

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНЕСТЕЗИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рыжков И. А.¹, Васютина М. Л.^{2,7}, Долгих В. Т.¹,
Каземирчук М. С.³, Кузовлев А. Н.¹, Мурашова Л. А.²,
Балабанова К. М.², Силачев Д. Н.⁴, Соловьева В. В.^{5,6},
Седько В. А.³, Корнюшенков Е. А.⁵

Контактная информация:

Васютина Марина Львовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasyutina_ml@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 09.09.2024
и принята к печати 06.10.2024*

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Ветеринарная клиника доктора Сотникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского, Москва, Россия

⁵ Ветеринарная клиника «Биоконтроль», Москва, Россия

⁶ Государственная некоммерческая организация «Научный центр зоологии и гидроэкологии» Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, Армения

⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Фармбиолайн», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Анестезия широко применяется в экспериментальных биомедицинских исследованиях для обезболивания (анальгезии) и обездвиживания (иммобилизации) лабораторных животных при выполнении хирургических вмешательств и экспериментальных процедур. В отличие от клинической и ветеринарной анестезиологии важным аспектом анестезиологического пособия у лабораторных животных является минимизация влияния анестетиков на результаты исследования. В Москве 19 ноября 2022 г. прошла IV Научно-практическая конференция «Экспериментальная хирургия, анестезиология и реаниматология лабораторных животных», на которой специалисты в области науки о лабораторных животных, экспериментальной хирургии, патофизиологии, ветеринарии, клинической и ветеринарной анестезиологии обсудили различные аспекты анестезии лабораторных животных. Данный обзор подготовлен по материалам прошедшей конференции и посвящен общим вопросам анестезии животных, ее технологическим аспектам (методы, оборудование и расходные материалы), рассмотрению преимуществ и недостатков наиболее часто применяемых ингаляционных и инъекционных анестетиков.

Обосновываются преимущества и схемы современной комбинированной анестезии, в частности, необходимость адекватной интраоперационной анальгезии и возможности регионарной анестезии. Также

затронуты вопросы использования устаревших и не рекомендованных к применению препаратов. Обзор и отраженные в нем рекомендации имеют практическую направленность и предназначены широкому кругу исследователей медико-биологического профиля, которые используют лабораторных животных при проведении фундаментальных, трансляционных и регламентированных доклинических исследований.

Ключевые слова: анальгезия, анестезия, доклинические исследования, лабораторные животные, экспериментальная хирургия

Для цитирования: Рыжков И.А., Васютина М.Л., Долгих В.Т. и др. Рекомендации по анестезии лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований. *Трансляционная медицина*. 2024; 11(6): 491-521. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-491-521. EDN: TCPPUP

LABORATORY ANIMALS ANESTHESIA RECOMMENDATIONS FOR BIOMEDICAL RESEARCH PURPOSES

Ivan A. Ryzhkov¹, Marina L. Vasyutina^{2,7}, Vladimir T. Dolgikh¹, Marina S. Kazemirchuk³, Artem N. Kuzovlev¹, Lada A. Murashova², Kseniia M. Balabanova², Denis N. Silachev⁴, Varvara V. Soloveva^{5,6}, Vera A. Sedko³, Evgeny A. Korniyushenkov⁵

Corresponding author:

Marina L. Vasyutina,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, 197341.
E-mail: vasyutina_ml@almazovcentre.ru

Received 09 September 2024; accepted
06 October 2024

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Dr Sotnikov veterinary clinic, Saint Petersburg, Russia

⁴ A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology of the M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ "Biocontrol" veterinary clinic, Moscow, Russia

⁶ Scientific Center of Zoology and Hydroecology State Non-Commercial Organization National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

⁷ Farmbioline, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Anesthesia is widely used in experimental biomedical research to anesthetize and immobilize laboratory animals during surgical interventions and experimental procedures. In contrast to clinical and veterinary anesthesiology, an important aspect of anesthesia in laboratory animals is to minimize the effect of anesthetics on the results of the study. On November 19, 2022, the IV Scientific and Practical Conference "Experimental Surgery, Anesthesiology and Reanimatology of Laboratory Animals" was held in Moscow, where the community of specialists in the field of laboratory animal science, experimental surgery, pathophysiology, veterinary medicine, clinical and veterinary anesthesiology discussed various aspects of anesthesia in laboratory animals. This review is based on the conference proceedings and is devoted to general issues of animal anesthesia, its technological aspects (methods, equipment and consumables), consideration of advantages and disadvantages of the most commonly used inhalation and injection anesthetics.

The advantages and schemes of modern combined anesthesia are substantiated, in particular, the need for adequate intraoperative analgesia and the possibility of regional anesthesia. The use of obsolete and non-recom-

mended drugs is also discussed. The review and recommendations have a practical orientation and are intended for biomedical researchers who use laboratory animals in basic, translational and regulated preclinical studies.

Key words: analgesia, anesthesia, experimental surgery, laboratory animals, preclinical studies

For citation: Ryzhkov IA, Vasyutina ML, Dolgikh VT, et al. Laboratory animals anesthesia recommendations for biomedical research purposes. Translational Medicine. 2024; 11(6): 491-521. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-491-521. EDN: TCPPUP

Список сокращений: АД — артериальное давление, в/б — внутривенно, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИПС — инфузия с постоянной скоростью, МАК — минимальная альвеолярная концентрация, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, п/к — подкожно, п/о — перорально, ЦНС — центральная нервная система, ЦОГ — циклооксигеназа, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, SpO₂ — сатурация кислородом гемоглобина артериальной крови.

Введение

Необходимость применения анестезии и анальгезии в доклинических и научных биомедицинских исследованиях возникает в случае, когда протокол исследования предполагает выполнение хирургических операций и других болезненных процедур на лабораторных животных. Помимо очевидного биоэтического значения, качественная практика анестезии лабораторных животных является одним из ключевых факторов, определяющих качество всего исследования, достоверность и воспроизводимость получаемых в нем результатов. Для обеспечения этого исследователь должен знать и придерживаться современных стандартов анестезии, мониторинга и послеоперационного обезболивания, знать фармакологию анестетиков и анальгетиков, особенности биологии используемого в исследовании лабораторного животного, владеть технологией анестезии и уметь выбирать подходы, наиболее адекватные виду животного и задачам исследования. Несмотря на существование ряда авторитетных руководств по экспериментальной и ветеринарной анестезиологии [1, 2], эта тема в приложении к доклиническим исследованиям в Российской Федерации, к сожалению, редко обсуждается как на научных конференциях, так и на страницах специализированных научных журналов.

Часто результаты разработки новых лекарственных препаратов, подходов к диагностике, профилактике и лечению различных заболеваний показывают впечатляющие эффекты их применения на этапах доклинических биомедицинских исследований, которые, однако, не подтверждаются на клиническом этапе рандомизированных контролируемых испытаний. Этот «трансляционный кризис» привел к тому, что все больше внимания уделяется тщательному планированию и качественной практике организации и проведения доклинических исследований всех видов [4]. С этой целью в качестве ориентиров для специалистов были разработаны международные рекомендации по планированию и проведению высококачественных доклинических исследований на лабораторных животных (PREPARE), а также рекомендации по подготовке научных публикаций по результатам таких исследований (ARRIVE) [5, 6]. Приводимые в этих рекомендациях чек-листы позволяют исследователям, рецензентам и редакторам научных изданий оценить, насколько проведенное исследование соответствует современным стандартам качества и выполнены ли минимальные требования к различным аспектам исследования (нормы биоэтики, статус здоровья животных, меры по избеганию систематических ошибок, полнота представления данных, адекватный статистический анализ и др.). В частности, недавние систематические обзоры мировых публикаций, посвященные полноте представления данных в доклинических исследованиях в области анестезиологии и реаниматологии, выявили существенные недостатки в описании методов анестезии, анальгезии, мониторинга и других экспериментальных процедур даже в высокорейтинговых научных журналах [7, 8]. Учитывая вышеизложенное, очевидно, что в отечественных научных публикациях ситуация с полнотой представления данных исследований на лабораторных животных также проблематична.

Поскольку в качестве объекта доклинических исследований в большинстве случаев используют

ся мелкие лабораторные животные (мыши, крысы и кролики), то основное внимание в данных рекомендациях уделено именно им. Тем не менее, некоторые важные особенности анестезии и анальгезии других видов лабораторных животных также затрагиваются.

Данные рекомендации подготовлены специалистами в области науки о лабораторных животных, экспериментальной хирургии, биоэтики, патофизиологии, ветеринарии, клинической и ветеринарной анестезиологии. Они носят практическую направленность и предназначены широкому кругу исследователей медико-биологического профиля, которые используют лабораторных животных при проведении фундаментальных, трансляционных и регламентированных доклинических исследований.

Настоящая работа подготовлена по материалам IV Научно-практической конференции «Экспериментальная хирургия, анестезиология и реаниматология лабораторных животных» (19 ноября 2022 г., Москва) и посвящена общим вопросам анестезии животных, ее технологическим аспектам, преимуществам и недостаткам наиболее часто применяемых анестетиков, важности периоперационного мониторинга, предупреждению и лечению осложнений анестезии. Предполагается также подготовка других публикаций этой серии, которые будут освещать иные аспекты анестезии лабораторных животных.

1. Общая анестезия: задачи, компоненты, классификация анестетиков и их физиологические эффекты

В медицине термин «анестезия» имеет два значения. Первое из них — это отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.) в какой-либо части или области тела. В этом значении термин может использоваться для описания неврологического дефицита у пациента с заболеванием ЦНС (например, инсульт) или повреждением периферического чувствительного нерва. Второе значение — общее название методов обезболивания при хирургических операциях и болезненных процедурах.

Есть две ключевые задачи, стоящие перед анестезистом во время операции: (1) защита организма от «хирургической агрессии», т. е. патологических эффектов хирургического вмешательства (боль, кровотечение, гипотермия, нежелательные нейроэндокринные реакции и т. д.); (2) обеспечение хороших условий для проведения оперативного вмешательства (обездвиживание животного, экспозиция органа, уменьшение кровотечения из раны). В приложении к доклиническим биомеди-

цинским исследованиям на лабораторных животных можно выделить еще одну важную задачу: (3) минимизировать влияние анестетиков и анестезиологических вмешательств на исследуемые показатели лабораторного животного [2]. Так, не подходящий для целей данного исследования анестетик или ошибки периоперационного ведения животного могут повлиять на регистрируемые показатели (увеличение вариабельности, выпадающие значения) и исказить результаты исследования (летальность, лечебный эффект).

Общая анестезия включает в себя несколько обязательных компонентов: выключение сознания (гипнотический эффект); потеря памяти на происходящие события (амнезия); обезболивание (анальгезия) и подавление всех видов чувствительности; предупреждение нежелательных рефлекторных и гормональных реакций (нейровегетативная блокада); обездвиживание и миоплегия; поддержание стабильности жизненно важных функций организма [9]. Исторически некоторые классические анестетики (диэтиловый эфир, барбитураты) применялись как «монопаркоз», в связи с чем приходилось использовать их в высоких дозах для достижения хирургической стадии общей анестезии, что в свою очередь сопровождалось высокой частотой осложнений. На современном этапе развития анестезиологии при проведении больших травматичных оперативных вмешательств (лапаротомия, торакотомия, трепанация черепа) методом выбора является сбалансированная комбинированная анестезия, часто с миорелаксацией, интубацией трахеи и ИВЛ.

В зависимости от точки приложения действия анестетика различают регионарную (аппликационную, инфильтрационную, проводниковую, нейроаксиальную) и общую анестезию. Местные анестетики, используемые для регионарной анестезии, либо препятствуют генерации нервного импульса в окончаниях чувствительных нервов, либо блокируют его проведение по нервным стволам. Действие общих анестетиков реализуется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами (например, ГАМК_A- или NMDA-рецепторы, мембранные ионные каналы) на уровне ствола, таламуса, подкорковых структур и коры головного мозга [1].

В зависимости от пути введения анестетика различают ингаляционную и неингаляционную анестезию. Соответственно, ингаляционные анестетики представляют собой газ или летучую жидкость, пары которой в заданной концентрации доставляются в дыхательные пути и легкие животного, а оттуда попадают в кровь. К неингаля-

ционными (инъекционным) анестетикам относятся препараты разных фармакологических групп, существенно различающиеся по силе наркотического действия и фармакокинетике. Их предпочтительно вводить непосредственно в сосудистое русло с помощью внутривенной инъекции или через предварительно установленный венозный катетер. Однако в ряде случаев это сложно осуществимо (например, у мелких или агрессивных животных), в связи с чем применяют и другие пути введения (в/м, п/к или в/б).

Помимо желаемых физиологических эффектов (анальгезия, седация, расслабление скелетной мускулатуры) практически все анестетики в той или иной степени влияют и на другие функции организма [2, 9, 10]. Через торможение дыхательного центра в продолговатом мозгу многие анестетики могут уменьшать частоту и глубину дыхания, вплоть до его остановки (апноэ). Гиповентиляция и сопутствующие ей гипоксемия и гиперкапния могут приводить к серьезным осложнениям анестезии и летальному исходу в периоперационном периоде. Также большинство анестетиков снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление за счет снижения сократимости миокарда и тонуса сосудов [1, 2]. Этот эффект может быть вызван как прямым влиянием препарата на миокард и сосуды, так и опосредованным действием на них через уменьшение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс могут оставаться в пределах нормальных значений, уменьшаться или увеличиваться, что в каждом конкретном случае определяется как вышеперечисленными факторами, так и многими другими (объем циркулирующей крови, интенсивность болевой стимуляции и др.). Нежелательные эффекты анестезии на дыхание и кровообращение, как правило, носят дозозависимый характер.

Практические рекомендации:

- Анестезия является важным фактором, определяющим благополучие лабораторного животного и качество научного или доклинического исследования *in vivo*, в связи с чем этому аспекту нужно уделять должное внимание при планировании и проведении исследования.

- Исследователь, проводящий анестезию лабораторным животным, должен знать основы ветеринарной анестезиологии и задачи анестезии в экспериментальных биомедицинских исследованиях, понимать особенности влияния используемого препарата на общее состояние животного и исследуемые функциональные (и прочие) показатели.

2. Анестезиологическое оборудование для проведения анестезии грызунам и другим видам лабораторных животных

Материально-техническое оснащение научных лабораторий и центров доклинических исследований может существенно различаться. Тем не менее, для проведения безопасной и эффективной ингаляционной анестезии необходим специальный наркозный аппарат, технические характеристики которого должны соответствовать виду и размеру животного.

Для формирования дыхательной смеси используют сжатый кислород и атмосферный воздух, источниками которых могут быть баллоны, централизованная разводка или концентратор/компрессор [9, 11]. Уже в наркозном аппарате каждый из газов сначала проходит через специальный дозатор (флоуметр, ротаметр), калиброванный именно для данного вида газа (кислород или воздух). Флоуметры позволяют регулировать общий поток газовой смеси, а также соотношение потоков кислорода и воздуха, тем самым определяя фракционную концентрацию кислорода (F_iO_2) в дыхательной смеси. Затем кислород или газовая смесь пропускаются через испаритель наркозного аппарата, на выходе из которого дыхательная смесь содержит пары ингаляционного анестетика в заданной объемной концентрации, например, 3 об% изофлурана. В современных испарителях для точного дозирования летучего анестетика используются технологии термокомпенсации и компенсации давления газовой смеси [11, 12]. Такие испарители предназначены для конкретного вида летучего анестетика и не подходят для другого, поскольку они различаются по ряду физико-химических свойств, например, давлению насыщенного пара или молекулярной массе. Сформированная дыхательная смесь подается в дыхательный контур — систему трубок и коннекторов, соединяющую наркозный аппарат с дыхательными путями животного через маску, эндотрахеальную или трахеостомическую трубку.

У крупных животных индукция анестезии осуществляется путем введения препаратов внутривенно или внутримышечно с последующим переходом на подачу ингаляционного анестетика.

Для индукции анестезии у грызунов и других мелких животных используют специальные анестетические камеры из прозрачного материала и с плотно закрывающейся крышкой [2, 13]. Для этого животное помещают в камеру и через отверстие в ее стенке пускают дыхательную смесь с определенной концентрацией ингаляционного анестетика. Отработанная газовая смесь выходит с проти-

воположного конца камеры и отводится по трубке в специальный патрон с сорбентом ингаляционных анестетиков или другую систему эвакуации отработанных газов.

После утраты сознания и установочного рефлекса (англ. Righting Reflex, переворачивание животного из положения на спине) животное извлекают из камеры и переносят на операционную платформу. Поддержание анестезии осуществляют с помощью подачи дыхательной смеси с анестетиком через лицевую конусовидную маску, закрепленную на морде животного с помощью резиновой мембраны с отверстием в центре. У кроликов, кошек, собак, свиней газовая смесь обычно подается в дыхательные пути через ларингеальную маску или интубационную трубку после интубации трахеи [3].

Дыхательный контур в самом простом варианте представляет собой трубку, по которой свежая дыхательная смесь подводится к животному, а выдыхаемая газовая смесь «сравливается» в атмосферу между маской и мордой животного. При очевидной простоте недостатком такого варианта является загрязнение воздуха операционной анестетиком и высокий его расход для обеспечения надежной анестезии и предупреждения повторного вдыхания выдыхаемой газовой смеси. Поэтому предпочтительнее использовать систему из двух трубок, по одной из которых дыхательная смесь поступает к животному, а по другой выдыхаемая газовая смесь отводится в систему эвакуации газов. Эти трубки соединяются возле лицевой маски с помощью Y-образного коннектора или расположены по принципу «трубка в трубке» (коаксиальный дыхательный контур). Описанные выше варианты называют полуоткрытым контуром: дыхательная смесь из наркозного аппарата поступает в дыхательные пути животного, после чего выдыхается в атмосферу. В специальной литературе [1, 2] описаны различные варианты полузакрытых дыхательных контуров (системы Бэйна, Мэгилла и др.) с клапанами выдоха, дыхательным мешком и другими аксессуарами. Такие дыхательные контуры предназначены для проведения анестезии в режиме, когда первые порции выдыхаемой животным газовой смеси поступают обратно в контур и смешиваются с притекающей свежей дыхательной смесью, что позволяет экономить анестетик и при необходимости проводить ИВЛ дыхательным мешком. Однако такие системы имеют ограниченное значение для анестезии мелких лабораторных животных.

В современных наркозных аппаратах предусмотрена возможность проведения анестезии

по полузакрытому и даже закрытому контуру, когда большая часть выдыхаемой газовой смеси поступает обратно в аппарат, проходит через адсорбер углекислого газа и после смешивания с небольшой порцией свежей дыхательной смеси вновь поступает в дыхательные пути животного. Такая технология позволяет экономить анестетик и препятствует потере влаги и тепла, однако рассчитана на применение у достаточно крупных животных (массой более 10 кг) и не подходит для грызунов [2].

В качестве альтернативы, большую популярность приобретают приборы для проведения так называемой низкотоковой анестезии у грызунов с цифровыми испарителями (англ. Low-Flow Anesthetic Vaporizer) [14]. Существуют прецизионные ветеринарные испарители, имеющие скорость потока 0,5–10 л/мин, но эти скорости потока могут быть не идеальны для анестезии мелких лабораторных грызунов, особенно в случае работы с новорожденными животными, поскольку диапазон скорости потока велик по сравнению с их небольшим минутным объемом дыхания. Высокие скорости потока могут способствовать переохлаждению и пересушиванию дыхательных путей [3]. Также необходимо принимать во внимание, что многие стандартные испарители становятся неточными при скорости потока ниже 500 мл/мин, что может приводить к передозировке, и эта скорость считается минимальной скоростью потока в ветеринарии [15]. С учетом этих недостатков были разработаны цифровые низкотоковые наркозные аппараты, которые оснащены прецизионным шприцевым насосом и встроенным цифровым испарителем, используют комнатный воздух или кислород для доставки анестезии с низкой скоростью потока, пропорциональной размеру животного [16]. Данные устройства позволяют нормировать анестетики с точностью до 1 грамма массы животного, а также использовать различные препараты (изофлуран, севофлуран) в одном приборе. Преимуществом этих аппаратов также является наличие встроенного компрессора, что позволяет проводить анестезию, не прибегая к источнику сжатого газа. Использование цифрового испарителя с низкой скоростью потока может снизить расход изофлурана, что приводит к значительной экономии анестетика [17].

Для выполнения неингаляционной анестезии инъекционными анестетиками обычно не нужны специальные наркозные аппараты. Тем не менее, учитывая, что практически любая анестезия в той или иной степени угнетает дыхание, рекомендовано обеспечивать возможность подачи кислород-

но-воздушной смеси животному через маску, если это не противоречит задачам исследования [2].

У грызунов, ввиду их малого размера, для индукции анестезии применяют в/в, в/м или в/б инъекции полной дозы анестетика, используя для этого стерильный шприц объемом 0,5–2 мл с иглой калибра 23–27G [13], а для мышей — до 30G. У более крупных животных рекомендована установка периферического венозного катетера калибра 20–24G с целью обеспечения надежного венозного доступа, введения повторных доз или продленной инфузии анестетика и кристаллоидных растворов. Для этих же целей возможна хирургическая установка внутривенного катетера грызунам [18], однако для непродолжительных или разовых процедур достаточно введения катетера-бабочки в латеральную хвостовую вену при работе с крысами. При необходимости проведения инъекции в латеральную хвостовую вену мыши, используется шприц с иглой калибра 26–30G длиной не менее 1 см. Следует помнить, что максимальный объем внутривенного введения мышам ограничен (зависит от веса мыши, обычно не превышает 200 мкл), что не позволяет длительно поддерживать инъекционную анестезию при внутривенном введении, например, при использовании пропофола.

Для продленной в/в инфузии анестетика рекомендуется использовать специальные шприцевые насосы/дозаторы, которые позволяют вводить препарат с малой скоростью (например, 2 мл/ч) и поддерживать целевые концентрации анестетика или седативного препарата в крови на протяжении длительного времени [3].

При любой длительной анестезии необходимо проводить мониторинг состояния животного и глубины анестезии. Рекомендуется использовать специальные мониторы и приборы, позволяющие непрерывно или регулярно регистрировать частоту и характер дыхания, концентрацию CO₂ в выдыхаемом воздухе, пульсоксиметрию, ЭКГ (с оценкой частоты и ритма сердечных сокращений), артериальное давление с помощью неинвазивного (например, хвостовой манжеты или Доплер УЗИ) или инвазивного измерения (через катетер в артерии), а также измерять центральную температуру тела. При работе с мелкими лабораторными животными спектр неинвазивных методов для мониторинга ограничен в силу их размеров; таким образом, протокол мониторинга будет значительно варьировать в зависимости от целей основного вмешательства и степени его инвазивности.

Важным атрибутом мониторинга является возможность выставления тревог в настройках прибора, которые включаются, если

значения регистрируемого физиологического показателя выходят за пределы нормальных значений [1, 2].

Практические рекомендации:

- Для безопасного проведения анестезии лабораторным животным исследователь должен знать устройство и принцип работы наркозно-дыхательного оборудования, а также пройти соответствующее обучение под руководством опытного специалиста перед самостоятельным использованием.

- У грызунов и других мелких лабораторных животных, в случае применения ингаляционной анестезии, индукция анестезии достигается помещением всего животного в прозрачную анестетическую камеру наркозного аппарата. После утраты сознания и установочного рефлекса животное извлекают из камеры и далее поддерживают анестезию с помощью подачи анестетической смеси (с меньшей концентрацией ингаляционного анестетика) через конусовидную маску или другое устройство, обеспечивающее проходимость дыхательных путей.

- Ввиду угнетающего действия анестезии (ингаляционной и неингаляционной) на дыхание рекомендуется подача в дыхательные пути животного дополнительно кислорода или кислородно-воздушной смеси, если это не противоречит задачам исследования.

- Для мелких лабораторных животных приемлемой и более экономной альтернативой классическим наркозным аппаратам являются системы низкочастотной анестезии заводского производства.

- При применении инъекционных анестетиков при внутривенном пути введения целесообразно использовать шприцевые дозаторы, инфузومات (затруднительно при работе с мышами).

3. Ингаляционная анестезия и основные ингаляционные анестетики

Именно с ингаляционного наркоза диэтиловым эфиром, закисью азота (N₂O) и хлороформом зародилась в середине XIX века клиническая анестезиология. На протяжении последующих 150 лет в хирургии применялись десятки различных летучих или газообразных анестетиков, многие из которых в настоящее время имеют лишь исторический интерес (диэтиловый эфир, хлороформ, циклопропан и др.). Основные современные ингаляционные анестетики, применяемые как у большинства видов животных, так и у человека, представлены в таблице 1.

Безопасное и эффективное применение ингаляционной анестезии требует от анестезиста

не только умения работать на соответствующей аппаратуре, но и определенных познаний в области физики газов (парциальное давление газа, давление насыщенного пара, коэффициенты распределения кровь/газ и масло/кровь и др.), а также в области фармакокинетики отдельных ингаляционных анестетиков [3, 12].

Так, от коэффициента распределения масло/кровь зависит сила анестетического действия препарата. Более липофильные и, соответственно, сильные препараты оказывают анестетический эффект в меньших объемных концентрациях. Для сравнения силы разных анестетиков используют показатель минимальной альвеолярной концентрации (МАК) — объемной концентрации ингаляционного анестетика в альвеолах, при которой у 50 % животных отсутствует двигательная реакция на стандартный болевой стимул, например, разрез кожи. Из современных препаратов самое низкое значение МАК у изофлурана (1,15 об% для человека, около 1,4 об% для крыс и мышей, 1,2–2,4 об% для свиней), соответственно, этот анестетик используется в меньшей концентрации, чем десфлуран, у которого МАК около 6 об% для человека [12], 8,28–10,0 об% для свиней [19]. Обеспечение полноценной анестезии закисью азота невозможно в связи с низкой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси, поэтому N_2O используют в комбинации с ингаляционными или внутривенными анестетиками.

Коэффициент распределения кровь/газ является мерой растворимости газа в крови и определяет его парциальное напряжение в ней. От этой величины во многом зависит скорость, с которой анестетик достигает головного мозга через кровь и вызывает анестезию, а также скорость пробуждения после прекращения подачи анестетика — чем меньше растворимость ингаляционного анестетика в крови, тем более управляемой является анестезия. Именно парциальное напряжение (давление) анестетика в крови и тканях опосредует его фармакологические эффекты (глубину анестезии, угнетение дыхания и кровообращения). Десфлуран обладает наименьшим коэффициентом распределения кровь/газ. Это определяет быстрое достижение целевых значений его парциального давления в альвеолах и крови, что и вызывает быструю индукцию анестезии или скорое пробуждение (за счет элиминации препарата из крови через легкие). Несмотря на то, что у изофлурана и севофлурана коэффициенты распределения кровь/газ несколько различаются (1,46 и 0,69 соответственно) и выше, чем у десфлурана (0,42), эти фармакокинетические различия оказывают незначительное влия-

ние на скорость индукции анестезии и пробуждения у мелких лабораторных животных (крысы, мыши), но имеют клиническое значение у человека и крупных видов животных (свиньи, овцы, собаки) [12]. Более подробно физико-химические свойства и фармакология отдельных ингаляционных анестетиков освещены в специализированной анестезиологической литературе [3, 12, 20].

Среди преимуществ ингаляционной анестезии прежде всего стоит отметить ее хорошую управляемость, т. е. возможность быстрого изменения глубины анестезии в зависимости от состояния животного и этапа операции с помощью регулирования концентрации анестетика и скорости потока свежей дыхательной смеси. Другим важным для экспериментальной медицины преимуществом является возможность длительного поддержания глубины анестезии на заданном уровне, что позволяет исследователю оценивать изучаемые показатели без существенного влияния на них вариабельности глубины анестезии у разных животных. Если позволяет оснащение, то для этих целей наиболее надежно ориентироваться на концентрацию анестетика в конце выдоха (англ. end tidal), которая соответствует его альвеолярной концентрации. Для этого, однако, как и для капнометрии, нужны специальные анализаторы [3, 11]. Также, в отличие от инъекционных анестетиков, проведение ингаляционной анестезии не требует в/в доступа или парентеральных инъекций, однако при больших и длительных операциях наличие в/в доступа крайне желательно из соображений безопасности.

Главным недостатком ингаляционной анестезии является необходимость применения специального наркозного оборудования, а также обучения персонала правильной работе с ним. Поскольку современные летучие анестетики имеют относительно высокое давление насыщенного пара и разные значения МАК, каждый из них требует использования специального калиброванного испарителя. Так, если в испаритель для севофлурана залить изофлуран, то на выходе будет более высокая его концентрация, чем значение, выставленное на дозаторе испарителя, что повышает риск непреднамеренной передозировки изофлурана.

Современные летучие анестетики не горючи, не взрывоопасны и стабильны при их правильном хранении и использовании, однако, утечка паров летучего анестетика в атмосферу операционной может создавать риски для здоровья персонала [20]. Все современные летучие анестетики (изофлуран, севофлуран, десфлуран) по сравнению с ранее применявшимися (эфир, хлороформ, трихлорэтилен, галотан) малотоксичны и обычно не вызывают

значимых нарушений жизненно важных функций организма в терапевтических концентрациях [11]. Тем не менее, как и большинство других анестетиков, практически все летучие анестетики дозозависимо угнетают дыхание и кровообращение, что особенно часто проявляется при превышении МАК и использовании других агентов, угнетающих ЦНС (барбитураты, опиаты и др.).

Изофлуран, севофлуран и десфлуран по химической структуре относятся к галогенсодержащим производным простых эфиров, а по механизму фармакологического действия — к агонистам ГАМК_A-рецепторов в головном мозге, хотя не исключается их неспецифическое влияние на ионные каналы в клеточной мембране и задействованность глутаматной и других нейромедиаторных

систем [3, 20]. В отличие от диэтилового эфира и галотана, они не повышают чувствительность миокарда к действию катехоламинов, что существенно снижает риск жизнеугрожающих аритмий во время анестезии и операции у пациентов с нестабильной гемодинамикой и инфузией катехоламинов. В отличие от эфира, метоксифлурана и N₂O, современные летучие анестетики обладают слабыми анальгезирующими свойствами, в связи с чем при обширных, высокоинвазивных, травматичных оперативных вмешательствах (торакотомия, лапаротомия, нейрохирургические вмешательства) дополнительное обезболивание является необходимым (см. разд. 5).

Изофлуран и севофлуран не увеличивают церебральный кровоток и не повышают внутри-

Таблица 1. Основные ингаляционные анестетики, применяемые у грызунов, кроликов и свиней (из Tranquilli, et al. (2013) [3], Swindle, et al. (2007) [19], Stephan A. Loer, et al. (1995) [21], Hedenqvist P, et al. (2001) [22], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Colin Forbes Royse, et al. (2008) [24], Kilicaslan A, et al. (2014) [25], Flecknell P (2016) [2], Niikura R, et al. (2022) [26], Hedley J, et al. (2020) [27] с изм.)

Table 1. Major inhalation anaesthetics used in rodents, rabbits and pigs

(from Tranquilli, et al. (2013) [3], Swindle, et al. (2007) [19], Stephan A. Loer, et al. (1995) [21], Hedenqvist P, et al. (2001) [22], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Colin Forbes Royse, et al. (2008) [24], Kilicaslan A, et al. (2014) [25], Flecknell P (2016) [2], Niikura R, et al. (2022) [26], Hedley J, et al. (2020) [27] as amended)

Анестетик	Дозы у животных, об.%	Преимущества	Недостатки
Изофлуран	<p>К. 1,5–2,5 % (5 %)* МАК — 1,17–1,58 %.</p> <p>М. 0,5–1,5 % (4 %)* МАК — 1,3–1,7 %</p> <p>Кр. 2,0 % МАК — 2,05–2,12 %</p> <p>Св. 0,5–2 % МАК — 1,2–2,04 %.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Наиболее часто используемый ингаляционный анестетик у лабораторных животных.</p> <p>Инертный препарат, подвергается минимальному метаболизму в организме.</p> <p>Имеет низкий МАК и, следовательно, большую силу анестетического действия.</p> <p>Минимальная токсичность при использовании в терапевтических дозах.</p> <p>Обладает кардио- и нейропротективными свойствами**.</p>	<p>Коэффициент растворимости в крови выше, чем у севофлурана и десфлурана, в связи с чем дольше индукция и выход из анестезии (более актуально для крупных животных).</p> <p>У кроликов применять с осторожностью (задержка дыхания, высокий риск осложнений). Необходима премедикация.</p> <p>Может вызывать выраженную гиперсаливацию из-за раздражения дыхательных путей. Отдельные виды животных могут в ответ на запах задерживать дыхание во время индукции (кошки, свиньи, кролики).</p> <p>Дозозависимый кардиодепрессивный эффект.</p> <p>Снижает концентрацию общего белка, альбумина, триглицеридов, фосфолипидов, натрия, калия, кальция, АЛТ, щелочной фосфатазы, инсулина и глюкозы. По литературным данным, увеличивает захват F-FDG сердечной мышцей и головным мозгом ПЭТ-КТ.</p>

Севофлуран	<p>К. 2,0–4,0 % (5–8 %)* МАК — 2,99–2,5 %.</p> <p>М. 2,0–4,0% (5–8 %)* МАК — 2,7 %.</p> <p>Кр. 4 % МАК — 3,7 %.</p> <p>Св. МАК — 1,97–2,66 %.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Минимальная токсичность при правильном использовании в терапевтических дозах.</p> <p>Быстрая индукция и выход из анестезии.</p> <p>Обладает кардио- и нейропротективными свойствами**.</p>	<p>Образуются нефротоксичные соединения при неправильном хранении и низкотоочной анестезии с применением адсорбера CO₂.</p> <p>Снижает сывороточный альбумин, калий, неорганический фосфор, гамма-глутаминтранспептидазу, холинэстеразу, инсулин и глюкозу.</p>
Десфлуран	<p>К. 11 % (18 %)* МАК — 5,72–7,10 %.</p> <p>М. 4–8 % МАК — 6,6–9,1 %.</p> <p>Кр. 8,9–18 %. МАК — 8,9 %.</p> <p>Св. МАК — 8,28–10,0 %.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Имеет самый низкий коэффициент растворимости в крови, в связи с чем обеспечивает самую быструю индукцию и выход из анестезии.</p>	<p>Дороговизна. Необходимо применение испарителя специальной конструкции.</p> <p>Увеличивает церебральный кровоток и повышает внутричерепное давление.</p> <p>Не подходит для индукции анестезии в связи с раздражающим действием на дыхательные пути.</p>
N ₂ O	<p>50–70%*** в смеси с 30–50 % кислородом</p> <p>М. МАК — 150–275 %.</p> <p>К. МАК — 136–235 %.</p> <p>Св. МАК — 162–277 %.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Сравнительная дешевизна.</p> <p>Минимальное влияние на дыхание и кровообращение.</p> <p>Обладает хорошими анальгезирующими свойствами.</p> <p>Усиливает эффекты других анестетиков при совместном применении и снижает кардиодепрессивное действие изофлурана.</p>	<p>Низкая анестетическая сила — МАК для большинства видов животных > 100 % (нужны гипербарические условия для достижения анестезии).</p> <p>Может проникать в газовые полости организма (кишечник, среднее ухо, воздушные пазухи черепа), что неблагоприятно при ряде состояний и операций.</p> <p>Риск так называемой диффузионной гипоксии при прекращении анестезии.</p> <p>Может вызывать В12-дефицитную анемию при длительном применении.</p>

Примечания: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

* В скобках приведена доза препарата для индукции анестезии.

** Органопротективные свойства изофлурана и севофлурана, как ни парадоксально, могут являться ограничением для их применения в ряде областей экспериментальной биомедицины (моделирование инсульта, черепно-мозговой травмы, инфаркта миокарда) [28].

*** Не вызывает состояние анестезии в терапевтических дозах.

Notes: K — rat, M — mouse, Kr — rabbit, Sv — pig.

* The dose of the drug for induction of anaesthesia is given in parentheses.

** Organoprotective properties of isoflurane and sevoflurane, paradoxically, may be a limitation for their use in a number of areas of experimental biomedicine (modelling of stroke, brain injury, myocardial infarction) [28].

*** Does not induce the state of anaesthesia at therapeutic doses.

черепное давление, что обусловило их широкое применение в нейрохирургии [11]. Значение N_2O в современной клинической и ветеринарной анестезиологии относительно небольшое [11, 12]. Этот газообразный анестетик практически не используется отдельно, но благодаря широкому терапевтическому диапазону и хорошим анальгетическим свойствам может использоваться в смеси с кислородом как носитель для основного летучего анестетика, например, севофлурана. Тем самым достигается более сбалансированная анестезия и экономится основной анестезирующий агент. Сравнительная характеристика современных анестетиков приведена в таблице 1. Применение десфлурана и ксенона у животных существенно ограничено высокой стоимостью такой анестезии.

При применении ингаляционной анестезии у мелких лабораторных животных для более быстрой индукции анестетик подается в дыхательные пути животного (в анестетическую камеру) сначала в более высокой концентрации (4–5 об% для изофлурана) и с большей скоростью потока свежей газовой смеси (2–4 л/мин). После утраты животным сознания и достижения требуемого уровня анестезии ее поддержание достигается меньшей дозой анестетика (концентрация во вдыхаемой смеси обычно равна или чуть выше МАК данного препарата). Скорость потока свежей дыхательной смеси должна существенно (в 2,5–3 раза) превышать минутный дыхательный объем животного, для предупреждения гипоксии и гиперкапнии (не менее 0,8 л/мин для крыс).

Практические рекомендации:

- Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков в значительной степени определяют их фармакокинетику и фармакодинамику. Препараты с низким коэффициентом распределения кровь/газ (севофлуран, десфлуран) характеризуются быстрой индукцией анестезии и быстрым выходом из нее. Препараты с высоким коэффициентом распределения масло/кровь (изофлуран) имеют низкие значения МАК и, соответственно, большую силу анестетического действия.

- Для ингаляционной анестезии лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований рекомендуется использовать изофлуран или севофлуран.

- Для быстрой индукции анестезии используют более высокую концентрацию анестетика с более высокой скоростью потока газовой смеси. После утраты сознания поддержание анестезии осуществляют с помощью подачи газовой смеси в дыхательные пути животного через маску или другое устройство, обеспечивающее проходи-

мость дыхательных путей. Концентрация анестетика устанавливается с учетом МАК данного препарата, а скорость потока газовой смеси должна в 2,5–3 раза превышать минутный объем дыхания животного.

4. Основные инъекционные анестетики и седативные препараты

В отличие от ингаляционной анестезии, для проведения неингаляционной (инъекционной) анестезии и седации не нужно специальное наркотическое оборудование и набор аксессуаров к нему, что является ее несомненным преимуществом. Однако необходимо понимать, что неингаляционная анестезия — это полноценный вариант анестезиологического пособия, требующий грамотного подхода, в том числе периоперационного мониторинга. Также инъекционные анестетики могут быть компонентом комбинированной анестезии (например, индукция в/в или в/м с последующим поддержанием анестезии ингаляционно).

Помимо относительной простоты использования инъекционных анестетиков, к другим их преимуществам можно отнести: возможность введения в организм животного разными путями (в т. ч. внутривенно у мелких лабораторных животных); большой опыт применения ряда препаратов (барбитураты, кетамин, ксилазин) у лабораторных животных разных видов и, соответственно, хорошее понимание их фармакологии и потенциального влияния на результаты экспериментального исследования; отсутствие потенциальной возможности загрязнения воздуха операционной, безопасность для персонала; разнообразие препаратов разных фармакологических групп с возможностью выбора наиболее подходящего для целей конкретного исследования [10]. К сожалению, для большинства исследователей и ветеринарных врачей, работающих с лабораторными животными в Российской Федерации, многие препараты этого класса недоступны, что обусловлено законодательными ограничениями в области оборота наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ с необходимостью их строгого учета и лицензирования такого рода деятельности. Поэтому на практике часто возникает необходимость использования офф-лейбл фармакологических средств, не сертифицированных для конкретных видов животных.

Следует отметить некоторые общие недостатки инъекционных анестетиков по сравнению с ингаляционными. Для большинства инъекционных анестетиков характерна более сложная управляемость глубиной и длительностью анестезии,

что в свою очередь обусловлено трудностями объективного контроля концентрации препарата в крови и тканях [10]. Фармакокинетика инъекционных анестетиков может существенно различаться не только у разных видов животных, но и у особей разных линий, пола и возраста. Из-за этого может наблюдаться большая индивидуальная вариабельность фармакологических эффектов анестетиков, что затрудняет стандартизацию анестезии у лабораторных животных при проведении исследований [2]. В связи с этим, рекомендуется перед проведением основной серии экспериментов отработать дозы и режим дозирования анестетика в тестовых экспериментах на особях из соответствующей популяции лабораторных животных. Большинство анестетиков этого класса обладают низким обезболивающим потенциалом, поэтому при проведении травматичных оперативных вмешательств обычно требуется комбинация препаратов различных групп для обеспечения необходимого уровня анестезии и аналгезии (см. разд. 5).

Основными группами инъекционных анестетиков, применяемых у лабораторных видов животных, являются: барбитураты (пентобарбитал, тиопентал), бензодиазепины (мидазолам, диазепам, золазепам), гипнотики разного химического строения (пропофол, метомидат, альфаксолон, хлоралгидрат, альфа-хлоралоза), агонисты альфа-2-адренорецепторов (медетомидин, дексмедетомидин, ксилазин), антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, тилетамин), антагонисты дофаминовых рецепторов или нейролептики (ацепромазин, дроперидол, флуанизон). Барбитураты, бензодиазепины и большинство гипнотиков по механизму своего действия относятся к агонистам ГАМК_A-рецепторов в головном мозге, в разной степени усиливая тормозные эффекты ГАМК. Некоторые из перечисленных препаратов (мидазолам, медетомидин, дексмедетомидин, ксилазин, нейролептики) могут использоваться в меньших дозах для премедикации перед основным ингаляционным или неингаляционным наркозом, заранее успокаивая животное и уменьшая выраженность периоперационного стресса [2, 29]. Препараты, рекомендованные к применению для неингаляционной анестезии или седации у основных видов лабораторных животных, представлены в таблице 2.

Выбор конкретного препарата и протокола анестезии будет зависеть от вида животного, его клинического состояния, планируемого вмешательства, а также задач и особенностей научного исследования. Необходимо отметить, что в клинической ветеринарии при оперативных вмешательствах у домашних видов животных редко ис-

пользуется мононаркоз, но однократное введение мидазолама, медетомидина или ацепромазина может применяться для седации при проведении осмотра животного или безболезненных процедур, а также в качестве премедикации у грызунов, кроликов и других видов [3, 29]. Свиньи обладают сравнительно низкой видовой чувствительностью к альфа-2-адреноагонистам, что вынуждает использовать достаточно высокие дозы этих препаратов, которые, в свою очередь, весьма сильно влияют на гемодинамические показатели [30, 31]. При использовании кетамина и агонистов альфа-2-адренорецепторов у мышеобразных грызунов необходимо уделить особое внимание лубрикации роговицы глаза в связи с возможностью развития сухого кератоконъюнктивита и обратной катаракты [32].

Тилетамин является нефротоксичным для кроликов и вызывает острый тубулярный некроз [33]. Несмотря на то, что случаи развития острой почечной недостаточности с летальным исходом достаточно редки (и вероятны при использовании тилетамина/золазепам в дозе 32–64 мг/кг), возможно поражение почек даже при применении в небольших дозах (умеренный нефроз у четырех из пяти кроликов при использовании в дозе 7,5 мг/кг).

Необходимо также учитывать оптимальный для выбранного препарата путь введения. Например, использование пропофола подразумевает наличие внутривенного или внутрикостного доступа (у некоторых видов животных для его обеспечения требуются предварительная седация и обезболивание). Многие препараты (пропофол, тилетамин+золазепам+ксилазин) при быстром в/в введении могут вызвать апноэ и осложнения вплоть до гибели животного, что может стать значимой проблемой для видов животных с затрудненной интубацией трахеи. Для снижения риска апноэ рекомендуется медленное введение индукционной дозы, предварительное разведение препаратов. У мелких лабораторных животных нужно избегать введения больших объемов растворов в виде инъекций. Внутримышечно рекомендуется вводить не более 0,1–0,2 мл/точка у крыс, 0,05–0,1 мл/точка у мышей и 0,25–0,5 мл/точка у кроликов в связи с риском повреждения периферических нервов и развития асептических некрозов. У этих же видов внутривенно болюсно рекомендуется вводить не более 5 мл/кг, а при медленном в/в введении: кролики — до 10 мл/кг, крысы и мыши — до 4–5 мл/кг/ч в связи с риском развития гиперволемии [34–36].

В идеале у любого препарата, который получает животное, должен быть специфический антагонист (реверсирующий агент) для более быстрого выхода

Таблица 2. Основные инъекционные анестетики и седативные препараты, применяемые у грызунов, кроликов и свиней

(из Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Wenger S (2012) [29] с изм.)

Table 2. Major injectable anaesthetics and sedatives used in rodents, rabbits and pigs

(from Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Wenger S (2012) [29] with modifications)

Анестетик	Дозы мг/кг (если не оговорено иначе)	Преимущества	Недостатки
Антагонисты NMDA-рецепторов			
Кетамин	<p>К. — 50–100 в/м, в/б.</p> <p>М. — 100–200 в/м.</p> <p>Кр. — 15–30 в/м, п/к.</p> <p>Св. — 11–33 в/м или п/к, 3–33 мг/кг/ч при внутривенной инфузии с постоянной скоростью.</p>	<p>Вызывает особый вид наркоза — диссоциативную анестезию, характеризующуюся утратой сознания (седацией) и умеренной анальгезией, но с сохранением части рефлексов и спонтанных движений.</p> <p>В комбинации с седативными препаратами (бензодиазепины, альфа-2-агонисты) вызывает хирургический уровень анестезии.</p> <p>За счет активации симпатического отдела нервной системы оказывает стимулирующее действие на сердечно-сосудистую систему: увеличение ЧСС, АД и (не всегда) сердечного выброса. При гиповолемии и шоке является препаратом выбора для индукции анестезии.</p>	<p>Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».</p> <p>Практически не используется в виде мононаркоза из-за недостаточной глубины анестезии, сохранения спонтанных движений и повышенного мышечного тонуса.</p> <p>Выраженность эффекта в значительной степени зависит от вида животного с высокой вариабельностью ответа у грызунов. У мышей требуются относительно высокие дозы, которые могут вызвать повреждение тканей при в/м введении.</p> <p>Нет специфических антагонистов.</p> <p>Недостаточная висцеральная анальгезия.</p>
Тилетамин (выпускается в виде фиксированной комбинации с золазепамом — Золетил, Телазол)	<p>По сумме действующих веществ:</p> <p>К. — 20–40 в/м, в/б.</p> <p>М. — 80 в/м, в/б.</p> <p>Кр. не рекомендован, в случае острой необходимости — до 7,5 в/м, в/в.</p> <p>Св. — 2–8,8 в/м.</p>	<p>Доступен для большинства учреждений, возможен отпуск из ветеринарных аптек.</p> <p>Один из наиболее часто используемых анестетиков в доклинических исследованиях.</p> <p>У многих видов (свиньи, собаки, кошки) вызывает уровень анестезии, достаточный для проведения хирургических вмешательств средней травматичности (на коже и мягких тканях, лапаротомия).</p> <p>Как и кетамин, не вызывает угнетения дыхания и кровообращения.</p>	<p>У грызунов недостаточно выражен седативный эффект (мышечные подергивания, артериальная гипертензия, экзофтальм), что требует дополнительной премедикации.</p> <p>Нефротоксичен для кроликов.</p> <p>Может не подходить для доклинических исследований в области фармакокинетики препаратов (за счет связывания двух компонентов анестетика с белками плазмы крови, изменения печеночного метаболизма исследуемого препарата и др.).</p> <p>Относительно длительный эффект и плохая управляемость анестезией.</p> <p>Нет специфических антагонистов (для тилетамина).</p> <p>Имеет выраженный кардиодепрессивный эффект, особенно в сочетании с ксилазином.</p>

Барбитураты и бензодиазепины			
Тиопентал	<p>К., М. — 30–40 в/б.</p> <p>Кр. — 15–30 в/в до достижения эффекта.</p> <p>Св. 6,6–30 в/в болюсно, 3–30 мг/кг/ч при в/в инфузии с постоянной скоростью.</p>	<p>Доступен для многих научных учреждений, ограничения описаны в графе «Недостатки».</p> <p>Один из «классических» препаратов для неингаляционной анестезии в клинической медицине и доклинических исследованиях.</p> <p>Подходит для быстрой (30 с.) и плавной индукции для непродолжительных хирургических вмешательств.</p>	<p>Относится к списку сильнодействующих веществ. Необходимо наличие сейфа для хранения и ведение специального журнала учета. Специально оборудованная комната, лицензия на работу с НСПВ и допуск не требуются.</p> <p>Как и другие барбитураты, вызывает угнетение дыхания, а после быстрой внутривенной инъекции может возникать апноэ.</p> <p>Периферическая вазодилатация и снижение сердечного выброса из-за прямой депрессии миокарда приводят к гипотензии.</p> <p>Не подходит для повторного введения и поддержания анестезии у большинства животных из-за местно-раздражающего действия.</p> <p>Сравнительно низкая анальгезия.</p>
Диазепам	<p>К., М. — 2,5–5 в/б, в/м.</p> <p>Кр. — 1–5 в/в.</p> <p>Св. — 0,5–10 в/м, п/к, п/о; 0,44–2 в/в.</p>	<p>Противосудорожное, анксиолитическое и расслабляющее скелетную мускулатуру средство.</p> <p>В составе премедикации/комбинированной анестезии — снижает ригидность мышц при совместном использовании с кетаминном.</p> <p>Можно использовать в сочетании с кетаминном для компенсации мышечного гипертонуса, а также с опиоидами и/или альфа-2-агонистами для премедикации.</p> <p>Есть препарат для реверсии — флумазенил.</p> <p>В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.</p>	<p>Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».</p> <p>Может вызывать излишнюю седацию, атаксию.</p> <p>Быстрое в/в введение может вызывать парадоксальные реакции — возбуждение и агрессию.</p> <p>Внутримышечная инъекция болезненна и приводит к неустойчивому всасыванию препарата.</p> <p>Не подходит для моноанестезии.</p>
Мидазолам	<p>К., М. — 2–3 в/в, в/м, п/к.</p> <p>Кр. — 0,2–2 в/в, в/м, также возможно интраназальное введение.</p> <p>Св. — 100–500 мкг/кг в/м или в/в болюсно, 0,6–1,5 мг/кг/ч при в/в инфузии с постоянной скоростью.</p>	<p>Оказывает хороший седативный и амнестический эффект.</p> <p>Применяется в клинической ветеринарии для премедикации и седации домашних кроликов и грызунов с минимальным угнетением дыхания и кровообращения.</p> <p>В составе премедикации/комбинированной анестезии — снижает ригидность мышц при совместном использовании с кетаминном.</p> <p>Есть препарат для реверсии — флумазенил.</p> <p>В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.</p>	<p>Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».</p> <p>При в/в введении больших доз может угнетать дыхание и вызывать артериальную гипотензию.</p> <p>Иногда может развиваться парадоксальная реакция — возбуждение и агрессия.</p> <p>Не подходит для моноанестезии.</p>

Альфа-2-адреноагонисты			
<p>Ксилазин</p>	<p>В монорегиме практически не применяется, используется в комбинации с кетаминот или золетилот (тилетамин/ золазепам).</p> <p>К., М. — 5–10 п/к, в/м, в/б.</p> <p>Кр. — 1–5 п/к, в/м.</p> <p>Св. — 0,2–4,4 в/м в зависимости от того, применяется ли в монорегиме или в сочетании с другими препаратами. Оптимум для седации — 1–2,2.</p>	<p>Доступен для применения в научных организациях, возможен отпуск из ветеринарных аптек, сравнительно низкая стоимость.</p> <p>Расслабляет скелетную мускулатуру, что особенно актуально при использовании антагонистов NMDA-рецепторов и при полостных операциях.</p> <p>В клинической ветеринарии используется как рвотное средство (у животных, у которых возможен акт рвоты).</p> <p>Есть препарат для реверсии — йохимбин.</p> <p>В большинстве случаев используются для премедикации или в составе комбинированной анестезии.</p>	<p>Неселективный альфа-2-агонист, выраженное двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией).</p> <p>Обладает слабыми обезболивающими свойствами.</p> <p>Вызывает брадикардию у грызунов.</p> <p>В связи с угнетением дыхания может быть необходима ингаляция дополнительного кислорода.</p> <p>Усиливает диурез за счет подавления секреции АДГ, транзиторная гипергликемия за счет уменьшения секреции эндогенного инсулина.</p> <p>Не рекомендуется применять у пожилых или ослабленных животных.</p> <p>При применении возможно развитие обратимой катаракты и сухого кератоконъюнктивита у мышей и крыс.</p> <p>В клинической ветеринарии не рекомендован к применению из-за низкой селективности.</p> <p>Не подходит для моноанестезии.</p>
<p>Медетомидин</p>	<p>К., М. — 0,1–0,2 в/б, в/м, п/к в комбинации с кетаминот и/или опиоидами в целях премедикации до индукции ингаляционным анестетикот.</p> <p>Кр. — 0,1–0,3 в/м, п/к в комбинации с кетаминот и/или опиоидами.</p> <p>Св. — от 0,005–0,02 (легкая седация) до 0,08 (глубокая седация) в/м.</p>	<p>Доступен для применения в научных организациях, возможен отпуск из ветеринарных аптек.</p> <p>Селективный альфа-2-агонист.</p> <p>При комбинированной анестезии позволяет снизить дозу других анестетиков (кетамин, тилетамин, ингаляционные анестетики и др.) и опиоидных анальгетиков.</p> <p>Есть препараты для реверсии — йохимбин, атипабезол.</p> <p>В большинстве случаев используется для премедикации или в составе комбинированной анестезии.</p>	<p>Двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией).</p> <p>Может вызывать гипергликемию, брадикардию.</p> <p>Риск побочных эффектов (угнетение кровообращения) выше при использовании у пожилых и беременных животных, а также у животных с сердечно-сосудистыми и другими системными заболеваниями.</p> <p>При в/м введении у кроликов возможна рвота.</p> <p>У свиней может вызывать выраженную транзиторную вазоконстрикцию в малом круге кровообращения.</p> <p>У стрессированных свиней альфа-2-агонисты адренорецепторов могут не вызывать седацию достаточной глубины в монорегиме.</p> <p>Не подходит для моноанестезии.</p>

<p>Дексмететомидин</p>	<p>К., М., Кр. — 0,025–0,05 в/в или 0,05–0,15 в/м, п/к, в/б.</p> <p>Св. — в 2 раза меньше, чем мететомидин: 0,002–0,01 мг/кг (легкая седация), до 0,04 мг/кг (глубокая седация). Возможна инфузия с постоянной скоростью.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Самый селективный альфа-2-агонист с минимальным влиянием на дыхание.</p> <p>Используется для седации в клинической медицине.</p> <p>При комбинированной анестезии позволяет снизить дозу других анестетиков (кетамин, тилетамин, ингаляционные анестетики и др.) и опиоидных анальгетиков.</p> <p>Ускоряет метаболизм других анестетиков, что сокращает время пробуждения.</p> <p>Есть препараты для реверсии — йохимбин, агипамезол.</p>	<p>Двухфазное влияние на сосудистый тонус (вазоконстрикция сменяется вазодилатацией).</p> <p>Может вызывать гипергликемию, рвоту, брадикардию и снижение сердечного выброса.</p> <p>Риск побочных эффектов (угнетение кровообращения) выше при использовании у пожилых и беременных животных, а также у животных с сердечно-сосудистыми и другими системными заболеваниями.</p>
<p>Гипнотики</p>			
<p>Пропрофол</p>	<p>К. — 7,5–10 в/в медленно, до достижения эффекта.</p> <p>М. — 12–26 в/в медленно, до достижения эффекта (длительность поддержания эффекта ограничена максимальным допустимым объемом в/в введения).</p> <p>Кр.: без премедикации — 7,5–15, с премедикацией — 2–6 мг/кг в/в медленно, до эффекта.</p> <p>Св. — 4–20 болюс, медленно, до достижения эффекта, 12–20 мг/кг/ч инфузия с постоянной скоростью.</p>	<p>Не требует наличия лицензии и специальных условий хранения, однако предназначен для использования только медицинскими и ветеринарными организациями.</p> <p>Гипнотик ультракороткого действия для внутривенного введения.</p> <p>Используется как для индукции анестезии, так и для поддержания анестезии с использованием прерывистых болюсов или непрерывной инфузии.</p>	<p>Необходимость предварительного обеспечения внутривенного или внутрикостного доступа.</p> <p>Быстрое введение высоких доз может вызвать апноэ, цианоз и значимую гипотензию. Рекомендуется предварительно развести препарат, вводить медленно (60 секунд на болюс).</p> <p>Низкий обезболивающий потенциал.</p>

Препараты для реверсии действия анестетиков			
Атипамезол	К., М., Кр. — x5 от дозы медетомидина, в/м, п/к; x10 от дозы дексмедетомидина, в/м, п/к ИЛИ 1 мг/кг пк. Св. — 0,24–1 мг/кг в/м или п/к.	α_2 -адреноблокатор и вызывает выброс норадреналина в центральной и периферической нервной системе, вызывающий реверсию эффектов медетомидина, дексмедетомидина. Если время после инъекции медетомидина/дексмедетомидина составило более 1 ч. — уменьшить дозировку атипамезола на 1/2. При замедленном пробуждении возможно повторное введение 1/4 дозы через 15–30 мин. после первой инъекции при недостаточном эффекте.	При в/в введении возможно значимое падение артериального давления.
Налоксон	К., М., Кр. — 0,01–0,1 мг/кг в/в, в/м, в/б. Св. — 0,5–2 мг/кг в/в.	Реверсирует действие опиоидов.	Параллельно реверсирует не только действие экзогенных опиоидов, но и эндогенных. Наряду с устранением побочных эффектов опиоидов ослабляет также их обезболивающее действие.
Флумазенил	К., М. — 0,1 мг/кг в/в, в/м. Кр. — 0,01–0,1 мг/кг в/в, в/м. Св. — 0,02 мг/кг в/в.	Реверсирует действие бензодиазепинов.	

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K — rat, M — mouse, Kг — rabbit, Sv — pig.

из анестезии или прекращения действия анестетика в случае его передозировки или развития побочных эффектов. Так, для прекращения действия бензодиазепинов применяют флумазенил. Антагонистом альфа-2-агонистов является атипамезол (табл. 2). При передозировке опиоидных анальгетиков, проявляющейся избыточной седацией и угнетением дыхания, применяют налоксон или налтрексон.

Практические рекомендации:

- Разнообразие инъекционных анестетиков разных фармакологических групп дает возможность выбрать препарат, наиболее подходящий для целей конкретного исследования. Однако законодательные ограничения в области оборота наркотических и психотропных препаратов предписывают необходимость получения лицензии на использование многих инъекционных анестетиков, что существенно ограничивает их применение в научных учреждениях.

- Из-за большой вариабельности фармакологических эффектов анестетиков у лабораторных животных разных видов, линий и пород, рекомен-

дуется отработать дозы и режим дозирования анестетика в тестовых экспериментах на особях из популяции, которая включена в основную серию экспериментов.

- Выбор конкретного препарата будет зависеть от вида животного, его клинического состояния, планируемого вмешательства, а также задач и особенностей научного исследования. Поскольку большинство ГАМК_A-агонистов обладают слабыми обезболивающими свойствами, при травматических оперативных вмешательствах нужна дополнительная анальгезия. Кетамин и тилетамин у большинства видов животных вызывают приемлемую интраоперационную анальгезию.

- В трансляционных доклинических исследованиях для анестезии лабораторных животных рекомендуется использовать препараты, также применяемые в клинической анестезиологии у людей: кетамин, диазепам, мидазолам, пропофол, дексмедетомидин.

- Специфические антагонисты инъекционных анестетиков (атипамезол, флумазенил, налок-

сон) позволяют прекратить или уменьшить глубину анестезии в случае передозировки или побочных эффектов соответствующего анестетика.

5. Интраоперационная аналгезия и комбинированная анестезия

Комбинированная (многокомпонентная) анестезия — это последовательное или параллельное применение разных типов анестезирующих средств с целью сделать анестезиологическое пособие более эффективным, контролируемым и безопасным для живого организма. Большинство препаратов для анестезии имеют относительно небольшую терапевтическую широту, использование их комбинаций позволяет снижать дозировки лекарственных средств, тем самым уменьшая побочные эффекты каждого и увеличивая степень интраоперационной аналгезии. Поэтому такой вид анестезии называют также сбалансированным [13].

Комбинированная анестезия может включать в себя базис-наркоз (гипнотик), аналгетик и миорелаксирующий агент. Для этого применяют ингаляционные и инъекционные препараты, а также методы регионарной анестезии.

Миорелаксанты необходимы при травматичных полостных операциях (торакотомия, лапаротомия, нейрохирургические вмешательства на позвоночнике и спинном мозге) и подразумевают обязательное применение ИВЛ, что в определенной степени ограничивает их использование в практике доклинических исследований, особенно у мелких лабораторных животных.

При выборе комбинированной анестезии стоит учитывать вид животного, его размер, наличие специализированной аппаратуры (наркозные аппараты, дозаторы для продленных инфузий) и условия проведения операции (травматичность вмешательства, объем мониторинга). Обеспечение безопасной анестезии во время длительных хирургических вмешательств само по себе является трудной задачей и требует высокой квалификации персонала [2]. Так как дозы препаратов могут значительно снижаться в процессе многокомпонентного анестезиологического пособия, требуется адекватный мониторинг состояния животного и оценка глубины анестезии.

Важнейшим компонентом комбинированной анестезии является аналгезия. Вопрос адекватной интраоперационной аналгезии в практике доклинических и научных исследований стоит особенно остро, когда предполагается выполнение травматичного оперативного вмешательства (лапаротомия, торакотомия, операции на головном и спинном мозге и др.) с последующим послеопе-

рационным наблюдением животного, ввиду снижения у него болевого порога [13].

В клинической и ветеринарной анестезиологии для интраоперационной аналгезии часто используют опиоидные аналгетики с относительно быстрым периодом полувыведения, например, фентанил [3]. Фентанил вводится в/в повторными болюсами, что позволяет поддерживать обезболивание и управлять глубиной анестезии, поскольку опиоидные аналгетики усиливают эффекты ингаляционных и инъекционных анестетиков. Альфентанил и ремифентанил, обладающие еще более коротким периодом полувыведения, к сожалению, не доступны в Российской Федерации. Приемлемой для экспериментальной медицины альтернативой при проведении хирургических вмешательств на лабораторных животных является так называемая упреждающая аналгезия бупренорфином, буторфанолом или другим аналгетиком [13, 37].

При невозможности использования наркотических аналгетиков для упреждающей аналгезии допустимо применять агонисты альфа-2-адренорецепторов и НПВС [38]. В отношении последних есть некоторое противоречие между клинической медициной и ветеринарией. В клинических рекомендациях по послеоперационному обезболиванию у людей парацетамол и НПВС (кеторолак и др.) являются препаратами первой линии для послеоперационного обезбоживания и могут также входить в премедикацию для уменьшения общей дозы применяемых опиоидов [39]. В английском формуляре по применению лекарственных средств у экзотических видов (включая грызунов и кроликов) НПВС не рекомендованы для предоперационного обезбоживания в связи со значительным риском развития побочных эффектов в условиях нарушения кровообращения при анестезии и операции [27]. Тем не менее, они занимают важное место в послеоперационном (но не упреждающем) обезболивании лабораторных животных, а риск побочных эффектов может быть нивелирован благодаря адекватному дозированию препаратов и своевременной коррекции обезвоживания и нарушений кровообращения [2, 13].

Также возможно применение габапентина и амантадина, относящихся к классу антиконвульсантов, для коррекции нейропатической боли у животных. В настоящий момент габапентин более распространен и изучен с точки зрения экспериментальной хирургии на лабораторных животных, нежели амантадин. Использование этих препаратов целесообразно в тех случаях, когда в ходе вмешательства предполагается воздействие на магистральные нервные волокна (например,

латеральная торакотомия со сдавлением межреберных нервов). При других типах вмешательств, например при лапаротомии, этот препарат будет малоэффективен [13]. Также габапентин и его комбинация с тразодоном могут быть использованы для седации и снижения стресса у животных (кролики, грызуны, свиньи) при проведении рутинных процедур, в том числе фиксации, отборе проб крови, постановке внутривенного катетера и других малоинвазивных манипуляциях [40].

Основные препараты, рекомендованные для интраоперационной и упреждающей анальгезии лабораторных животных, приведены в таблице 3.

Послеоперационная анальгезия также является важным компонентом анестезиологического пособия и послеоперационного ухода, но не обсуждается подробно в данной статье.

Применение местных анестетиков как компонента комбинированной анестезии особенно актуально в доклинических исследованиях, ввиду малого влияния терапевтических доз этих препаратов на физиологические параметры организма и особенно ввиду ограниченных возможностей использования опиоидных анальгетиков. Техники регионарной анестезии позволяют уменьшить периоперационную потребность в системных аналь-

Таблица 3. Препараты, применяемые для интраоперационной анальгезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней

(из Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Carbone E, et al. (2012) [50], Mayer J, Mans C (2018) [51], Foley P, et al. (2019) [52], Morrisey J, et al. (2012) [53], Plumb D (2019) [54], Nishiyori M, Ueda H (2008) [55], Tubbs JT, et al. (2011) [56] с изм.)

Table 3. Drugs used for intraoperative analgesia in laboratory rodents, rabbits and pigs

(from Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Hedley J, et al. (2020) [27], Carbone E, et al. (2012) [50], Mayer J, Mans C (2018) [51], Foley P, et al. (2019) [52], Morrisey J, et al. (2012) [53], Plumb D (2019) [54], Nishiyori M, Ueda H (2008) [55], Tubbs JT, et al. (2011) [56] with modifications)

Анальгетик	Дозы (мг/кг, если не указано иное), пути введения	Преимущества	Недостатки
Опиоиды			
Бупренорфин	М. — 0,05–0,1 п/к. К. — 0,05–0,1 п/к, в/м, в/б. Кр. — 0,03–0,06 п/к, в/м. Св. — 0,01 в/в, в/м.	<p>Препарат выбора как для упреждающей интраоперационной анальгезии, так и для послеоперационного обезболивания у грызунов и других видов лабораторных животных.</p> <p>Длительность действия более 6 ч.</p> <p>Используется и в клинической медицине, и в ветеринарии, что повышает трансляционный потенциал доклинического исследования.</p> <p>Как частичный агонист опиоидных рецепторов может устранять побочные эффекты морфина, фентанила и других полных опиоидных агонистов. Однако намеренная комбинация этих препаратов не рекомендована.</p>	<p>Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».</p> <p>Медленное начало действия (15–30 мин.), в связи с чем для интраоперационной анальгезии необходимо применять заранее.</p> <p>В больших дозах может вызывать седацию, нарушение моторики желудка и кишечника.</p> <p>Для свиней миниатюрных пород дозировки могут быть ниже, чем для свиней откормочных пород.</p>

<p>Бупрофанол</p>	<p>М. — 1–5 п/к. К. — 1–2 п/к. Кр. — 0,1–0,5 п/к, в/м. Св. — 0,1–0,2 в/м, в/в.</p>	<p>Как и бупренорфин, рекомендован для интраоперационной и послеоперационной анальгезии большинства лабораторных видов (при легкой и умеренной боли).</p> <p>Быстрое начало действия.</p> <p>Как агонист (каппа) и антагонист (мю) опиоидных рецепторов обычно не вызывает побочные эффекты (угнетение дыхания, брадикардия, тошнота), характерные для полных опиоидных агонистов.</p>	<p>Не доступен для большинства научных учреждений. Для работы необходимо: наличие лицензии на работу с НСПВ; наличие оборудованной комнаты для хранения; допуск; ведение специального журнала учета; соблюдение правил хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».</p> <p>Короткий период действия (от 1 до 4 час.).</p> <p>Подавляет кашлевой рефлекс, что может облегчать состояние животного при кашле, но в то же время способствовать развитию респираторной инфекции.</p>
<p>Трамадол (Трамвет)</p>	<p>М. — 10–40 п/к, в/б. К. — 10–20 п/о, п/к. Кр. — 3–10 п/о, в/в. Св. — 1–4 п/о.</p>	<p>Доступен для многих научных учреждений, ограничения описаны в графе «Недостатки».</p> <p>Как агонист мю-опиоидных рецепторов, оказывает обезболивающее действие с менее выраженными побочными эффектами (седация, угнетение дыхания и моторики ЖКТ), чем у морфина и подобных ему препаратов.</p> <p>Ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС, что также способствует обезболивающему действию при острой и хронической боли.</p> <p>Выпускается в виде таблеток и раствора для парентерального введения.</p> <p>Используется для послеоперационного обезболивания у людей.</p>	<p>Относится к списку сильнодействующих веществ. Необходимо наличие сейфа для хранения и ведение специального журнала учета. Специально оборудованная комната, лицензия на работу с НСПВ и допуск не требуются.</p> <p>Фармакокинетика и фармакодинамика препарата могут существенно различаться у человека и разных видов животных с разной выраженностью обезболивающего действия.</p> <p>Может провоцировать серотониновый синдром и судороги у особей с эпилепсией и при комбинации трамадола с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, фентанилом и бупренорфином.</p>

Нестероидные противовоспалительные препараты			
Карпрофен	М. — 2,5–5 п/к. К. — 5–15 п/к. Кр. — 1,5 п/о, 2–4 п/к, в/в. Св. — 2–3 в/м, в/в.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при болях, связанных с повреждением мягких тканей и опорно- двигательного аппарата.	<p>Общие недостатки для НПВС:</p> <p>Могут снижать скорость клубочковой фильтрации и перфузию почек, вызывать их дисфункцию, особенно при дегидратации, гиповолемии и артериальной гипотензии.</p> <p>Могут вызывать гипокоагуляцию и повышать риск кровотечений.</p> <p>При заболеваниях печени нарушается метаболизм НПВС, что может привести к его накоплению и передозировке при повторных введениях.</p> <p>Нельзя назначать одновременно несколько НПВС в связи с высоким риском осложнений. В идеале, перерыв между прекращением одного НПВС и назначением другого должен быть более недели.</p> <p>Для неселективных НПВС:</p> <p>Наиболее выражены побочные эффекты со стороны ЖКТ, у животных с заболеваниями ЖКТ могут вызывать эрозии и язвы слизистой оболочки, кровотечение, особенно при длительном применении.</p> <p>Для селективных НПВС:</p> <p>Побочные эффекты со стороны ЖКТ менее выражены, однако не исключены.</p> <p>Повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у людей на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2. Значимость этого риска для животных не изучена.</p>
Мелоксикам	М. — 2 п/к, в/б. К. — 1–2 п/к, в/б. Кр. — 0,3–0,6 п/о, п/к. Св. — 0,4 в/м.	Умеренно селективное НПВС, в большей степени ингибирует ЦОГ-2, в связи с чем меньше вероятность побочных эффектов. Используется для лечения острой и хронической соматической боли (скелетно- мышечные повреждения).	
Кетопрофен	К. — 5–10 п/к, в/м, в/б. М. — 1–5 п/к. Кр. — 1–3 в/м, п/к. Св. — 1–3 в/м.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при острой боли, а также при болях, связанных с повреждением мягких тканей и опорно- двигательного аппарата. Применяется для лечения острой и хронической соматической боли (скелетно- мышечные повреждения). Широко применяется у людей как для упреждающей анальгезии (при отсутствии противопоказаний), так и для послеоперационного обезболивания.	
Флуниксин	К. — 1,1–2,5 п/к. М. — 4–11 п/к, в/в. Кр. — 1–2 п/к, в/м. Св. — 1–4 в/м.	Неселективное НПВС, показывает хорошую эффективность при лечении висцеральной боли.	
Целекоксиб	К. — 10–20 п/о.	Селективное НПВС, ингибирует ЦОГ-2, в связи с чем меньше вероятность побочных эффектов.	
Препараты других групп			
Габапентин	М., К. — 10–30 п/о, в/б. Кр. — 25 п/о. Св. — 6 п/о.	Применяется при наличии нейропатического компонента боли, неэффективен при острой ноцицептивной боли. Может использоваться в качестве адъюванта.	Отпускается из аптек строго по рецепту.
Амантадин	М., К., Кр. — 3–5 п/о.	Адьювантный анальгетик, применяемый в комплексной терапии нейропатической боли. Используется в дозах, применяемых у собак, для кроликов и грызунов	Отпускается из аптек строго по рецепту.

Нефопам	К. — 10–20 в/м (суточная дозировка). Св. — 0,3 в/м 3–4 р/сут, возможно медленное внутривенное введение перед началом операционного вмешательства (собственные данные).	Ненаркотический анальгетик центрального действия.	Отпускается из аптек строго по рецепту.
Метамизол натрия (Анальгин)	К., М., Кр. — 15–50 в/м до 4 р/сут. Св. — 25 в/м или в/в до 4 р/сут.	Производное пиразолона.	Может снижать МАК для ингаляционных анестетиков.

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K. — rat, M. — mouse, Kr. — rabbit, Sv. — pig.

Таблица 4. Местные анестетики, применяемые для местной и регионарной анестезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней

(из Fish RE (2008) [1], Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Plumb D (2019) [54], Kang S, et al. (2017) [57], Durst MS, et al. (2021) [58] с изм.)

Table 4. Local anaesthetics used for local and regional anaesthesia in laboratory rodents, rabbits and pigs

(from Fish RE (2008) [1], Flecknell P (2016) [2], Swindle, et al. (2007) [19], Plumb D (2019) [54], Kang S, et al. (2017) [57], Durst MS, et al. (2021) [58] as amended)

Анестетик	Дозы, пути введения, период действия	Преимущества	Недостатки
Лидокаин	М., К., Кр., Св. — 2–4 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая анестезия. Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 7 мг/кг. Обычно применяют 2 % раствор, который при необходимости, особенно при работе с мелкими животными, разводят до 0,25–0,5 %.	Низкая стоимость. Доступен в разных лекарственных формах (растворы, гель, спрей).	Сравнительно короткий период действия (от 40 мин. до 2 ч.).
Новокаин	М., К., Кр., Св. — 2–4 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая анестезия. Обычно применяют 0,5 % раствор. Св. — до 20 мл/голову. Кр. — до 10 мл/голову.	Низкая стоимость.	Устаревший препарат. Очень короткий период действия (до 20 мин.). Эфирный местный анестетик. Выше риск побочных эффектов, чем у амидных местных анестетиков. Новокаиновые блокады обладают противовоспалительным действием, что может повлиять на результаты эксперимента.

Ропивакаин	<p>М., К., Кр., Св. — 1–2 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия.</p> <p>Концентрация не должна превышать 0,5 %. Для мелких животных используют 0,25 % раствор.</p> <p>Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 3 мг/кг.</p> <p>Для спинальной и эпидуральной анестезии доза рассчитывается исходя из необходимой высоты блока.</p>	<p>Длительное действие.</p> <p>В клинической медицине используется как для инфильтрационной анестезии краев послеоперационной раны, так и для регионарной анестезии (блокада нервных стволов, эпидуральная анестезия).</p>	<p>Сравнительно высокая стоимость.</p> <p>При попадании в кровоток может вызвать сердечно-сосудистые осложнения вплоть до остановки сердца.</p> <p>Возможно транзиторное снижение АД, которое будет длиться все время действия анестетика.</p> <p>Период действия 4–6 ч.</p>
Бупивакаин	<p>М., К., Кр., Св. — 1–2 мг/кг, в область вмешательства, инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия.</p> <p>Концентрация препарата — 0,5 %. Для мелких животных используют 0,25 % раствор.</p> <p>Максимальная допустимая доза для мышей и крыс — 3 мг/кг.</p> <p>Для спинальной и эпидуральной анестезии доза рассчитывается исходя из необходимой высоты блока.</p>	<p>Длительное действие</p> <p>Один из наиболее часто используемых местных анестетиков в ветеринарии,</p>	<p>Сравнительно высокая стоимость.</p> <p>При попадании в кровоток может вызвать сердечно-сосудистые осложнения вплоть до остановки сердца.</p> <p>Возможно транзиторное снижение АД, которое будет длиться все время действия анестетика.</p> <p>Период действия 6–8 ч.</p>
Липосомальный бупивакаин	<p>М., К. — 6 мг/кг п/к.</p> <p>Общая доза для крыс и мышей не должна превышать 5,3 мг/кг.</p>	<p>При блокадах действие до 72 ч.</p>	<p>Высокая стоимость.</p> <p>Не лицензирован в России.</p>

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: K. — rat, M. — mouse, Kr. — rabbit, Sv. — pig.

гетиках/анестетиках у людей и животных и улучшить качество восстановления после инвазивных процедур.

Лидокаин, бупивакаин и ропивакаин — самые распространенные местные анестетики, применяемые в клинической медицине и ветеринарии [3]. Они же рекомендованы в качестве компонента комбинированной анестезии у лабораторных животных [1]. Их сравнительный анализ представлен в таблице 4.

Наиболее простой и доступной для применения в практике доклинических исследований является местная аппликационная и инфильтрационная анестезия. При аппликационной анестезии раствор (гель, крем) местного анестетика наносят на поверх-

ность кожи или слизистой оболочки при проведении пункции или других малоинвазивных вмешательств. Инфильтрация линии разреза и орошение раны также являются простыми и экономически эффективными средствами обезболивания при хирургических вмешательствах, не требующими специальных навыков или оборудования. Однако обезболивающее действие лидокаина снижается при его применении в области воспаления, поскольку в кислой среде, типичной для воспаленных тканей на фоне метаболического ацидоза, снижается концентрация активной фракции препарата [20].

Регионарные методы анестезии (блокада периферических нервов и нервных сплетений, нейроаксиальная (эпидуральная и спинальная) анестезия)

чаще применяются у кроликов и более крупных животных.

Важным преимуществом эпидуральной анестезии является возможность проведения продленной эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде с помощью инфузии лидокаина, ропивакаина или бупивакаина через тонкий и гибкий эпидуральный катетер, что, однако, не всегда осуществимо в условиях доклинического исследования, в том числе из-за малых размеров некоторых видов лабораторных животных.

Эпидуральная анестезия описана у морских свинок, кроликов [41], собак, кошек [42], свиней [43], а также у крыс, в том числе с возможной установкой эпидурального катетера для продленной анестезии [44, 45]. Процедура установки такого катетера у мелких животных достаточно инвазивна и сопровождается риском контаминации.

Для проведения спинальной анестезии у крыс можно использовать разовую инъекцию интратекально — в спинномозговое пространство [46–48]. Показано, что у крыс при интратекальном введении 3,5 мг/кг бупивакаина продолжительность спинального блока составляет около 40 минут. Животное предварительно наркотизируют изофлураном, для интратекальной инъекции используют гамильтоновский шприц с иглой 26sG, пункцию производят на уровне L4-L6 [49].

Подходы к нейроаксиальной анестезии лабораторных грызунов требуют значительного навыка и контроля правильности проведения процедуры. На текущий момент эпидуральная и спинальная анестезия крыс и мышей используется в основном как элемент экспериментальной модели, а не как компонент комбинированной анестезии.

Токсические эффекты местных анестетиков при попадании их в системный кровоток проявляются сначала нейротоксичностью (беспокойство или заторможенность, судороги, у людей — тошнота, рвота, парестезии и нарушения зрения), а при увеличении концентрации препарата в крови появляются признаки кардиотоксичности (нарушения ритма сердца и изменения на ЭКГ, артериальная гипотензия и сердечно-сосудистая недостаточность).

В таблице 5 приведены рекомендованные для лабораторных животных рациональные комбинации анестетиков и анальгетиков. Отдельный интерес представляет комбинация ингаляционных и инъекционных анестетиков. В этом случае инъекционные анестетики обычно используются для премедикации и/или вводной анестезии, а ингаляционный агент подается в дыхательные пути животного через конусовидную маску в поддерживающей анестезии концентрации [13, 29, 37, 38].

В ряде случаев ограничением для применения комбинированной анестезии у лабораторных животных может стать труднопредсказуемое влияние используемой комбинации препаратов на результаты исследования, поэтому применяемые в экспериментальной хирургии схемы комбинированной анестезии, особенно для мелких животных, ограничиваются 3–4 препаратами. Также эта проблема может решаться включением в исследование контрольной группы так называемых ложно оперированных (англ. sham-operated) животных, которым проводится такая же анестезия, что и в основной группе животных. Такой подход позволяет выявить биологические эффекты именно моделируемого патологического процесса или тестируемого метода лечения. В трансляционных доклинических исследованиях рекомендуется использовать комбинации препаратов, аналогичные применяемым в клинической медицине у людей, если, конечно, выбранная комбинация является рациональной и сбалансированной для конкретного вида лабораторного животного.

Все местные анестетики могут вызывать снижение артериального давления вне зависимости от пути введения.

Практические рекомендации:

- Комбинированная анестезия позволяет снизить дозы применяемых препаратов и сбалансировать их анестезирующее действие, минимизировать риски развития побочных эффектов.

- Основными компонентами комбинированной анестезии являются ингаляционный или инъекционный анестетик (гипнотик, седативный препарат или их сочетание), местный анестетик и системный анальгетик (опиоидный или другого класса).

- Сочетания кетамина или тилетамина/золазепамы с альфа-2-адреноагонистами (ксилазин, медетомидин, дексмедетомидин) являются примерами сбалансированной анестезии у лабораторных грызунов и большинства других лабораторных животных. При большой травматичности хирургического вмешательства требуется дополнительная анальгезия (опиоиды) для поддержания хирургической стадии и уровня анестезии.

- При проведении средне- и высокотравматичных хирургических вмешательств применение ингаляционных и инъекционных анестетиков с низким обезболивающим потенциалом (изофлуран, севофлуран, пропофол, барбитураты, бензодиазепины) должно сопровождаться интраоперационной анальгезией. В идеале для этих целей подходят опиоидные анальгетики (бупренорфин, буторфанол, морфин), используемые в режиме премедикации или инфузии (фентанил), а также

Таблица 5. Рациональное сочетание препаратов для проведения комбинированной (сбалансированной) анестезии у лабораторных грызунов, кроликов и свиней
(из Flecknell P (2016) [2], Navarro KL, et al. (2021) [13], Swindle, et al. (2007) [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Van Pelt LF (1977) [59], Grint NJ, Murison PJ (2008) [60], Cagle LA, et al. (2017) [61], Vovk AN, et al. (2020) [62], Limprasutr V, et al. (2021) [63] с изм.)

Table 5. Rational combinations of drugs for combined (balanced) anaesthesia in laboratory rodents, rabbits and pigs
(from Flecknell P (2016) [2], Navarro KL, et al. (2021) [13], Swindle, et al. 2007 [19], Gaertner DJ, et al. (2008) [23], Van Pelt LF (1977) [59], Grint NJ, Murison PJ (2008) [60], Cagle LA, et al. (2017) [61], Vovk AN, et al. (2020) [62], Limprasutr V, et al. (2021) [63] as amended)

Комбинация препаратов	Дозы, пути введения
Кетамин + ксилазин	М.: Кетамин 75–150 мг/кг + Ксилазин 16–20 мг/кг в/м, в/б. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м, в/б. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20 мг/кг + Ксилазин 2 мг/кг в/м, в/в.
Кетамин + медетомидин	М.: Кетамин 50–75 мг/кг + Медетомидин 0,5–1,0 мг/кг в/б. К.: Кетамин 60–90 мг/кг + Медетомидин 0,5–1,0 мг/кг в/б. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Медетомидин 0,2–0,25 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20–27 мг/кг + Медетомидин 0,1–0,2 мг/кг в/м, в/в или Кетамин 5 мг/кг/ч + Медетомидин 10 мкг/кг/ч ИПС.
Кетамин+ дексмедетомидин	М.: Кетамин 75–150 мг/кг + Дексмедетомидин 0,5–1 мг/кг в/б, п/к. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Дексмедетомидин 0,5–0,75 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Кетамин 35–50 мг/кг + Дексмедетомидин 0,05–0,25 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 10 мг/кг + Дексмедетомидин 0,2 мг/кг в/м, в/в.
Кетамин + мидазолам	М.: Кетамин 75–100 мг/кг + Мидазолам 4–5 мг/кг в/б, п/к. К.: Кетамин 75–90 мг/кг + Мидазолам 4–5 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Кетамин 15–25 + Мидазолам 3 мг/кг в/м. Св.: Кетамин 20–27 мг/кг + Мидазолам 0,6 мг/кг в/м, в/в или Кетамин 8–33 мг/кг/ч + Мидазолам 0,5–1,5 мг/кг/ч ИПС.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + ксилазин	М.: Золетил 20–40 мг/кг + Ксилазин 5–10 мг/кг в/м, в/б. К.: Золетил 20–40 мг/кг + Ксилазин 10–20 мг/кг в/м, в/б, возможна премедикация атропином 0,04–0,05 мг/кг. Св.: Золетил 4,4 мг/кг + Ксилазин 2,2 мг/кг в/м, в/в.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + медетомидин	М., К.: Золетил 20–40 мг/кг + Медетомидин 0,3–0,5 мг/кг в/б, п/к. Кр.: Золетил 3–4 мг/кг + Медетомидин 10 мг/кг в/м. Св.: Золетил 5 мг/кг + Медетомидин 0,1 мг/кг в/м.
Тилетамин/золазепам (Золетил) + дексмедетомидин	М., К.: Золетил 20–40 мг/кг + Дексмедетомидин 0,2–0,25 мг/кг в/м, в/б, п/к. Кр.: Золетил 3–4 мг/кг + Дексмедетомидин 5 мг/кг в/м. Св.: Золетил 5 мг/кг + Медетомидин 0,025 мг/кг в/м.
Ксилазин + пропофол	К., Кр.: Ксилазин 20 мг/кг + Пропофол 4–20 мг/кг в/в (медленно, до достижения эффекта).
Изофлуран + тилетамин/золазепам (Золетил)	Св.: Изофлуран МАК 0,9–1,4 + Золетил ИПС 0,1–1,0 мг/кг/ч (собственные данные).
Пропофол + тилетамин/золазепам (Золетил)	Св.: Пропофол 5–15 мг/кг/ч + Золетил ИПС 0,1–1,0 мг/кг/ч в/в (собственные данные).

Примечание: К. — крыса, М. — мышь, Кр. — кролик, Св. — свинья.

Notes: К. — rat, М. — mouse, Кр. — rabbit, Sv. — pig.

регионарная/местная анестезия с адекватной послеоперационной аналгезией НПВС, парацетамол или другими доступными аналгетиками.

6. Препараты, не рекомендованные для анестезии лабораторных животных или требующие специального рассмотрения при принятии решения об их использовании в доклинических исследованиях

В данном разделе рассмотрены препараты, которые ранее широко применялись для анестезии лабораторных или домашних животных, но в настоящее время уже устарели и не используются в клинической ветеринарии. К некоторым из них (диэтиловый эфир, хлоралгидрат) все еще прибегают при анестезии лабораторных животных в доклинических исследованиях в Российской Федерации (обычно в связи отсутствием доступа к более приемлемым альтернативным препаратам).

Диэтиловый эфир на протяжении нескольких десятилетий был основным анестетиком при оперативных вмешательствах как у людей, так и у животных. Благодаря относительно высоким значениям МАК, коэффициента распределения кровь/газ и широкому терапевтическому диапазону риск развития передозировки анестетика во время эфирного наркоза небольшой по сравнению со многими другими ингаляционными анестетиками (метоксифлуран, галотан, изофлуран) [2, 9]. Другой причиной популярности диэтилового эфира в анестезиологической практике была относительная простота проведения наркоза: применялись испарители простой конструкции с возможностью проведения наркоза открытым капельным способом (маска, покрытая марлей, на которую с определенной скоростью подавался эфир). У мелких лабораторных животных аналогичный метод (емкость с салфеткой, смоченной анестетиком) применялся для краткосрочной анестезии и проведения небольших хирургических вмешательств. Однако ряд недостатков эфирного наркоза существенно ограничивают его применение в клинической практике и доклинических исследованиях. Главным из них является взрыво- и пожароопасность, в частности, при использовании в концентрациях, применяемых для анестезии большинства видов животных (2–4 об%). Длительные индукция анестезии и выход из нее в сочетании с раздражающим действием эфира на слизистые оболочки дыхательных путей вызывают дистресс и беспокойство у животного. Повышенная секреция слюны и мокроты может не только спровоцировать дыхательную недостаточность во время анестезии, но и способствовать обостре-

нию хронического легочного заболевания в послеоперационном периоде. Все это в сочетании с рядом физиологических эффектов эфирного наркоза (увеличение концентрации катехоламинов в крови, гипергликемия, индукция ферментных систем печени) делает его малоприменимым для анестезии лабораторных животных в большинстве доклинических исследований [2, 12].

Использование хлоралгидрата для анестезии крыс и мышей является одним из наиболее дискуссионных вопросов. Анализ статей по ключевому слову «хлоралгидрат» выявил более 18 тыс. упоминаний в статьях за 5-летний период в Google Scholar, что свидетельствует о достаточно широкой практике применения данного препарата. Однако есть много данных, демонстрирующих недостатки хлоралгидрата и необходимость выбора других препаратов для анестезии мелких лабораторных животных [2, 10, 64]. Внутривентриальное введение хлоралгидрата в высоких концентрациях (более 6 %) может вызывать паралитическую кишечную непроходимость и перитонит. Предполагается, что у крыс и мышей он индуцирует седацию и легкую анестезию. Литературный обзор показывает, что анестезии хлоралгидратом должна предшествовать премедикация барбитуратами, опиоидами, агонистами альфа-2-адренорецепторов или фенотиазиновыми транквилизаторами. Поэтому хлоралгидрат следует использовать только в качестве седативного или снотворного средства, а не в качестве единственного анестетика [65]. Не следует также использовать этот препарат внутривентриально в хронических экспериментах с выживанием животных после перенесенной операции. Хлоралгидрат традиционно применяют для обеспечения анестезии в дозе 300–400 мг/кг (у крыс и мышей), в случаях, когда желательно избежать использования агентов с известным взаимодействием с рецепторами, например, для изучения нейро- или кардиопротекции [66]. Однако последние исследования показывают, что хлоралгидрат также может обладать органопротективными эффектами, но, вероятно, в меньшей степени, чем ингаляционные анестетики (изофлуран, севофлуран) [67]. Таким образом, хлоралгидрат не является препаратом первой линии для анестезии животных, и его выбор должен быть строго обоснован задачами исследования. Концентрация хлоралгидрата не должна превышать 4–6 % во избежание побочных эффектов при внутривентриальном введении. При необходимости применения хлоралгидрата крайне желательно использование мультимодальных схем, включающих аналгетики и/или местную анестезию.

Еще одним устаревшим, но изредка применяемым в доклинических исследованиях инъекционным анестетиком является трибромэтанол. Он, как и хлоралгидрат, относится к группе ГАМК_A-агонистов, однако, в отличие от последнего взаимодействует также и с другими рецепторами в ЦНС (глициновыми, допаминовыми, серотониновыми и др.), что делает его малопригодным для применения в экспериментальной неврологии [10]. Другими недостатками трибромэтанола являются: местнораздражающее действие на ткани, вследствие чего при внутривенном введении могут развиваться перитонит и очаги воспаления в мягких тканях; узкий терапевтический диапазон (разница между анестезирующей и летальной дозой); большая вариабельность в показателях глубины и длительности анестезии у грызунов (при применении одной и той же дозы), что затрудняет стандартизацию анестезии в доклинических исследованиях; плохо изученная фармакокинетика [10]. По этим причинам трибромэтанол не рекомендован в качестве анестетика в хронических экспериментах, но, ввиду возможности достижения хирургического уровня анестезии и относительно не выраженного угнетения кровообращения, может использоваться у грызунов в острых экспериментах (без выхода животного из наркоза) [13].

Практические рекомендации:

- Диэтиловый эфир, хлоралгидрат и трибромэтанол являются устаревшими препаратами и не рекомендованы для анестезии лабораторных животных, особенно в хронических экспериментах, предполагающих выход животного из анестезии.
- В отдельных случаях допустимо использование этих препаратов в острых экспериментах на грызунах при отсутствии более приемлемых альтернатив или в случаях, когда такой выбор препаратов обусловлен спецификой эксперимента.
- Применение диэтилового эфира, хлоралгидрата и трибромэтанола (а также других устаревших и нерегламентированных препаратов) для анестезии лабораторных животных требует веского обоснования и обязательного согласования с локальным этическим комитетом.

Заключение

Эксперименты на лабораторных животных, несмотря на развитие ряда альтернативных моделей, остаются одним из основных методических подходов в биомедицинских исследованиях. Анестезия является важным фактором, определяющим благополучие лабораторного животного и качество получаемых результатов, в связи с чем этому аспекту нужно уделять должное внимание при пла-

нировании и проведении исследования. В зависимости от пути введения различают ингаляционные и неингаляционные (инъекционные) анестетики. Большинство анестетиков оказывают угнетающее действие на дыхание и кровообращение, что подчеркивает важность их регулярной оценки в процессе анестезии. Важным преимуществом ингаляционной анестезии для экспериментальной медицины является ее хорошая управляемость и относительная метаболическая инертность современных препаратов (изофлуран, севофлуран). В то же время данный вид анестезии требует специального оборудования и навыков его использования у исследователя. Инъекционные анестетики представлены широким спектром препаратов разного химического строения, доступ к которым, к сожалению, часто ограничен у отечественных исследователей. Информация по фармакологии анестетиков и практические рекомендации, приведенные в данном обзоре, призваны помочь исследователю выбрать наиболее подходящий для задач конкретного исследования метод анестезии и подобрать наиболее рациональные комбинации препаратов, например, при проведении больших хирургических вмешательств. Как с организационно-методических, так и с биоэтических позиций при экспериментальных исследованиях на лабораторных животных требуется участие (или как минимум консультация) ветеринарного врача, имеющего в том числе специальные знания и навыки в области анестезии животных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 2nd ed. CA: Academic Press; 2008: 656.
2. Flecknell P. Laboratory Animal Anaesthesia, 4th ed. Academic Press; 2016: 300.
3. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013.
4. Karkischenko NN, Grachev SV. (red) Guidance on Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research. М.: Профи'. 2010. In Russian [Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. (ред.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль – 2С. 2010: 358].
5. Smith AJ. Guidelines for planning and conducting high-quality research and testing on animals. Lab Anim Res. 2020; 36:21. DOI: 10.1186/s42826-020-00054-0.

6. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
7. Uhlig C, Krause H, Koch T, et al. Anesthesia and Monitoring in Small Laboratory Mammals Used in Anesthesiology, Respiratory and Critical Care Research: A Systematic Review on the Current Reporting in Top-10 Impact Factor Ranked Journals. *PLoS One.* 2015; 25;10:8: e0134205. DOI: 10.1371/journal.pone.0134205.
8. Fergusson DA, Avey MT, Barron CC, et al. Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Reporting preclinical anesthesia study (REPEAT): Evaluating the quality of reporting in the preclinical anesthesiology literature. *PLoS One.* 2019; 14:5: e0215221. DOI: 10.1371/journal.pone.0215221.
9. Bunyatyan AA, Ryabov GA, Manevich AZ. *Anesthesiology and Reanimatology.* М.: Meditsina. 1984. In Russian [Бунятян А.А., Рябов Г.А., Маневич А.З. Анестезиология и реаниматология. М.: Медицина. 1984].
10. Meyer RE, Fish RE. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 27–82. DOI: 10.1016/B978-012373898-1.50006-1.
11. Davies NJH, Cashman JN. (eds.) *Lee's Synopsis of Anaesthesia*, 13th ed. Elsevier Health Sciences. 2005: 948. DOI: 10.1016/j.cacc.2006.02.006.
12. Brunson DB. Pharmacology of Inhalation Anesthetics. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 83–95.
13. Navarro KL, Huss M, Smith JC, et al. Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR J.* 2021; 62:1–2; 238–273. DOI: 10.1093/ilar/ilab016.
14. Bigiarelli K, Schepers LE, Soepriatna AH, et al. Use of an Integrated Low-Flow Anesthetic Vaporizer, Ventilator, and Physiological Monitoring System for Rodents. *J Vis Exp.* 2020; 161: 10.3791/61311. DOI: 10.3791/61311.
15. Ambrisko TD, Klide AM. Evaluation of isoflurane and sevoflurane vaporizers over a wide range of oxygen flow rates. *Am J Vet Res.* 2006; 67:6; 936–940. DOI: 10.2460/ajvr.67.6.936.
16. Adelsperger AR, Bigiarelli-Nogas KJ, Toore I, et al. Use of a Low-flow Digital Anesthesia System for Mice and Rats. *J Vis Exp.* 2016; 7:115; 54436. DOI: 10.3791/54436.
17. Damen FW, Adelsperger AR, Wilson KE, et al. Comparison of traditional and integrated digital anesthetic vaporizers. *JAALAS.* 2015; 54:6; 756–762.
18. Lapin KN, Ryzhkov IA, Maltseva VA, et al. Catheterization of vessels of small laboratory animals during biomedical research: technological aspects of the method (overview). *Siberian Medicine Bulletin.* 2021; 20:3; 168–181. In Russian [Лاپин К.Н., Рыжков И.А., Мальцева В.А. и др. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор). *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20:3; 168–181]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181.
19. Swindle M. Second edition: *Swine in the laboratory: Surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques*, 2007. DOI: 10.1201/9781420009156.
20. McCormick B. (ed.) *Basic course of anesthesiologist: textbook, electronic version/translation from English ed.* E. V. Nedashkovsky, V. V. Kuzkov. Arkhangel'sk: Northern State Medical University. 2010: 238. In Russian [МакКормик Б. (ред.) Базовый курс анестезиолога: учебное пособие, электронный вариант. Перевод с англ. под ред. Э. В. Недашковского, В. В. Кузькова. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. 2010: 238].
21. Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J. Desflurane Inhibits Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Isolated Rabbit Lungs. *Anesthesiology.* 1995; 83; 552–556. DOI: 10.1097/00000542-199509000-00014.
22. Hedenqvist P, Roughan JV, Antunes L, et al. Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab Anim.* 2001; 35:2; 172–9. DOI: 10.1258/0023677011911561.
23. Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, et al. *Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents.* In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. CA: Academic Press. 2008: 239–297.
24. Royse CF, Liew DFL, Wright CE, et al. Persistent Depression of Contractility and Vasodilation with Propofol but Not with Sevoflurane or Desflurane in Rabbits. *Anesthesiology.* 2008; 108:1; 87–93. DOI: 10.1097/01.anes.0000296077.32685.26.
25. Kilicaslan A, Belviranlı M, Okudan N, et al. Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013; 27:6; 641–9. DOI: 10.1111/fcp.12027.
26. Niikura R, Miyazaki T, Takase K, et al. Assessments of prolonged effects of desflurane and sevoflurane on motor learning deficits in aged AppNL-G-F/NL-G-F mice. *Mol Brain.* 2022; 7; 15:1; 32. DOI: 10.1186/s13041-022-00910-1.
27. Hedley J. (ed.) *BSAVA Small Animal Formulary 10th ed. Part B: Exotic Pets.* British small animal veterinary association; 2020: 348.
28. Protsak ES, Borshchev YuYu, Galagudza MM. The role of estimating basic hemodynamic parameters in modern experimental practice. Regional circulation and microcirculation. 2023; 22:1; 103–109. In Russian [Процак

- Е.С., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023; 22:1; 103–109]. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.
29. Wenger S. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2012; 21:1; 7–16. DOI: 10.1053/j.jepm.2011.11.010.
30. Mikołajczyk A. Safe and effective anaesthesiological protocols in domestic pig. *Ann. Warsav Univ. Life Sci. – SGGW, Anim. Sci.* 2016; 55:2; 219–227.
31. Tendillo FJ, Mascias A, Santos M, et al. Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine, and the antagonist atipamezole in isoflurane-anesthetized swine. *Lab Anim Sci*. 1996; 46:2; 215–9.
32. Turner PV, Albassam MA. Susceptibility of rats to corneal lesions after injectable anesthesia. *Comp Med*. 2005; 55:2; 175–82.
33. Doerning BJ, Brammer DW, Chrisp CE, et al. Nephrotoxicity of tiletamine in New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci*. 1992; 42:3; 267–9.
34. Hull RM. Guideline Limit Volumes for Dosing Animals in The Preclinical Stage Of Safety Evaluation. *Human & Experimental Toxicology*. 1995; 14:3; 305–307. DOI: 10.1177/096032719501400312.
35. Diehl KH, Hull R, Morton D, et al. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood Including Routes and Volumes. *Journal of Applied Toxicology*. 2001; 21:1; 15–23. DOI: 10.1002/jat.727.
36. Morton DB, Jenning M, Buckwell A, et al. Refining Procedures for the Administration of Substances. Report of the BVA/WF/FRAME/RSPCA/UFPAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals*. 2001; 35:1; 1–41. DOI: 10.1258/0023677011911345.
37. Ahmadi-Noorbakhsh S, Farajli Abbasi M, Ghasemi M, et al. Anesthesia and analgesia for common research models of adult mice. *Lab Anim Res*. 2022; 13:38:1; 40. DOI: 10.1186/s42826-022-00150-3.
38. Corletto F. Multimodal and balanced analgesia. *Vet Res Commun*. 2007; 1; 59–63. DOI: 10.1007/s11259-007-0085-5.
39. Ovechkin AM, Bayalieva AZ, Yezhevskaya AA, et al. Postoperative pain relief. Clinical guidelines. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*. 2019; 4; 9–33. In Russian [Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежовская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2019; 4; 9–33]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
40. Burton M, Conway R, Mishkin N, et al. Pharmacokinetics of gabapentin after single, oral administration in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2023; 45:5; 1–5. DOI: 10.1053/J.JEPM.2023.02.001.
41. d'Ovidio D, Adami C. Locoregional Anesthesia in Exotic Pets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2019; 22:2; 301–314. DOI: 10.1016/j.cvex.2019.01.007.
42. Lerche P, Aarnes T, Covey-Crump G, et al. Handbook of Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia Techniques. 2016. DOI:10.1002/9781119159490.
43. Skarda RT. Local and regional anesthesia in ruminants and swine. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1996; 12:3; 579–626. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30390-x.
44. Ouchi K, Sekine J, Koga Y, et al. Establishment of an animal model of sedation using epidural anesthesia that uses the tail-flick test for evaluating local anesthetic effects in rats. *Exp Anim*. 2013; 62:2; 137–44. DOI: 10.1538/expanim.62.137.
45. Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, et al. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology*. 2003; 99:3; 685–92. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00025.
46. Rahman MM, Lee JY, Kim YH, et al. Epidural and Intrathecal Drug Delivery in Rats and Mice for Experimental Research: Fundamental Concepts, Techniques, Precaution, and Application. *Biomedicines* 2023; 10:11:5; 1413. DOI: 10.3390/biomedicines11051413.
47. Kim NH, Lee SH, Lee SJ. Percutaneous transforaminal epidural injection method in an experimental rat: minimally invasive drug delivery method to spinal epidural space. *Ann Rehabil Med*. 2012; 36:5; 640–647. DOI: 10.5535/arm.2012.36.5.640.
48. Yashpal K, Katz J, Coderre TJ. Effects of Preemptive or Postinjury Intrathecal Local Anesthesia on Persistent Nociceptive Responses in Rats: Confounding Influences of Peripheral Inflammation and the General Anesthetic Regimen. *Anesthesiology*. 1996; 84:5; 1119–1128. DOI: 10.1097/00000542-199605000-00014.
49. Yahalom B, Athiraman U, Soriano SG, et al. Spinal anesthesia in infant rats: development of a model and assessment of neurologic outcomes. *Anesthesiology*. 2011; 114:6; 1325–35. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821b5729.
50. Carbone E, Lindstrom K, Diep S, et al. Duration of action of sustained-release buprenorphine in 2 strains of mice. *JALAAS*. 2012; 51:6; 815–819.
51. Mayer J, Mans C. Rodents. In: Carpenter J, Marion C, eds. *Exotic Animal Formulary*. 5th ed. St. Louis, MO: Elsevier. 2018; 459–493.
52. Foley P, Kendall L, Turner P. Clinical management of pain in rodents. *Comp Med*. 2019; 69:6; 468–489. DOI: 10.30802/AALAS-CM-19-000048.
53. Morrisey J, Carpenter J. Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. 3rd ed. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2012.
54. Plumb D. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Blackwell Pub: Electronic-App; 2019.

55. Nishiyori M, Ueda H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*. 2008; 6:4; 52. DOI: 10.1186/1744-8069-4-52.

56. Tubbs JT, Kissling GE, Travlos GS, et al. Effects of buprenorphine, meloxicam, and flunixin meglumine as postoperative analgesia in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011; 50:2; 185–91.

57. Kang SC, Jampachaisri K, Seymour TL, et al. Use of liposomal bupivacaine for postoperative analgesia in an incisional pain model in rats (*Rattus norvegicus*). *JALAAS*. 2017; 56:1; 63–68.

58. Durst MS, Arras M, Palme R, et al. Lidocaine and bupivacaine as part of multimodal pain management in a C57BL/6J laparotomy mouse model. *Sci Rep*. 2021; 25:11:1; 10918. DOI: 10.1038/s41598-021-90331-2.

59. Van Pelt LF. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *J Am Vet Med Assoc*. 1977; 1:171:9; 842–4.

60. Grint NJ, Murison PJ. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35:2; 113–21. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2007.00362.x.

61. Cagle LA, Franzi LM, Epstein SE, et al. Injectable Anesthesia for Mice: Combined Effects of Dexmedetomidine, Tiletamine-Zolazepam, and Butorphanol. *Anesthesiol Res Pract*. 2017; 2017:9161040. DOI: 10.1155/2017/9161040.

62. Vovk AN, Karantysh G, Kosenko PO, et al. Principles of therapy and care of laboratory animals after chronic administration into Xylazine-ZoletylB® Anesthesia. *International Journal of Veterinary Science and Research*. 2020; 114–117. DOI: 10.17352/ijvsr.000062.

63. Limprasutr V, Sharp P, Jampachaisri K, et al. Tiletamine/zolazepam and dexmedetomidine with tramadol provide effective general anesthesia in rats. *Animal Model Exp Med*. 2021; 2:4:1; 40–46. DOI: 10.1002/ame2.12143.

64. Baxter MG, Murphy KL, Taylor PM, et al. Chloral hydrate is not acceptable for anesthesia or euthanasia of small animals. *Anesthesiology*. 2009; 111:1; 209. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a8617e.

65. Silverman J, Muir WW. 3rd. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci*. 1993; 43:3; 210–6.

66. Bilan DS, Kelmanson IV, Belousov VV. Influence of the type of anesthesia and the conditions of brain tissue dyeing with 2.3 dye, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) on the assessment of ischemic brain damage in rats in the early stages of pathogenesis. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017; 6; 67–74. In Russian [Билан Д.С., Кельмансон И.В., Белоусов В.В. Влияние типа анестезии и условий прокрашивания тканей мозга красителем 2,3,5-трифенилтетразолием хлористым (ТТХ) на оценку ишемического повреждения мозга крыс на ранних

стадиях патогенеза. *Вестник РГМУ*. 2017; 6; 67–74]. DOI: 10.24075/vrgmu.2017-06-11.

67. Silachev DN, Usatikova EA, Pevzner IB, et al. Effect of Anesthetics on Efficiency of Remote Ischemic Preconditioning. *Biochemistry (Mosc)*. 2017; 82:9; 1006–1016. DOI: 10.1134/S0006297917090036.

Информация об авторах:

Рыжков Иван Александрович, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальных исследований НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии;

Васютина Марина Львовна, главный ветеринарный врач ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; продукт-менеджер ООО «Фармбиолайн»;

Долгих Владимир Терентьевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; заведующий кафедрой общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии;

Каземирчук Марина Сергеевна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники доктора Сотникова;

Кузовлев Артем Николаевич, д.м.н., заместитель директора — руководитель НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии; вице-президент Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР);

Мурашова Лада Александровна, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Балабанова Ксения Михайловна, лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Силачев Денис Николаевич, д.б.н., заведующий лабораторией биохимии двигательных систем НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова;

Соловьева Варвара Владимировна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники «Биоконтроль»; младший научный сотрудник Научного центра зоологии и гидроэкологии Национальной академии наук Республики Армении;

Седько Вера Александровна, ветеринарный врач Ветеринарной клиники доктора Сотникова;

Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный ветеринарный врач Ветеринарной клиники «Биоконтроль».

Authors information:

Ivan A. Ryzhkov, PhD, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow); Head of the Laboratory of Experimental Research of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology;

Marina L. Vasyutina, chief veterinarian, Almazov National Medical Research Centre; product-manager, Farmbioline;

Vladimir T. Dolgikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow); Chief Scientist in the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Head of the Department of General Pathology of the Institute of Higher and Additional Professional Education of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology;

Marina S. Kazemirchuk, DVM, Dr Sotnikov veterinary clinic;

Artem N. Kuzovlev, Doctor of Medical Sciences, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow; Deputy Director — Head of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Institute of Higher and Additional Professional Education of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Vice-President of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists;

Lada A. Murashova, assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Kseniia M. Balabanova, assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Denis N. Silachev, A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology of the M. V. Lomonosov Moscow State University (Moscow); Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Biochemistry of Propulsion Systems of the A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology;

Varvara V. Solovyova, DVM, “Biocontrol” veterinary clinic; assistant researcher, Scientific Center of Zoology and Hydroecology NAS RA;

Vera A. Sedko, DVM, Dr Sotnikov veterinary clinic;

Evgeny A. Korniyushenkov, PhD, DVM, chief veterinarian, “Biocontrol” veterinary clinic.