

<http://doi.org/10.17223/1814147/69/07>
УДК 57.089.5-032:611.73]-092.9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДВУХ СХЕМ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО НАРКОЗА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.М. Файн¹, М.Н. Петухова¹, И.Ю. Мигулёва¹, А.М. Савотченко²

¹ ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения города Москвы,
Российская Федерация, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

² ГБУЗ ГKB № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗ города Москвы,
Российская Федерация, 123001, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Введение. Лабораторные крысы наиболее часто используются в медицинских экспериментальных исследованиях, поэтому разработка методик, обеспечивающих для них качественную и безопасную общую анестезию, крайне актуальна, так как неадекватный наркоз оказывает на животных негативное влияние, приводящее в итоге к искажению результатов эксперимента.

Материал и методы. Неингаляционный внутримышечный наркоз был применен для создания экспериментальной модели критического дефекта большеберцовой кости с целью изучения регенеративных процессов костной ткани на 200 лабораторных белых нелинейных крысах-самцах массой тела 450–500 г. Анестезиологические схемы предварительно отработывали на 17 животных. Во время наркоза регистрировали температуру тела животного, частоту сердечных сокращений и частоту дыхательных движений за 1 мин.

Результаты. В результате исследования разработаны две схемы сбалансированной смешанной неингаляционной общей анестезии для крыс, основанные на использовании в качестве базовых анестетиков медицинского препарата «Кетамин» (Ketamine) или ветеринарного препарата «Золетил» (Zoletil 100). Основное различие между данными схемами заключается в продолжительности хирургической стадии наркоза. «Золетилловый» наркоз длится не менее 2 ч, сопровождается значительным снижением частоты дыхания, сердечных сокращений и более глубокой и длительной гипотермией, по сравнению с «кетаминовым».

Заключение. Общее количество погибших в ходе наркоза животных составило 4%, что характеризует обе разработанные схемы как эффективные и безопасные для применения на крысах в практике экспериментальных исследований.

Ключевые слова: золетил, кетамин, эксперимент.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Файн А.М., Петухова М.Н., Мигулёва И.Ю., Савотченко А.М. Сравнительная оценка двух схем внутримышечного наркоза у лабораторных крыс в эксперименте. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2019;22(2):53–61.
doi 10.17223/1814147/69/07

COMPARATIVE EVALUATION OF TWO INTRAMUSCULAR GENERAL ANESTHESIA PROTOCOLS FOR EXPERIMENTAL SURGERY IN RATS

A.M. Fain¹, M.N. Petukhova¹, I.Yu. Miguleva¹, A.M. Savotchenko²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, 2, Gospitalnaya Sq., Moscow, 123001, Russian Federation

Introduction. Laboratory rats are most frequently used in medical research, therefore reliable and safe general anesthetic techniques development is greatly essential, because inappropriate surgical anesthesia has a negative effect on animals and thereby bias experimental outcomes.

Material and methods. Intramuscular injection general anesthesia was used to perform the experimental critical-sized tibial bone defect for regeneration study purpose in 200 white laboratory cross-breed rats weighing 450–500 g. Anesthetic protocols had been preliminarily elaborated in 17 rats. Body temperature, heart rate and respiratory rate per minute was registered throughout the anesthesia.

Results. Finally two balanced intramuscular mixed general anesthesia protocols for rats based on either medical Ketamine or veterinary Zoletil 100 were developed. The main difference between these protocols lies in surgical anesthesia period length. Based on Zoletil anesthetic mixture provided surgical anesthesia maintenance for at least 2 hours marked by considerably more decrease in heart rate and respiratory rate per minute and also by much more deep and prolonged hypothermia relative to Ketamine based mixture.

Overall animals anesthetic mortality rate has been 4%, it means that both developed anesthesia protocols shown to be reliable, safe and effective in rats survival experimental surgery.

Keywords: Zoletil, Ketamine, experiment.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Fain A.M., Petukhova M.N., Miguleva I.Yu., Savotchenko A.M. Comparative evaluation of two intramuscular general anesthesia protocols for experimental surgery in rats. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2019;22(2):53–61. doi 10.17223/1814147/69/07

ВВЕДЕНИЕ

В связи с тем, что лабораторные крысы используются в качестве биологических моделей в 70% экспериментальных медицинских исследований на позвоночных [1], поиск эффективных методов анестезии для них не теряет своей актуальности.

Вопрос выбора препаратов для общей анестезии мелких, в том числе лабораторных животных постоянно остается на повестке дня [2, 3]. Разработка методик, обеспечивающих качественное и безопасное обезболивание, а также снижающих процент потери животных от непереносимости компонентов наркоза, крайне актуальна, тем более, что справочной литературы на русском языке по данному вопросу практически нет. Многие авторы отмечают, что неадекватный наркоз оказывает существенное негативное воздействие

на животных, которое приводит в итоге к искажению результатов экспериментальных исследований [3–6].

Основными критериями качества современной анестезии для лабораторных животных являются: необходимая глубина наркоза и аналгезия, выраженное снижение тонуса скелетной мускулатуры, хорошая переносимость и минимальный риск посленаркозных осложнений [7, 8].

В экспериментальной работе применяется как ингаляционная, так и неингаляционная анестезия. Как правило, в лабораторной практике для мелких животных (крыс, мышей и т.д.) чаще используется неингаляционный наркоз, так как он не требует специального оборудования [9–11]. Можно использовать внутрибрюшинный или внутримышечный способ введения препаратов, при этом наркотическое средство должно иметь широкий терапевтический диапазон; интерактивное

же дозирование при внутривенном введении у крыс сильно затруднено из-за проблем с венозным доступом [7]. Поэтому для инъекционного наркоза у крыс широко применялись и продолжают использоваться барбитураты ультракороткого действия – тиопентал или пентотал [9, 12], короткой и средней продолжительности действия – пентобарбитал или нембутал, а также препараты кетаминового ряда – кетамин, калипсол, кетасет, кеталар и др. [1, 13, 14]. Предпринимались попытки использовать уретан – этиловый эфир карбаминовой кислоты [15], а также пропофол (диприван), но они не увенчались успехом из-за некоторых свойств, присущих этим препаратам [8, 16]. Все вышеперечисленные медикаменты были заимствованы из медицинской клинической анестезиологии, но существуют и ветеринарные препараты, предназначенные для проведения анестезии у животных, такие как Zoletil, Vetranquil, Xyla, Rometar и др. Данные препараты могут быть адаптированы для проведения общего наркоза у крыс в условиях эксперимента, хотя изначально они были предназначены для применения в ветеринарной практике для более крупных животных. При этом препараты кетаминового ряда остаются востребованными, так как хорошо переносятся лабораторными животными [1, 8, 17].

При выборе наркозного средства для лабораторных животных исходят из продолжительности и степени травматичности предстоящего хирургического вмешательства. Непродолжительные поверхностные операции не требуют очень глубокой анестезии, в отличие от полостных, которые более длительны по времени и невозможны без достаточной релаксации скелетной мускулатуры. В настоящее время большинство российских исследователей [2, 7, 10, 18–21] отдают предпочтение использованию ветеринарного препарата Zoletil в смеси с ксилазином (Xyla, Rometar и др.), так как использование одного золетила не может обеспечить достаточной мышечной релаксации во время наркоза [22]. Комбинация золетила и ксилазина обеспечивает продолжительную анестезию и хорошую мышечную релаксацию. По своему действию эти препараты являются синергистами, вводить их можно разными способами (внутривенно, внутрибрюшинно и внутримышечно), что позволяет выбрать путь введения, удобный для конкретного случая. Так называемый «золетил-ксилазиновый» наркоз имеет свои недостатки и преимущества. К недостаткам следует отнести плохую управляемость, затяжную стадию пробуждения и развитие длительной гипотермии. Тем не менее, данный наркоз очень подходит для продолжительных (более 1 ч) хирургических манипуляций [2, 18, 19].

В качестве альтернативы золетил-ксилазиновой комбинации можно рассматривать использование препаратов кетаминового ряда, отличительной чертой которых является короткая продолжительность действия и лучшая, по сравнению с Zoletil, управляемость, хотя они тоже вызывают развитие гипотермии, что является для крыс серьезным, но не непреодолимым недостатком. Как известно, идеальных анестетиков не существует, поэтому целесообразно использовать базовые препараты в сочетании со вспомогательными (нейролептиками, транквилизаторами и т.п.), которые могут потенцировать общее действие базового анестетика или сводить к минимуму его нежелательные эффекты. В литературе такие схемы получили название «сбалансированная анестезия» [6]. Например, было описано успешное использование у крыс комбинации Ketamine–Medetomidine [1], хотя в целом мнения в отношении эффективности и безопасности этой комбинации расходятся. К ее недостаткам относят большую вариабильность индивидуальной реакции крыс на данное сочетание препаратов, сильное угнетение функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что приводит к непредсказуемому течению и плохой переносимости наркоза. Также особенностями этой комбинации являются длительная индукция и затяжной выход, что создает определенные трудности в оценке и прогнозировании состояния лабораторных животных в раннем послеоперационном периоде. Указанные недостатки не присущи комбинации Ketamine–Xylazine [14, 23]. В качестве еще «более сбалансированных» могут быть рекомендованы комбинации Midazolam–Xylazine–Ketamine [8] или Ketamine–Xylazine–Acepromazine [6, 8].

При проведении инъекционного наркоза у крыс большое практическое значение имеет вопрос, каким способом вводить препараты: внутримышечно или интраперитонеально. В литературе на этот счет нет единого мнения. Введение наркозных средств в брюшную полость достаточно не просто осуществить технически, при таком введении очень сложно контролировать глубину и продолжительность наркоза, который характеризуется плохой управляемостью и непредсказуемым течением. Для достижения необходимой терапевтической концентрации в крови вводить препарат внутрибрюшинно необходимо в дозах, на 50–75% превышающих таковые для внутримышечного введения [8]. При этом наблюдается значительный разброс по времени наступления анестезии – от 10 до 40 мин после инъекции [19].

Несмотря на перечисленные недостатки, интраперитонеальный путь введения наркозных средств продолжает достаточно широко исполь-

зоваться как отечественными, так и зарубежными специалистами [1, 2, 9, 11, 18]. Внутримышечный способ введения наркотических средств является наиболее простым, однако он значительно менее популярен у экспериментаторов [7, 11, 19, 24]. В частности, доминирует мнение, что внутримышечное введение кетамина у крыс очень болезненно и вызывает раздражение мягких тканей в месте введения препарата, вплоть до развития некроза [8]. Данный вопрос является весьма спорным. Отдельные авторы используют подкожный путь введения наркозных препаратов [6], но при этом индукция сильно затягивается, что создает неудобства и дополнительные непредусмотренные затраты времени в ходе эксперимента.

Цель исследования: разработать методики общей неингаляционной анестезии для лабораторных крыс, оптимальные для непродолжительных (не более 1 ч) и длительных (более 1 ч) хирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Неингаляционный внутримышечный наркоз был применен при проведении операций по созданию экспериментального критического дефекта большеберцовой кости крысы с целью изучения регенеративных процессов костной ткани. Хронические эксперименты по изучению процессов регенерации костной ткани проводили на базе научной лаборатории экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (г. Москва) на лабораторных белых нелинейных крысах-самцах массой тела 450–500 г. В экспериментах были использованы собственные биологические модели критического монокортикального и критического сегментарного дефектов большеберцовой кости (74 крысы и 126 крыс соответственно) с пластикой дефектов различными биоматериалами. Для отработки анестезиологических схем и подбора оптимальных доз препаратов перед проведением основного экспериментального исследования дополнительно было использовано 17 крыс-самцов массой тела 300–600 г, которые были разделены на две группы в зависимости от примененного базового анестетика (*Sol. Ketamini hydrochloridi* 5% или ветеринарный препарат Zoletil 100). Крысы 1-й группы (7 животных) получали «кетаминный» наркоз, а крысы 2-й группы (10 животных) – «золетилловый». В обеих группах ни одно из 17 животных не погибло.

Операции на голени крыс проводили под общей неингаляционной анестезией с использованием как ветеринарных препаратов Zoletil 100 и Xyla 2% (*Sol. Xylazini* 2%), так и медицинских препаратов *Sol. Ketamini hydrochloridi* 5%, *Sol.*

Droperidoli 0,25%, *Sol. Atropini sulfatis* 0,1%. Соответственно, применяли две схемы общего неингаляционного наркоза: в первой схеме основным анестетиком являлся Ketamine, а во второй – Zoletil 100. В обоих случаях наркоз был смешанным: в первом случае Ketamine смешивали с Xyla 2% (*Sol. Xylazini* 2%) и с *Sol. Droperidoli* 0,25%, а во втором Zoletil 100 смешивали с Xyla 2% (*Sol. Xylazini* 2%). В качестве симпатомиметика в обеих схемах использовали *Sol. Atropini sulfatis* 0,1%. Все препараты смешивали в одном шприце и вводили животным внутримышечно в область голени по задней поверхности или в область бедра по передней поверхности. Признаков раздражения или повреждения мягких тканей в области внутримышечной инъекции наркозной смеси мы не наблюдали ни в одном случае. Общее количество прооперированных животных составило 200 голов, из них 123 крысы было прооперировано под смешанным «кетаминным» наркозом, 77 крыс – под смешанным «золетилловым».

Во время анестезии регистрировали основные физиологические параметры: температуру тела (t , °C), частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин и частоту дыхательных движений (ЧД) за 1 мин. Кроме того, определяли цвет слизистой оболочки ротовой полости, активность роговичного рефлекса и степень релаксации скелетной мускулатуры. Качество наркоза оценивали по следующим критериям: глубина анестезии (наличие хирургической стадии), выраженность анальгезии и релаксация скелетной мускулатуры, достаточная для проведения хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоге проведенного исследования были разработаны две схемы неингаляционной внутримышечной общей анестезии для лабораторных крыс, которые могут применяться в экспериментальной хирургической практике. Эти схемы основаны на использовании двух препаратов – медицинского Ketamine и ветеринарного Zoletil 100 в качестве базовых анестетиков – и условно названы «кетаминной» и «золетилловой». Для потенцирования действия основных анестетиков и коррекции их недостатков в схемы включили следующие препараты: *Sol. Droperidoli* 0,25% (нейролептик), *Sol. Xylazini* 2% (транквилизатор) и *Sol. Atropini sulfatis* 0,1% (симпатомиметик). Что касается конкретных доз вводимых препаратов, то их необходимо подбирать предварительно перед началом экспериментального исследования. Для этого в каждом конкретном случае за основу берутся рекомендуемые справочные дозы, начиная с их нижней границы.

Предварительный подбор дозировок следует делать, потому что реакция животных на наркотические средства в значительной степени зависит от их линии (генетических особенностей), возраста, пола и клинического состояния, и даже от температуры воздуха в операционной.

Смешанный «кетаминный» наркоз так же, как и «золетиловый», имеет существенные преимущества по сравнению с аналогичным мононаркозом, которые заключаются в усилении анальгетического эффекта, улучшении релаксации скелетной мускулатуры, а также в пролонгации действия основного анестетика. Глубина анестезии, выраженность анальгезии и релаксация скелетной мускулатуры у всех животных были достаточными для проведения хирургического вмешательства.

Исследование показало, что основное различие между данными схемами общей анестезии заключается в длительности хирургической стадии наркоза: при использовании Ketamine она составляет около 50 мин, при использовании Zoletil 100 – не менее 120 мин, что позволяет проводить как кратковременные (менее 1 ч), так и продолжительные (более 1 ч) хирургические процедуры.

Основные физиологические параметры (ЧСС; ЧД; температура тела) животных также имели некоторые различия в зависимости от примененного анестетика. Сразу после введения в наркоз ЧД в «кетаминной» группе составила в среднем 123 ± 6 в минуту, в «золетиловой» группе – 107 ± 5 в минуту, в конце первого часа наркоза – 94 ± 4 и 78 ± 4 в минуту соответственно, в конце второго часа в «золетиловой» группе – 66 ± 5 в минуту; при пробуждении средние показатели ЧД составили 102 ± 6 в минуту в «кетаминной» группе и 92 ± 6 в 1 мин – в «золетиловой» (рис. 1).

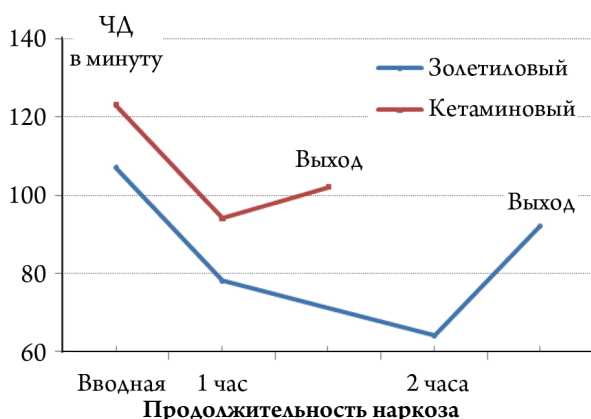


Рис. 1. Средняя частота дыхательных движений у крыс во время общего наркоза с использованием кетамина или золетила

Fig. 1. The average respiratory rate in rats in course of general anesthesia using Ketamine and Zoletil

Показатель ЧСС в «кетаминной» группе на всех этапах анестезии составлял более 300 в минуту; в «золетиловой» группе исходный показатель ЧСС у всех животных превышал 200 в минуту, в конце первого часа наркоза – в среднем 158 ± 11 в минуту, в конце второго часа – в среднем 171 ± 26 в минуту, при пробуждении – более 220 в минуту у всех животных (рис. 2).

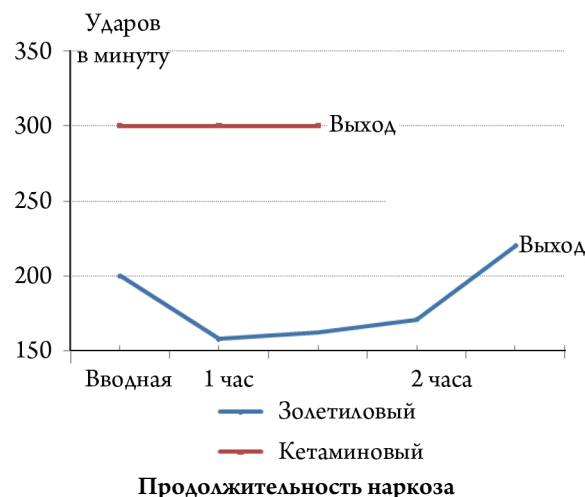


Рис. 2. Средняя частота сердечных сокращений у крыс во время общего наркоза с использованием кетамина или золетила

Fig. 2. The average heart rate in rats during general anesthesia using Ketamine and Zoletil

Необходимо отметить, что и кетамин, и золетил вызывают развитие выраженной гипотермии, требующей коррекции как в посленаркотическом, так и в раннем послеоперационном периоде, что является их основным и общим недостатком. В «кетаминной» группе температура тела у крыс при введении в наркоз составляла в среднем $(35,9 \pm 0,4)^\circ\text{C}$, к концу первого часа наркоза – $(33,2 \pm 0,2)^\circ\text{C}$, к концу стадии выхода – $(35,7 \pm 0,2)^\circ\text{C}$, т.е. восстановилась до исходной. В «золетиловой» группе температура тела у крыс при введении в наркоз составляла в среднем $(35,3 \pm 0,2)^\circ\text{C}$, к концу первого часа наркоза – в среднем $(32,6 \pm 0,3)^\circ\text{C}$, при этом у 16% животных она не превышала 32°C ; к концу второго часа – в среднем $(32,1 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ и менее 32°C – у 45% крыс; к моменту выхода из наркоза температура восстанавливалась до исходной – $(35,0 \pm 0,3)^\circ\text{C}$ (рис. 3). Таким образом, при использовании Zoletil развивается более продолжительная гипотермия, требующая наблюдения за животными в течение нескольких часов после операции. Необходимость коррекции гипотермии не является серьезной проблемой и не может быть препятствием для использования обоих препаратов.

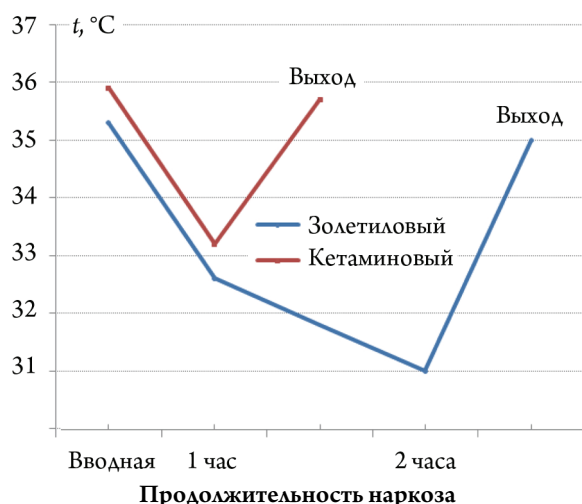


Рис. 3. Средняя температура тела у крыс во время общего наркоза с использованием кетамина или золетила

Fig. 3. Average body temperature in rats during general anesthesia using Ketamine and Zoletil

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что разработанные и примененные в экспериментальной практике две схемы смешанного неингаляционного наркоза являются надежными и достаточно безопасными для лабораторных крыс.

Из 200 животных, прооперированных за несколько лет с целью создания экспериментальных дефектов большеберцовой кости, погибли 8 крыс (4% от общего количества): 1 животное (0,8%) из 123, оперированных с использованием «кетаминевой» схемы общей анестезии, и 7 (9,0%) животных из 77, оперированных с использованием «золетиловой» схемы. Таким образом, процент погибших крыс, оперированных под «кетаминевым» наркозом, оказался статистически значимо ниже, чем при «золетиловом» наркозе ($t = 2,4$; $p < 0,05$).

Это говорит о том, что продолжительная анестезия увеличивает риск возникновения осложнений, приводящих к гибели животных, а также об уязвимости лабораторных крыс к длительному воздействию общих анестетиков. Продолжительная анестезия сама по себе способствует более выраженному угнетению основных функций организма, что и подтверждается на практике при использовании «золетилового» наркоза. Об этом свидетельствует динамика основных физиологических параметров (температуры тела, ЧСС и ЧД), которые контро-

лировались у животных во время анестезии (см. рис. 1–3).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что золетил сильнее угнетает сердечно-сосудистую и дыхательную системы, чем кетамин. При введении в «золетиловый» наркоз ЧД в среднем была статистически значимо ниже, чем при введении в «кетаминевый» наркоз – 107 ± 5 и 123 ± 6 в минуту соответственно ($t = 2,1$ и $p < 0,05$). К концу 1 часа «золетилового» наркоза ЧД снижалась в среднем на $(29,3 \pm 6,6)\%$ (снижение составляло от 10 до 53%, динамику рассчитывали для каждой крысы отдельно). К концу 1 часа «кетаминевый» наркоз ЧД снижалась в среднем на $(22,6 \pm 4,2)\%$ (снижение составляло от 8 до 38% у каждой отдельной крысы), статистически значимых различий по этому показателю с течением «золетилового» наркоза не обнаружено ($t = 0,9$ и $P > 0,05$). К концу 2 часа «золетилового» наркоза ЧД снижалась в среднем на $(42,8 \pm 4,9)\%$ (на 9–63% у каждой отдельной крысы). ЧСС при введении в «золетиловый» наркоз в среднем была статистически значимо ниже, чем при введении в «кетаминевый» наркоз ($t = 3,7$ и $p < 0,05$), в течение наркоза ЧСС еще снижалась на 15–20%, к моменту пробуждения достигала таковой при введении в наркоз, но была статистически значимо ниже, чем при выходе из «кетаминевый» наркоза. При использовании «кетаминевый» наркоза ЧСС оставалась практически неизменной на всех этапах и составляла около 300 ударов в минуту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обе схемы смешанного неингаляционного наркоза («кетаминевая» и «золетиловая») в течение нескольких лет успешно применяются нами для крыс в хронических экспериментах по моделированию критических монокортикальных и сегментарных дефектов большеберцовой кости с пластикой их различными биоматериалами. Как показала наша практика, оба препарата хорошо переносятся животными, обеспечивают достаточный уровень анальгезии, хорошую релаксацию скелетной мускулатуры, не приводят к серьезным посленаркозным осложнениям и могут быть использованы как в экспериментальной работе, так и в ветеринарной хирургической практике. По нашему мнению, внутримышечный способ введения наркозной смеси при работе с крысами является достаточно простым, безопасным, удобным и эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hedenqvist P. Anaesthesia and analgesia for surgery in rabbits and rats: A comparison of the effects of different compounds: thesis for doctoral degree (Ph. D.) Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2008: 48 p.

- URL: <https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/38190/thesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 14.02.2019).
2. Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А., Куянцева А.М., Арльт А.В., Зацепина Е.Е., Саркисян К.Х., Ефремова М.П., Шемонаева М.В. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии. *Фундаментальные исследования*. 2012;(5):422-425 [Savenko I.A., Usmanskiy Yu.V., Ivashev M.N., Sergienko A.V., Lysenko T.A., Kuyantseva A.M., Arlt A.V., Zatsepina E.E., Sarkisyan K.H., Efremova M.P., Shemonaeva M.V. Vomozhnost' primeneniya veterinarnogo preparata v eksperimental'noy farmakologii [Chance of veterinary medicine in experimental pharmacology]. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental Research*. 2012;(5):422-425 (in Russ.)].
 3. Garcia-Medrano B., Mateo F.M., Simon Perez C., Barcia A.J.A., Gayoso Rodriguez M.J., Ferrero M.M. Update and increase the quality of analgesia and anesthesia in animal research. *J. Hand Surg. (Eur. Vol.)*. 2018;43 (1.2):136.
 4. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. (ред.). *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль-2С, 2010:358 с. [Karkishchenko N.N., Grachev S.V. (eds.) *Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsynskikh issledovaniyakh* [Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical researches]. Moscow, Profil'-2S Publ., 2010:358 p. (in Russ.)].
 5. Hockel K, Trabold R, Schöller K, Török E, Plesnila N. Impact of anesthesia on pathophysiology and mortality following subarachnoid hemorrhage in rats. *Experimental & Translational Stroke Medicine*. 2012;4:5. URL: <http://www.etsmjournal.com/content/4/1/5>. (accessed 14 March 2019).
 6. Welberg L.A., Kinkead B., Thrivikraman K.V., Huerkamp M.J., Nemeroff C.B., Plotsky P.M. Ketamine – xylazine – acepromazine anesthesia and postoperative recovery in rats. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2006;45(2):13-20.
 7. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(5-1):56-57 [Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zoletil-ksilasinovyi narkoz v eksperimentakh u krys [Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy – International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(5-1):56-57 (in Russ.)].
 8. Hajjghahramani S., Vesal N. Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anaesthesia in adult male rats. *Iran. J. Vet. Res.* 2007;8(2):106-115.
 9. Васютина М.Л., Смирнова С.В. Сравнительный анализ препаратов, используемых для общей анестезии у крыс. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2015;(3-1(86)):41-43 [Vasyutina M.L., Smirnova S.V. Sravnitel'nyy analiz preparatov, ispol'zuemikh dlya obshchey anestezii u krys [The comparative analysis of medicines used for general anesthesia in rats]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo – Journal of Yaroslav the Wise Novgorod State University*. 2015;(3-1(86)):41-43 (in Russ.)].
 10. Фатеева Е.И., Чернов А.С., Телегин Г.Б. Общие принципы анестезии и аналгезии лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):97-103 [Fateeva E.I., Chernov A.S., Telegin G.B. Obshchie printsipy anestezii i analgezii laboratornykh zivotnykh [Guidelines for laboratory animals anesthesia and analgesia]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterenarii – International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):97-103 (in Russ.)].
 11. Smith W. Responses of laboratory animals to some injectable anaesthetics. *Lab. Anim.* 1993;27(1):30-39.
 12. Gustafsson L.L., Ebling W.F., Osaki E., Stanski D.R. Quantitation of depth of thiopental anesthesia in the rat. *Anesthesiology*. 1996;84(2):415-427.
 13. Akine A., Suzuka H., Hayashida Y., Kato Y. Effects of ketamine and propofol on autonomic cardiovascular function in chronically instrumented rat. *Auton. Neurosci.* 2001;87(2-3):201-208.
 14. Struck M.B., Andrutis K.A., Ramirez H.E., Battles A.H. Effect of a short-term fast on ketamine – xylazine anesthesia in rats. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011;50(3):344–348.
 15. Golder F.J., Robertson S.A., Valverde A., Bolser D.C. Urethane anesthesia in adult female rats: preliminary observations. *Vet. Anaesth. Analg.* 2003;30(2):115.
 16. Saiki C., Kamio T., Furuya H., Matsumoto S Ventilation and metabolism during anesthesia in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2003;81(1):9-13.
 17. Любченко А.В., Кравцов Н.С. Изучение репаративных процессов костной ткани крыс с использованием остеотропного материала Eazy-Graft и мембраны Hyprosorb. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2016;(3):66-70 [Lyubchenko A.V., Kravtsov N.S. Izuchenie reparativnykh protsessov kostnoy tkani krys s islozovaniem osteotropnogo materiala Eazy-Graft i membrany Hyprosorb [The study of reparative

- processes of bone tissue of rats using osteoplastic material Eay-Graft and membrane Hyprosorb]. *Problems of uninterrupted medical training and science*. 2016(3):66-70 (in Russ.).
18. Ивашев М.Н., Арлт А.В., Савенко И.А., Сергиенко А.В., Зацепина Е.Е., Лысенко Т.А., Куянцева А.М., Саркисян К.Х. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;(4-1(123)):168-171 [Ivashev M.N., Arlt A.V., Savenko I.A., Sergienko A.V., Zacepina E.E., Lisenko T.A., Kyanceva A.M., Sarkisyan K.C. Osobennosti kardiogemodinamiki pri primenenii zoletila u laboratornykh zhivotnykh [Features of cardiohaemodynamics after usage of zoietii at laboratory animals]. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;(4-1(123)):168-171 (in Russ.)].
 19. Семичев Е.В., Бородин О.Ю., Бушланов П.С. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов (обзор литературы). *РМЖ*. 2012;(36):1743-1746 [Semichev E.V., Borodin O. Yu., Bushlanov P.S. Eksperimental'naya khirurgiya parenkhimatoznykh organov (obzor literatury) [Experimental surgery of parenchymatous organs (review of literature)]. *RMJ – Russian Medical Journal*. 2012;(36):1743-1746 (in Russ.)].
 20. Смирнова А.В., Лагутина Л.Д., Трубицына И.Е., Васнев О.С., Янова О.Б. Особенности проведения анестезии у крыс при полостных операциях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(5):62-65. Smirnova A.V., Lagutina L.D., Trubitsina I.E., Vasnev O.S., Yanova O.B. Osobennosti provedeniya anestezii u krys pri polostnykh operatsiyakh [Anaesthetic management characteristics of abdominal operations in rats]. *Experimentanaya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;(5):62-65
 21. Трофименко А.И., Каде А.Х., Лебедев В.П., Занин С.А., Заболотских Т.Б., Левичкин В.Д., Мерзлякова С.Н., Колпаков М.В. Особенности электрокардиограммы у крыс с моделью церебральной ишемии, вызванной посредством коагуляции правой средней мозговой артерии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;(2(131)):175-179 [Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Lebedev V.P., Zanin S.A., Zabolotskikh T.B., Levichkin V.D., Merzlyakova S.N., Kolpakov M.V. Osobennosti elektrokardiogrammi u krys s model'yu tserebral'noy ishemii, vyzvannoy posredstvom koagulyatsii pravoy sredney mozgovoy arterii [Features of the electrocardiogram at rats with model of cerebral ischemia of the right average brain artery caused by means of coagulation]. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik– Bulletin Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;(2(131)):175-179 (in Russ.)].
 22. Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. Сравнительная характеристика и возможность использования наркотизирующих препаратов «Золетил 100» и «диэтиловый эфир» при проведении операций по вживлению ЭЭГ-электродов на крысах. *Биомедицина*. 2011;(1):84-89 [Fokin Yu.V., Sakharov D.S. Sravnitel'naya kharakteristika i vozmozhnost' ispol'zovaniya narkotiziruyushchikh preparatov «Zoletil 100» i «dietilovyi efir» pri provedenii operatsiy po vzhivleniyu EEG-elektrodov na krysakh [The comparative characteristic and use possibility of anesthetizing preparations of Zoletil 100 and a diethyl ether at carrying out of operations on implantation of EEG-electrodes for rats]. *Biomedicina – Biomedicine*. 2011;(1):84-89 (in Russ.)].
 23. Bencze M., Behuliak M., Zicha J. The impact of four different classes of anesthetics on the mechanisms of blood pressure regulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Physiol. Res*. 2013;62(5):471-478.
 24. Трофименко А.И., Каде А.Х., Лебедев В.П., Занин С.А., Мясникова В.В. Моделирование церебральной ишемии посредством коагуляции средней мозговой артерии у крыс. *Фундаментальные исследования*. 2012;(2-1):215-218 [Trofimenko A.I., Kade A.K., Lebedev V.P., Zanin S.A., Myasnikova V.V. Modelirovanie tserebral'noy ishemii posredstvom koagulyatsii sredney mozgovoy arterii u krys [Modelling of the cerebral ischemia by means of coagulation of the average brain artery at rats]. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental Research*. 2012;(2-1):215-218 (in Russ.)].

Дополнительная информация

Соответствие нормам этики. Протокол исследования полностью соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен этическим комитетом ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ города Москвы), Протокол № 1–17 от 16 января 2017.

Поступила в редакцию 22.02.2019, утверждена к печати 20.04.2019
Received 22.02.2019, accepted for publication 20.04.2019

Сведения об авторах:

Файн Алексей Максимович, д-р мед. наук, врач высшей категории, зав. научным отделом отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ города Москвы (г. Москва).

Петухова Марина Николаевна, мл. научн. сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ города Москвы (г. Москва).

Мигулёва Ирина Юрьевна*, д-р мед. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ города Москвы (г. Москва).
E-mail: imiguleva@mail.ru

Савотченко Андрей Михайлович, врач травматолог-ортопед 1-го травматологического отделения для лечения больных с повреждениями кисти ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Information about authors:

Aleksey M. Fain, Dr. Med. Sci, head of Musculoskeletal Trauma Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation.

Marina N. Petukhova, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Pathology, Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation.

Irina Yu. Miguleva*, Dr. Med. Sci, Senior Researcher, Musculoskeletal Trauma Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation.
E-mail: imiguleva@mail.ru

Savotchenko Andrey M. – trauma orthopaedist, the 1st Trauma Department for Hand Surgery, N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation.