринбург), вводили *per os*. Оптимальную дозу препарата (50 мг на 1 кг массы тела) определяли исходя из данных литературы о терапевтических дозах известных сукцинатсодержащих препаратов для человека, используя формулу расчета биоэквивалентной дозы вещества с учетом метаболического коэффициента данного вида лабораторного животного. Время приема Suc было установлено экспериментально в серии предварительных исследований: препарат вводили не менее чем за 12 ч до начала теста «до отказа».

Показано, что плавательный тест «до отказа» является ценным методом, позволяющим в одном упражнении оценить работоспособность и выносливость организма [21].

При проведении исследования животные были разделены на контрольные и плавательные группы. В контрольные группы были включены животные виварного контроля («ВивК», $n = 10$), которых содержали на стандартном рационе в условиях вивария, и животные, содержащиеся в аналогичных условиях, но получавшие Suc за 12 ч до обследования («ВивК+Suc», $n = 10$). В плавательные группы входили крысы, плававшие в тесте «до отказа» с грузом, составляющим 4 % от массы тела («Плав4%», $n = 8$), и крысы, дополнительно получавшие Suc за 12 ч до нагрузочного тестирования («Плав4%+Suc», $n = 12$). Животные групп «Плав4%» и «Плав4%+Suc» были предварительно адаптированы к воде [22] с последующим восстановительным периодом в течение 14 дней.

Физическую выносливость в тесте «до отказа» у крыс групп «Плав4%» и «Плав4%+Suc» оценивали в непрозрачной емкости диаметром 45 см и глубиной 60 см, с температурой деаэрированной воды 28 °С и температурой воздуха в помещении 21–23 °С. Расстояние от поверхности воды до края емкости составляло не

менее 15 см. Металлический груз фиксировали у основания хвоста крысы эластичной нетравмирующей лентой. Секундомер включали в момент погружения животного в воду и регистрировали длительность нахождения крысы на поверхности воды до развития явных симптомов утомления. К критериям проявления полного утомления относили три безуспешные попытки животных всплыть на поверхность воды или погружение в воду, сопровождавшееся опусканием на дно на период более 10 с. Затем животное извлекали из воды, быстро высушивали и декапитировали.

В крови, стабилизированной гепарином (5000 ЕД/мл; АКОС, Россия), определяли количество лейкоцитов в камере Горяева и после их окрашивания по Романовскому–Гимзе (использовали краситель Vital-Development, Россия) оценивали распределение субпулационного состава с помощью микроскопа PZO (Польша) с масляной иммерсией при увеличении объектива 100х и окуляра 12х

(с градуированной шкалой). Отмечали количество теней Гумпрехта и иных, недифференцируемых клеток [23].

Статистическую значимость различий реакций исследованных животных оценивали на основании непараметрического критерия Крускала–Уоллиса с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По сравнению с группой «ВивК» у крыс группы «ВивК+Suc» отмечены значимые изменения в клеточном составе белой крови: увеличилось общее количество лейкоцитов за счет роста числа больших лимфоцитов и микролимфоцитов, эозинофилов и моноцитов при относительном уменьшении числа малых лимфоцитов. Помимо этого, наблюдалось повышение количества иных, недифференцированных клеток в крови животных (см. таблицу).

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЗНАЧИМЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛОЙ КРОВИ
В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ КРЫС ($M \pm m$)**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SIGNIFICANT MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS
OF WHITE BLOOD CELLS IN DIFFERENT GROUPS OF RATS ($M \pm m$)**

Показатель	Контрольные группы		Плавательные группы	
	ВивК	ВивК+Suc	Плав4%	Плав4%+Suc
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,92±0,12	6,62±0,31*	6,41±0,60	7,54±0,73*
Лимфоциты, %	64,59±1,95	64,76±1,58	61,78±1,78	69,56±2,71#
Лимфоциты: большие: $10^9/\text{л}$	0,67±0,08	1,23±0,09***	0,99±0,17	1,85±0,38**
%	11,27±1,26	18,60±0,97**#	14,64±1,46	22,36±3,44**
малые: $10^9/\text{л}$	0,52±0,03	0,36±0,08	0,43±0,04	0,18±0,02***##•
%	8,71±0,37	5,32±1,14*	7,10±0,78	4,28±1,34**
микро-, %	0	0,20±0,09*	0,41±0,16	0#•
с азурофильной зернистостью: $10^9/\text{л}$	0,07±0,005	0,07±0,01##	0,14±0,01***	0,05±0,01###
%	1,71±0,08	1,32±0,12###	3,59±0,42	0,98±0,18****#
Нейтрофилы, %	29,93±1,89	27,61±1,79#	30,11±1,59	23,23±2,71#

Окончание табл.

Показатель	Контрольные группы		Плавательные группы	
	ВивК	ВивК+Suc	Плав4%	Плав4%+Suc
Нейтрофилы: палочкоядерные: 10 ⁹ /л	0,013±0,005	0,005±0,003 [#]	0,03±0,01	0* ^{##}
%	0,24±0,09	0,06±0,04 ^{##}	0,37±0,09	0* ^{###}
сегментоядерные, %	28,18±1,71	26,41±1,99	28,43±1,46	22,01±2,66 [#]
Л/Н	2,27±0,19	2,50±0,27	2,15±0,15	3,74±0,53* ^{###}
Эозинофилы: 10 ⁹ /л	0,13±0,01	0,25±0,04*	0,20±0,03	0,26±0,05*
%	2,23±0,17	3,79±0,53**	3,08±0,45	2,92±0,45
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,168±0,016	0,210±0,006*	0,20±0,03	0,28±0,04*
Тени Гумпрехта, 10 ⁹ /л	0,59±0,06	0,54±0,07	0,65±0,10	0,54±0,08
Иные клетки, 10 ⁹ /л	0	0,023±0,008*	0,03±0,01**	0,05±0,02*

Примечание. 1. Л/Н – лимфоцито-нейтрофильное соотношение. 2. Установлены статистически значимые отличия: * – по отношению к группе «ВивК» (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – по отношению к группе «Плав4%» (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$); • – между группами «ВивК+Suc» и «Плав4%+Suc» (• – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

Установлено, что использование Suc увеличило время плавания животных с грузом, составляющим 4 % от массы тела, в 2,8 раза (группа «Плав4%» – 1 ч 30 мин; группа «Плав4%+Suc» – 4 ч 16 мин). При этом в крови крыс повысилось относительное количество лимфоцитов и увеличилось лимфоцито-нейтрофильное отношение, уменьшилось абсолютное количество малых лимфоцитов и микролимфоцитов, абсолютное и относительное количество лимфоцитов с азурофильной зернистостью, относительное количество нейтрофилов, в т. ч. палочкоядерных и сегментоядерных.

Обсуждение. Представленные в работе данные по содержанию клеток белой крови, их фракционному составу у крыс группы «ВивК» соответствуют нижней границе нормы для животных с лимфоидным профилем [24].

У крыс группы «ВивК+Suc» увеличение количества лейкоцитов происходило вследствие инициации процесса бласттрансформации за счет больших лимфоцитов с высоким цитоплазменно-ядерным отношением, т. е. Т-супрессоров [25]. В то же время разна-

правленная миграционная активность лимфоидных клеток в группе «Плав4%» соответствовала уменьшению относительного количества малых лимфоцитов и микролимфоцитов [26], т. е. уровня Т-хелперов [25]. Не обнаружено определенного влияния Suc на распределение лимфоцитов с азурофильной зернистостью, соответствующих натуральным киллерам [5], в группе «ВивК+Suc».

Характерным признаком перераспределения лейкоцитов в условиях использования Suc (группы «ВивК+Suc» и «Плав4%+Suc») является повышение количества эозинофилов в крови в пределах нормы, что, вероятно, необходимо для обеспечения модулирования врожденного и адаптивного иммунитета, поскольку эти клетки представляют собой плейотропные многофункциональные лейкоциты [27].

В то же время увеличение пула фагоцитирующих мононуклеаров под влиянием Suc в контрольной и плавательной группах, по-видимому, свидетельствует о включении механизма демаргинации этих клеток из периферических и костномозговых сосудов [28]. При неизменном

количестве гранулоцитов и уменьшении числа палочкоядерных нейтрофилов наличие моноцитов является показателем возможности включения реакции ретикуло-эндотелиальной системы как защитного фактора, даже в условиях существенной вариабельности рН крови, поскольку функциональная активность моноцитов связана со способностью к локальной генерации супероксидных радикалов [29]. Известно, что такие метаболиты, как нитраты, могут оказывать непосредственное влияние на функционирование макрофагов и стимулировать адаптивные реакции кроветворной ткани животных [14].

В ходе определения лейкоцитарного состава крови отмечена категория клеток, морфологически трудно дифференцируемая. Увеличение количества иных клеток в крови животных исследуемых групп, вероятно, свидетельствует об активном выходе лейкоцитов из миелоидной и лимфоидной тканей в циркулирующее русло крови.

Таким образом, в покое у крыс, которым вводился сукцинатсодержащий препарат, мор-

фофункциональные изменения состава крови связаны с повышением бласттрансформации лейкоцитов и миграционной активности маргинальных клеток при неизменном содержании гранулоцитов и теней Гумпрехта, что соответствует перераспределению иммуноцитов у животных с лимфоидным профилем крови. Использование сукцинатсодержащего препарата приводило к повышению времени плавления крыс, что сопровождалось уменьшением содержания гранулоцитов, малых лимфоцитов и микролимфоцитов, росту лимфоцитонейтрофильного отношения как показателя стрессоустойчивости организма. Включение механизма перераспределительной функции крови у крыс в условиях использования сукцинатсодержащего препарата до плавления можно рассматривать как переход функционального состояния организма на уровень, соответствующий эффективной реализации физической нагрузки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Пономарева Т.И., Добряков Ю.И. Защитный эффект экстрактов из асцидий при стрессорном воздействии // Актуал. проблемы гуманитар. и естеств. наук. 2013. № 1. С. 330–334.
2. Титов В.Н., Лисицын Д.М., Разумовский С.Д. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. 2005. № 4. С. 3–10.
3. Сахно Л.В., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Фенотипические и функциональные особенности альтернативно активированных макрофагов: возможное использование в регенеративной медицине // Иммунология. 2015. Т. 36, № 4. С. 242–246.
4. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells – from Barracks to Boulevards to Battlefields: A Tale of Three Hormones – Curt Richter Award Winner // Psychoneuroendocrinology. 2012. Vol. 37, № 9. P. 1345–1368. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.008)
5. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.
6. Dammanahalli K.J., Sun Z. Endothelins and NADPH Oxidases in the Cardiovascular System // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2008. Vol. 35, № 1. P. 2–6. DOI: [10.1111/j.1440-1681.2007.04830.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04830.x)
7. Гулый М.Ф. Основные метаболические циклы. Киев: Наукова думка, 1968. 417 с.
8. Шабиев Л.Ф., Гарипов Т.В., Гасанов А.С. Влияние препаратов «Янтарная кислота», «Янтарос» и «Янтарос плюс» на морфологический состав крови норки // Уч. зап. Казан. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н.Э. Баумана. 2012. Т. 209. С. 349–352.
9. Яковлева Е.Г., Анисько Р.В., Горшков Г.И. Янтарная кислота – природный адаптоген и иммуностимулятор // Вестн. Курск. гос. с.-х. акад. 2015. № 7. С. 164–167.

10. Коваленко А.Л., Белякова Н.В. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы // Фармация. 2000. № 5. С. 40–43.
11. Папуниди К.Х., Кадиков И.Р., Ситдииков Ф.Ф., Гайзатуллин Р.Р., Симонова Н.Н. Эффективность применения биологически активных кормовых добавок в рационе молодняка норок // Ветеринария Кубани. 2014. № 3. С. 22–24.
12. Oswald S., Grube M., Siegmund W., Kroemer H.K. Transporter-Mediated Uptake into Cellular Compartments // Xenobiotica. 2007. Vol. 37, № 10-11. P. 1171–1195. DOI: [10.1080/00498250701570251](https://doi.org/10.1080/00498250701570251)
13. Mills E., O'Neill L.A.J. Succinate: A Metabolic Signal in Inflammation // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24, № 5. P. 313–320. DOI: [10.1016/j.tcb.2013.11.008](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.008)
14. O'Neill L.A.J., Pearce E.J. Immunometabolism Governs Dendritic Cell and Macrophage Function // J. Exp. Med. 2016. Vol. 213, № 1. P. 15–23. DOI: [10.1084/jem.20151570](https://doi.org/10.1084/jem.20151570)
15. Оковитый С.В., Радько С.В. Применение сукцинатов в спорте // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2015. Т. 92, № 6. С. 59–65.
16. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И. Взаимодействие гормональной и митохондриальной регуляции // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма / под ред. М.Н. Кондрашовой. М.: Наука, 1978. С. 217–229.
17. Тестов Б.В. Преимущества и недостатки большого запаса энергии в организме животных // Фундам. исследования. 2007. № 8. С. 91–95.
18. Goutianos G., Tzioura A., Kyparos A., Paschalis V., Margaritelis N.V., Veskoukis A.S., Zafeiridis A., Dipla K., Nikolaidis M.G., Vrabas I.S. The Rat Adequately Reflects Human Responses to Exercise in Blood Biochemical Profile: A Comparative Study // Physiol. Rep. 2015. Vol. 3, № 2. Art. № e12293. DOI: [10.14814/phy2.12293](https://doi.org/10.14814/phy2.12293)
19. Gonzalez N.C., Kuwahira I. Systemic Oxygen Transport with Rest, Exercise, and Hypoxia: A Comparison of Humans, Rats, and Mice // Compr. Physiol. 2018. Vol. 8, № 4. P. 1537–1573. DOI: [10.1002/cphy.c170051](https://doi.org/10.1002/cphy.c170051)
20. Никитин В.Н. Гематологический атлас сельскохозяйственных и лабораторных животных. М.: Гос. изд-во с.-х. лит., 1956. 260 с.
21. Natale V.M., Brenner I.K., Moldoveanu A.I., Vasiliou P., Shek P., Shephard R.J. Effects of Three Different Types of Exercise on Blood Leukocyte Count During and Following Exercise // Sao Paulo Med. J. 2003. Vol. 121, № 1. P. 9–14. DOI: [10.1590/s1516-31802003000100003](https://doi.org/10.1590/s1516-31802003000100003)
22. Brito A.F., Silva A.S., Souza I.L.L., Pereira J.C., Martins I.R.R., Silva B.A. Intensity of Swimming Exercise Influences Tracheal Reactivity in Rats // J. Smooth Muscle Res. 2015. Vol. 51. P. 70–81. DOI: [10.1540/jsmr.51.70](https://doi.org/10.1540/jsmr.51.70)
23. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина, 1968. 1065 с.
24. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справ. / под ред. В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с.
25. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Яхина Ю.А., Антонова Ю.Ю. Морфофункциональное состояние иммунной системы при ревматических заболеваниях у детей из крупного промышленного центра // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2009. Т. 11, № 1-5. С. 872–876.
26. Рубцова Л.Ю., Монгалёв Н.П., Шадрин В.Д., Черных А.А., Вахнина Н.А., Макарова И.А., Романова А.М., Алисултанова Н.Ж., Василенко Т.Ф., Бойко Е.Р. Клеточный состав белой крови крыс при физической нагрузке разной интенсивности // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 1. С. 23–31. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.23](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.23)
27. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Чумакова С.П. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию // Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57, № 1. С. 30–36.
28. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinoiosa L., Melandri E., Grönholm M., Gahmberg C.G. Specific Phosphorylations Transmit Signals from Leukocyte β_2 to β_1 Integrins and Regulate Adhesion // J. Biol. Chem. 2014. Vol. 289, № 46. P. 32230–32242. DOI: [10.1074/jbc.M114.588111](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588111)
29. Aten R.F., Kolodecik T.R., Rossi M.J., Debusscher C., Behrman H.R. Prostaglandin F_{2a} Treatment *in vivo*, but not *in vitro*, Stimulates Protein Kinase C-Activated Superoxide Production by Nonsteroidogenic Cells of the Rat Corpus Luteum // Biol. Reprod. 1998. Vol. 59, № 5. P. 1069–1076. DOI: [10.1095/biolreprod59.5.1069](https://doi.org/10.1095/biolreprod59.5.1069)

References

1. Ponomareva T.I., Dobryakov Yu.I. Zashchitnyy effekt ekstraktov iz astsidiy pri stressornom vozdeystvii [Protective Effect of Ascidian Extracts at Stress]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*, 2013, no. 1, pp. 330–334.
2. Titov V.N., Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D. Metodicheskie voprosy i diagnosticheskoe znachenie opredeleniya perekisnogo okisleniya lipidov v lipoproteinakh nizkoy plotnosti. Oleinovaya zhirnaya kislota kak biologicheskii antioksidant (obzor literatury) [Methodological Issues and Diagnostic Value of Determining Lipid Peroxidation in Low Density Lipoproteins. Oleic Fatty Acid as a Biological Antioxidant (Literature Review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2005, no. 4, pp. 3–10.
3. Sakhno L.V., Shevela E.Ya., Chernykh E.R. Fenotipicheskie i funktsional'nye osobennosti al'ternativno aktivirovannykh makrofagov: vozmozhnoe ispol'zovanie v regenerativnoy meditsine [Phenotypic and Functional Characteristics of the Alternative Activated Macrophages: Potential Use in Regenerative Medicine]. *Immunologiya*, 2015, vol. 36, no. 4, pp. 242–246.
4. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells – from Barracks to Boulevards or Battlefields: A Tale of Three Hormones – Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, vol. 37, no. 9, pp. 1345–1368. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.008)
5. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Correlations in the Immune System]. Yekaterinburg, 2014. 198 p.
6. Dammanahalli K.J., Sun Z. Endothelins and NADPH Oxidases in the Cardiovascular System. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2008, vol. 35, no. 1, pp. 2–6. DOI: [10.1111/j.1440-1681.2007.04830.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04830.x)
7. Gulyy M.F. *Osnovnye metabolicheskie tsikly* [Key Metabolic Cycles]. Kiev, 1968. 417 p.
8. Shabiev L.F., Garipov T.V., Gasanov A.S. Vliyaniye preparatov “Yantarnaya kislota”, “Yantaros” i “Yantaros plus” na morfologicheskiiy sostav krovi norok [Effect of “Yantarnaya Kislota” (Succinic Acid), “Yantaros”, and “Yantaros Plus” on the Morphological Composition of Mink Blood]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana*, 2012, vol. 209, pp. 349–352.
9. Yakovleva E.G., Anis'ko R.V., Gorshkov G.I. Yantarnaya kislota – prirodnyy adaptogen i immunostimulyator [Succinic Acid as a Natural Adaptogen and Immunostimulant]. *Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii*, 2015, no. 7, pp. 164–167.
10. Kovalenko A.L., Belyakova N.V. Yantarnaya kislota: farmakologicheskaya aktivnost' i lekarstvennyye formy [Succinic Acid: Pharmacological Activity and Pharmaceutical Forms]. *Farmatsiya*, 2000, no. 5, pp. 40–43.
11. Papunidi K.Kh., Kadikov I.R., Sitdikov F.F., Gayzatullin R.R., Simonova N.N. Effektivnost' primeneniya biologicheskiiy aktivnykh kormovykh dobavok v ratsione molodnyaka norok [Efficacy of Biological Active Feed Additive in the Ration of Young Minks]. *Veterinariya Kubani*, 2014, no. 3, pp. 22–24.
12. Oswald S., Grube M., Siegmund W., Kroemer H.K. Transporter-Mediated Uptake into Cellular Compartments. *Xenobiotica*, 2007, vol. 37, no. 10-11, pp. 1171–1195. DOI: [10.1080/00498250701570251](https://doi.org/10.1080/00498250701570251)
13. Mills E., O'Neill L.A.J. Succinate: A Metabolic Signal in Inflammation. *Trends Cell Biol.*, 2014, vol. 24, no. 5, pp. 313–320. DOI: [10.1016/j.tcb.2013.11.008](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.008)
14. O'Neill L.A.J., Pearce E.J. Immunometabolism Governs Dendritic Cell and Macrophage Function. *J. Exp. Med.*, 2016, vol. 213, no. 1, pp. 15–23. DOI: [10.1084/jem.20151570](https://doi.org/10.1084/jem.20151570)
15. Okovityy S.V., Rad'ko S.V. Primenenie suksinatov v sporte [The Application of Succinates in Sports]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2015, vol. 92, no. 6, pp. 59–65.
16. Kondrashova M.N., Maevskiy E.I. Vzaimodeystvie gormonal'noy i mitokhondrial'noy regulyatsii [Interaction of Hormonal and Mitochondrial Regulation]. Kondrashova M.N. (ed.). *Regulyatsiya energeticheskogo obmena i fiziologicheskoe sostoyaniye organizma* [Regulation of Energy Metabolism and Physiological State of the Body]. Moscow, 1978, pp. 217–229.
17. Testov B.V. Preimushchestva i nedostatki bol'shogo zapasa energii v organizme zhivotnykh [Advantages and Disadvantages of Large Energy Reserves in Animal Bodies]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2007, no. 8, pp. 91–95.

18. Goutianos G., Tzioura A., Kyparos A., Paschalis V., Margaritelis N.V., Veskoukis A.S., Zafeiridis A., Dipla K., Nikolaidis M.G., Vrabas I.S. The Rat Adequately Reflects Human Responses to Exercise in Blood Biochemical Profile: A Comparative Study. *Physiol. Rep.*, 2015, vol. 3, no. 2. Art. no. e12293. DOI: [10.14814/phy2.12293](https://doi.org/10.14814/phy2.12293)
19. Gonzalez N.C., Kuwahira I. Systemic Oxygen Transport with Rest, Exercise, and Hypoxia: A Comparison of Humans, Rats, and Mice. *Compr. Physiol.*, 2018, vol. 8, no. 4, pp. 1537–1573. DOI: [10.1002/cphy.c170051](https://doi.org/10.1002/cphy.c170051)
20. Nikitin V.N. *Gematologicheskiiy atlas sel'skokhozyaystvennykh i laboratornykh zhivotnykh* [Haematological Atlas of Agricultural and Laboratory Animals]. Moscow, 1956. 260 p.
21. Natale V.M., Brenner I.K., Moldoveanu A.I., Vasiliou P., Shek P., Shephard R.J. Effects of Three Different Types of Exercise on Blood Leukocyte Count During and Following Exercise. *Sao Paulo Med. J.*, 2003, vol. 121, no. 1, pp. 9–14. DOI: [10.1590/s1516-31802003000100003](https://doi.org/10.1590/s1516-31802003000100003)
22. Brito A.F., Silva A.S., Souza I.L.L., Pereira J.C., Martins I.R.R., Silva B.A. Intensity of Swimming Exercise Influences Tracheal Reactivity in Rats. *J. Smooth Muscle Res.*, 2015, vol. 51, pp. 70–81. DOI: [10.1540/jsmr.51.70](https://doi.org/10.1540/jsmr.51.70)
23. Todorov Y. *Klinicheskie laboratornye issledovaniya v pediatrii* [Clinical Laboratory Research in Paediatrics]. Sofia, 1968. 1065 p.
24. Makarov V.G., Makarova M.N. (eds.). *Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh* [Physiological, Biochemical and Biometric Indicators of the Norm in Experimental Animals]. St. Petersburg, 2013. 116 p.
25. Kel'tsev V.A., Grebenkina L.I., Yakhina Yu.A., Antonova Yu.Yu. Morfofunktsional'noe sostoyanie immunnogo sistema pri revmaticheskikh zabolovaniyakh u detey iz krupnogo promyshlennogo tsentra [Morphofunctional State of the Immune System in Rheumatic Diseases in Children from a Large Industrial Centre]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2009, vol. 11, no. 1-5, pp. 872–876.
26. Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Shadrina V.D., Chernykh A.A., Vakhnina N.A., Makarova I.A., Romanova A.M., Alisultanova N.Zh., Vasilenko T.F., Boyko E.R. Cellular Composition of White Blood Cells in Rats Under Physical Loads of Different Intensity. *J. Med. Biol. Res.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 23–31. DOI: [10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.23](https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.23)
27. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Litvinova L.S., Chumakova S.P. Eozinofil: sovremennyy vzglyad na kinetiku, strukturu i funktsiyu [Eosinophil: A Modern Outlook on Kinetics, Structure, and Function]. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2012, vol. 57, no. 1, pp. 30–36.
28. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinojosa L., Melandri E., Grönholm M., Gahmberg C.G. Specific Phosphorylations Transmit Signals from Leukocyte β_2 to β_1 Integrins and Regulate Adhesion. *J. Biol. Chem.*, 2014, vol. 289, no. 46, pp. 32230–32242. DOI: [10.1074/jbc.M114.588111](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588111)
29. Aten R.F., Kolodecik T.R., Rossi M.J., Debusscher C., Behrman H.R. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Treatment *in vivo*, but not *in vitro*, Stimulates Protein Kinase C-Activated Superoxide Production by Nonsteroidogenic Cells of the Rat Corpus Luteum. *Biol. Reprod.*, 1998, vol. 59, no. 5, pp. 1069–1076. DOI: [10.1095/biolreprod59.5.1069](https://doi.org/10.1095/biolreprod59.5.1069)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z056

Lidiya Yu. Rubtsova* ORCID: [0000-0003-3262-7337](https://orcid.org/0000-0003-3262-7337)
Nikolay P. Mongalev* ORCID: [0000-0002-2817-5780](https://orcid.org/0000-0002-2817-5780)
Nadezhda A. Vakhnina* ORCID: [0000-0002-0779-5171](https://orcid.org/0000-0002-0779-5171)
Vera D. Shadrina* ORCID: [0000-0002-4553-6218](https://orcid.org/0000-0002-4553-6218)
Oleg N. Chupakhin** ORCID: [0000-0002-1672-2476](https://orcid.org/0000-0002-1672-2476)
Evgeniy R. Boyko* ORCID: [0000-0002-8027-898X](https://orcid.org/0000-0002-8027-898X)

*Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation)

**I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Yekaterinburg, Russian Federation)

**EFFECT OF A SUCCINATE-CONTAINING DRUG
ON THE BLOOD LEUKOCYTE COMPOSITION IN RATS
AT REST AND DURING A WEIGHT-LOADED FORCED SWIMMING TEST**

This paper studied the dynamics of the blood leukocyte composition in Wistar male rats at rest and when swimming with a weight before and after being administered a succinate-containing drug (Suc, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid). Two control groups of animals kept in standard vivarium conditions were selected: those that received Suc 12 hours before the examination (VivC+Suc) and those that did not receive it (VivC). Similarly, two groups of animals were formed that were swimming with a load (4 % of their body weight) to exhaustion: those that received the drug 12 hours before the test (Swim4%+Suc) and those that did not receive it (Swim4%). Unidirectional shifts characterizing the morphofunctional state of white blood cells under experimental conditions were detected. In VivC+Suc animals, compared to VivC, we found an increase in the number of leukocytes due to the growing number of eosinophils and monocytes, large lymphocytes and microlymphocytes with a relative decrease in the number of small lymphocytes and an unchanged level of granulocytes with a tendency towards a decrease in the number of stab neutrophils. In the Swim4%+Suc group, compared to the Swim4%, changes in the number of white blood cells and their subpopulation composition manifested themselves in a similar way to the redistribution of immunocytes identified in the control groups. The increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the Swim4%+Suc group as an indicator of stress tolerance corresponded to the increase in the swimming time of rats by the factor of 2.8. The differences in the blood cell composition between the VivC+Suc and VivC groups are viewed as the influence of Suc on the body's preparation to the fulfilment of the protective function under physical load, since the distribution pattern of the blood leukocyte composition in rats from the VivC+Suc group is very similar to that of the Swim4%+Suc group. The practical significance of this study is associated with the search for new biologically active substances that optimally influence the immune system of animals under increased load. New data on the mechanism of blood redistribution in animals under the action of Suc before the swimming test can be used to study the manifestation patterns of acute adaptation effect.

Keywords: rats, white blood cells, physical load, succinate-containing drug, redistribution of the blood cell composition.

Поступила 25.06.2020
Принята 03.02.2021
Received 25 June 2020
Accepted 3 February 2021

Corresponding author: Lidiya Rubtsova, address: ul. Pervomayskaya 50, GSP-2, Syktyvkar, 167982, Respublika Komi, Russian Federation; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru

For citation: Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Effect of a Succinate-Containing Drug on the Blood Leukocyte Composition in Rats at Rest and During a Weight-Loaded Forced Swimming Test. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 182–191. DOI: 10.37482/2687-1491-Z056