

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ В ОБЛАСТИ АНЕСТЕЗИИ МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

С. В. Гурова[✉], М. В. Миндарь, Д. В. Ходакова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gurova.sophie@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Эксперименты с использованием лабораторных животных необходимы для лучшего понимания течения той или иной патологии, изучения механизмов ее развития и разработки новых терапевтических стратегий. Значительная часть экспериментальных исследований требует выполнения процедуры анестезии. В связи с этим выбор оптимального протокола по анестезии является важным пунктом исследований, так как недостаточная глубина наркоза и влияние нежелательных факторов на организм объекта могут привести к летальному исходу.

Для нас представляло интерес выяснить, что поменялось в области анестезии лабораторных животных за последнее время, какие препараты актуальны на данный момент и в чем причина их популярности.

Анестезия мышей является сложной задачей по нескольким причинам: размер животного, скорость метаболизма и высокий риск гипотермии и гипогликемии. Кроме того, анестетики действуют на физиологические параметры, что еще больше влияет на результаты экспериментов. На данный момент существует большой перечень препаратов, применяемых на лабораторных животных. Поскольку они подразделяются на группы в зависимости от путей введения, из ряда статей мы отобрали следующие препараты: инъекционные – «Медетомидин», «Дексмедетомидин», «Золетил-100», «Кетамин», «Ксила», «Пропофол» и ингаляционные – «Изофлуран», «Севофлуран». Изучили и описали преимущества и недостатки препаратов и их сочетаний.

Согласно анализу литературных источников, инъекционная анестезия считается основным методом наркоза для экспериментальных животных и сравнительно хорошо переносится животными, так же не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, дополнительной квалификации сотрудников, на ряд препаратов существуют антагонисты, имеет доступную стоимость.

При длительных сложных манипуляциях/операциях в большинстве литературы использовали ингаляционный наркоз, так как он более управляем, агенты требуют минимального метаболизма, в ряде случаев не требуют дополнительной седации.

Ключевые слова:

анестезия, анальгезия, ингаляционный наркоз, инъекционный наркоз, лабораторные животные, антагонист, седация

Для корреспонденции:

Гурова Софья Валерьевна – лаборант-исследователь испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Гурова С. В., Миндарь М. В., Ходакова Д. В. Современные аспекты в области анестезии мелких лабораторных животных. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 55-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-7>

Статья поступила в редакцию 08.04.2022; одобрена после рецензирования 03.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

MODERN ASPECTS IN ANESTHESIA OF SMALL LABORATORY ANIMALS

S. V. Gurova[✉], M. V. Mindar, D. V. Khodakova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ gurova.sophie@gmail.com

ABSTRACT

Experiments with small laboratory animals are required for better understanding of a disease flow, for studying the mechanisms of its development and for the development of new therapeutic strategies. A significant part of experimental studies involve anesthesia. In this regard, the choice of the optimal anesthesia protocol is an important point of research, since an inadequate depth of anesthesia or the influence of undesirable factors can lead to death; the type, duration, and goals of the procedure should be also taken into account.

We have aimed to find out what has changed in anesthesia of laboratory animals lately, which drugs are currently relevant and what is the reason for their popularity.

Anesthesia of mice is challenging for several reasons: animal size, metabolic rate, and high risk of hypothermia and hypoglycemia. In addition, anesthetics affect physiological parameters and therefore even more affect the results of experiments. At the moment, there is a large list of drugs used in laboratory animals. Since they are divided into groups depending on the routes of administration, we selected the following drugs from a number of articles: injectable anesthetics (medetomidine, dexmedetomidine, zoletil-100, ketamine, xyla, propofol) and inhalation anesthetics (isoflurane, sevoflurane). Advantages and disadvantages of the drugs and their combinations were studied and described.

An analysis of the literature showed that injection anesthesia is considered the main method of anesthesia for experimental animals and is relatively well tolerated by animals; it also does not require additional bulky equipment and additional staff qualifications, there are antagonists for a number of drugs, and is also affordable.

In the majority of studies inhalation anesthesia was used in long-term complex manipulations/operations, since it is more manageable, agents require minimal metabolism, and in some cases do not require additional sedation.

Keywords:

anesthesia, analgesia, inhalation anesthesia, injection anesthesia, laboratory animals, antagonist, sedation

For correspondence:

Sofya V. Gurova – laboratory research assistant at the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gurova S. V., Mindar M. V., Khodakova D. V. Modern aspects in anesthesia of small laboratory animals. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 55-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-7>

The article was submitted 08.04.2022; approved after reviewing 03.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Значимым аспектом для понимания закономерностей развития заболеваний и разработки новых противоопухолевых препаратов являются исследования, выполненные на лабораторных животных [1]. Целью научного направления по созданию эффективных моделей опухолей является максимально полное воспроизведение в организме экспериментальных животных человеческого онкогенеза и связанных с ним системных изменений, что подводит исследователей к более глубокому изучению анестезиологии [2].

В настоящее время, на практике широко используют различные варианты протоколов по анестезии, классифицирующиеся в зависимости от задач и вида используемых лабораторных животных: белые мыши, белые крысы, различные виды хомяков, морские свинки, кролики и т.д. [3]. Одним из наиболее часто используемых видов экспериментальных животных являются мыши [3; 4].

Предоставление анестезии и обезболивания для данных животных является важной практикой в лабораторных условиях, что необходимо для выполнения инвазивных процедур, достижения длительной неподвижности, для чувствительных методов визуализации и облегчения боли [4; 5]. Таким образом, безопасное и эффективное применение анестезии является важным аспектом усовершенствования экспериментальных методов, принимая во внимание специфическое влияние выбранных агентов на физиологические параметры, которые имеют отношение к результатам исследования. По этим причинам выбор подходящей анестезиологической процедуры является важным фактором в экспериментальных исследованиях и должен соответствовать типу и продолжительности процедуры, а также их цели [3].

Лабораторные мыши обладают специфическими физиологическими и анатомическими особенностями, влияющими на действие седативных препаратов. Из-за их небольшого размера и метаболизма выведение препаратов из организма происходит очень быстро. Данные особенности вносят свои нюансы в процедуру введения в наркоз [6].

Также при выборе анестезии нужно учитывать следующие факторы: вес и возраст животного, модель заболевания, которое исследуют и тип процедуры [7].

На данный момент существует большой пере-

чень анестетиков, применяемых на лабораторных животных. Их группируют в зависимости от путей введения: ингаляционный – основан на введении в организм препаратов в виде пара или газа через дыхательные пути («Изофлуран», «Севофлуран» и т.д) и неингаляционный – основан на введении анестетиков парентерально («Пропофол», «Ксила», «Медетомидин», «Золетил» и т.д) [8; 9].

Представляло интерес выяснить, что поменялось в области анестезии лабораторных животных, в частности мышей, какие препараты актуальны на данный момент и какова причина их частого использования.

В связи с этим **цель нашего обзора** – проанализировать и систематизировать данные полученные из научных статей по анестетикам.

Методы поиска литературы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed, по ключевым словам «anesthesia, laboratory, mice, inhalation, injection» и e-Library: «анестезия, лабораторные мыши, эксперимент». За 10 лет по поисковым запросам в базе PubMed, по ключевым словам, найдено 4180 результатов, в e-Library – 2812 статей.

Критериями исключения были:

1. исследования, в которых отсутствовало наименование анестетика;
2. исследования, в которых лабораторными животными были не мыши;
3. исследования, в которых не описывалось состояние животных при введении анестетиков, и отсутствовали данные по состоянию животных после проведения манипуляций под воздействием анестетиков;
4. исследования, для которых в открытом доступе было только резюме;
5. статьи, доступ к которым возможен только на платной основе;
6. исследования, в которых не описывали побочные действия на организм животного.

В результате проделанной работы нами было отобрано 106 статей по ингаляционному и 251 по инъекционному наркозу у лабораторных мышей. Из их подробно были проанализированы 46 публикаций.

Анализ результатов исследования

Мыши являются одним из наиболее широко используемых видов экспериментальных животных. На этих грызунах выполняется множество манипу-

ляций, которые требуют либо легкого седативного эффекта, либо глубокого наркоза [10]. В изученных нами публикациях последних лет, указан метод «сбалансированной анестезии», представляющий собой введение смеси седативных средств, анальгетиков и анестетиков для создания качественной анестезии. Так же это позволяет использовать более низкие дозы, чем, если бы каждый компонент использовался в монорежиме [7; 11]. Эта практика имеет преимущество синергии и позволяет избежать нежелательных эффектов, наблюдаемых при использовании повышенных доз отдельных компонентов [11]. В зависимости от путей введения, анестетики можно разделить на ингаляционные – основанные на введение в организм препаратов в виде пара или газа через дыхательные пути («Изофлуран», «Севофлуран» и т.д.) – и неингаляционные – основанные на введении анестетиков парентерально («Пропофол», «Ксила», «Медетомидин», «Золетил» и т.д.)

Инъекционная анестезия

Согласно анализу литературных источников, инъекционная анестезия считается основным методом наркоза, при проведении экспериментальных процедур у мелких грызунов [12]. Этот вид анестезии имеет свои преимущества, так как может быть использован практически в любых условиях, не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, сравнительно хорошо переносится животными. Но также имеются и недостатки, к ним относятся: плохая управляемость, возможность развития кардиальных и дыхательных осложнений через несколько часов после проведения наркоза [13–15]. Дозы анестетиков для инъекционных агентов зависят от используемых видов животных, путей введения, возраста, пола, напряжения, состояния тела, окружающей среды, экспериментальной установки, предшествующего лекарственного лечения и требуемого уровня анестезии. В начальный период использования важно внимательно следить за животными и вносить любые коррективы, необходимые для будущего использования [14].

Для введения данных препаратов используют один из способов: внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный [15].

Анализ литературы показал, что наиболее часто в статьях встречаются такие препараты как: «Медетомидин», «Дексмедетомидин», «Золетил-100», «Кетамин», «Ксила», «Пропофол» и их комбинации. В дан-

ном обзоре мы рассмотрели несколько наиболее часто встречающихся препаратов и их комбинаций.

Препараты:

«Медетомидин»

Стимулирует периферические и центральные α_2 -адренорецепторы, обладает селективным действием, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм животного. Он является одним из популярных препаратов из-за его высокой α_2 -селективности в отношении рецепторов. «Медетомидин» является седативным и анальгетическим средством. Его основные побочные действия включают в себя брадикардию, артериальную гипотензию, угнетение дыхания, гипотермию и диурез. Для прекращения действия «Медетомидина» на организм животного в практике используют препараты, содержащие такое действующее вещество как атипамезола гидрохлорид. Благодаря антагонистическому действию на α_2 -рецепторы, подавляется выброс норадреналина и, как следствие, прекращаются эффекты, вызванные «Медетомидином» [16].

«Дексмедетомидин»

«Дексмедетомидин» был идентифицирован как активный энантиомер, он же зеркальный препарат «Медетомидина».

«Дексмедетомидин» является агонистом α_2 -адренорецепторов, сходным с «Медетомидином», но в нем отсутствует фармакологически неактивный энантиомер левомедетомидина. «Дексмедетомидин» обладает более сильным анестезирующим эффектом, чем «Медетомидин», и в 40 раз более сильным, чем «Ксила» [7; 17]. «Дексмедетомидин» обеспечивает превосходное расслабление мышц и обезболивание при хирургических вмешательствах. Кроме того, введение препарата с действующим веществом атипамезол гидрохлорид обеспечивает быстрое устранение анестезирующего эффекта и приводит к быстрому восстановлению физиологических параметров [17].

«Кетамин»

«Кетамин» вызывает состояние «диссоциативной анестезии», при котором наблюдается глубокое обезболивание, седативный эффект и мышечная ригидность (стадия катаlepsии). Он не угнетает центральную нервную систему (ЦНС), поэтому рефлексы остаются сохранными. Побочные эффекты, следующие: глаза остаются открытыми, поэтому дополнительно рекомендуется использовать глазную мазь; наличие спонтанных движений и напря-

жения мышц, что вызывает начальное повышение артериального давления [18]. В отличие от других анестетиков, «Кетамин» не угнетает дыхание или сердечный выброс. Так же этот препарат, используемый в монорежиме, не обеспечивает достаточной анестезии. Но сочетание с «Ксилой», «Медетомидином» или «Диазепамом» создает эффективный наркоз [19].

«Пропофол»

Препарат представляет собой соединение изо-пропилфенила, доступное для внутривенного введения. «Пропофол» оказывает свое влияние на ЦНС посредством модуляции каналов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через другие сайты, нежели барбитураты, стероиды или бензодиазепины. Он быстро вызывает потерю сознания, восстановление более быстрое и полное с минимальными остаточными эффектами, обладает хоро-

Таблица 1. Препараты и их комбинации для проведения анестезии

Препарат и/или сочетание препарата	Назначение	Побочные действия	Метод введения	Специфический антагонист	Ссылки
Медетомидин	Седация	Брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, гипотермия и диурез	Внутримышечно (в/м); подкожно (п/к)	Антипамезол	[6; 11; 16]
Дексмедетомидин	Седация	В изученных статьях информации не обнаружено	В/м; п/к	Антипамезол	[17; 23]
Кетамин	Наркоз	Тонус скелетных мышц, риск угнетения или остановки дыхания.	В/м	В изученных статьях информации не обнаружено	[7; 13; 18]
Пропофол	Наркоз	В изученных статьях информации не обнаружено	Внутривенно (в/в) очень медленно	В изученных статьях информации не обнаружено	[13; 14; 19]
Золетил 100 + Ксила	Седация + наркоз	Транзиторная гипертензия, длительная гипотензия, снижение сердечного выброса на 30–50 %, диурез, гипотермия, гипергликемия, церебральная гипоксия и снижение перистальтики кишечника, продолжающееся в течение нескольких часов	В/м	В изученных статьях информации не обнаружено	[15; 20–23]
Альфаксалон + Ксила	Седация + наркоз	Гипотензия и гиповентиляция оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся низкой частотой пульса.	В/м	Антипамезол	[24–26]
Кетамин + Ксила	Седация + наркоз	Гипотензия и гиповентиляция оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся низкой частотой пульса.	В/м	Антипамезол	[16; 20; 27–29]
Изофлуран	Ингаляционный наркоз	Нарушение циркадного ритма, а также гипотермией и гипогликемией	Ингаляционный	В изученных статьях информации не обнаружено	[30; 32–36]
Севофлуран	Ингаляционный наркоз	Нарушение циркадного ритма, а также гипотермией и гипогликемией	Ингаляционный	В изученных статьях информации не обнаружено	[13; 31; 37–39]

шим потенциалом в качестве режима анестезии для функциональных исследований. Однако он не вызывает анальгезии, поэтому при проведении болезненных манипуляций следует использовать дополнительно анальгезирующие препараты. Мозговой кровотоком, перфузионное давление и внутричерепное давление снижаются после введения «Пропофола». Это мощный респираторный депрессант, поэтому апноэ часто возникает при индукции, если препарат не вводится медленно [15].

«Ксила» + «Золетил-100»

Препарат «Ксила» используется, как в качестве седативного средства, так и компонента сбалансированных комбинаций анестезии. Считается, что седативный эффект агонистов α_2 -адренорецепторов осуществляется за счет стимуляции подтипов адренорецепторов α_2 -адренорецепторов в голубом пятне ствола мозга, что снижает высвобождение норадреналина [20]. Хотя более новые препараты «Медетомидин» и «Дексмедетомидин» обладают более высокой специфичностью к рецептору α_2 -адренорецепторов, «Ксила» по-прежнему широко используется в ветеринарии [21]. Побочными эффектами данного препарата являются: транзиторная гипертензия, длительная гипотензия, снижение сердечного выброса на 30–50 %, диурез, гипотермия, гипергликемия, церебральная гипоксия и снижение перистальтики кишечника, продолжающееся в течение нескольких часов [22].

Основным преимуществом α_2 -адренорецепторов является доступность антагонистов. Эффективное купирование ксилазиновой седации антагонистом приводит к быстрому пробуждению объекта, а также к нивелированию большинства ранее перечисленных побочных эффектов. При принятии решения о введении антагониста исследователь, отвечающий за анестезию, должен учитывать некоторые факторы: антагонист не следует вводить до тех пор, пока не исчезнет необходимость в седативном, анксиолитическом и обезболивающем эффекте агониста [23].

Для усиления анестезиологического эффекта, препарат «Ксила» комбинируют с «Золетил-100». «Золетил-100» применяется для общей анестезии животных, состоит из двух компонентов: тилетамин и золазепам. Тилетамин – общий анестетик диссоциативного действия, вызывающий выраженный анальгетический эффект, но недостаточное расслабление мышц. Золазепам угнетает подкорковые области мозга, вызывая анксиолитическое и седа-

тивное действия, расслабляет поперечнополосатую мускулатуру. Золазепам усиливает действие тилетамин, а также предотвращает судороги, вызванные тилетамином, улучшает мышечную релаксацию и ускоряет восстановление после наркоза [7].

«Альфаксалон» + «Ксила»

При поиске статей по данному препарату, мы обнаружили, что «Альфаксалон» оценивался, как анестетик у мышей.

«Альфаксалон» – нейроактивный стероид, который действует как агонист ГАМК. Ранний вариант «Альфаксалона» был нерастворим в воде, и для повышения растворимости в него добавляли касторовое масло полиоксил 35. Однако, данный состав этого препарата, использовавшийся в качестве ветеринарного анестетика, был снят с производства, поскольку солюбилизирующий агент индуцировал высвобождение гистамина, что способствовало появлению анафилактических реакций [24; 25].

Впоследствии состав препарата был изменен с использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина в качестве солюбилизирующего агента, что устранило эти побочные действия. После внесённых изменений, «Альфаксалон» стал приобретать большую популярность в ветеринарии в качестве седативного средства и компонента внутривенной общей анестезии у различных видов животных [24; 26].

Одно из исследований показало, что «Альфаксалон» в комбинации с «Ксилой» можно вводить внутрибрюшинно [25]. Авторы обнаружили, что «Альфаксалон» + «Ксила» обеспечивают большую продолжительность анестезии при длительных манипуляциях, чем «Кетамин» + «Ксила». Проанализировав данное исследование, можно сделать следующее заключение: внутрибрюшинное введение «Альфаксалона» + «Ксилы» обеспечивало эффективную иммобилизацию и анестезию, которые могут быть пригодны для ортопедических операций, визуализации или других инвазивных процедур [25].

«Кетамин» + «Ксила»

«Кетамин» используется в качестве дополнительного анестетика из-за его ограниченной способности обеспечивать адекватную релаксацию скелетных мышц. Кроме того, использование комбинации анестезирующих средств с «Ксилой» в качестве анестетика у грызунов имеет ограничения, включая длительное время индукции и слабую местную переносимость при внутримышечном введении [20; 27].

Анализ литературных данных показал, что комбинация «Кетамина» + «Ксила», является одной

из часто используемых схем при наркозе мышей. Основным её недостатком является пологая кривая дозы – эффекта, которая приводит к непредсказуемым последствиям. Примечательно, что сопоставимые режимы дозирования «Кетамина» + «Ксила» у мышей могут давать самые разные результаты, начиная от хирургической анестезии и заканчивая летальным исходом [16; 28].

Комбинации «Кетамин» + «Ксила» могут влиять на гемодинамику головного мозга, вызывая снижение мозгового кровотока и влияя на оксигенацию мозга, что может иметь смешанные эффекты при визуализации перфузии [28; 29]. Кроме того, комбинация «Кетамина» с «Ксилой» оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляясь низкой частотой пульса и гипотензией [29].

Ингаляционный наркоз

Этот вид наркоза основан на введении в организм анестетиков в виде пара или газа через дыхательные пути. Насыщение организма анестетиками происходит благодаря диффузии их через альвеолы и зависит от концентрации, вида анестетиков, растворимости их в крови и тканях, состояния кровообращения и дыхательной системы [30].

Газовая анестезия имеет много преимуществ, в том числе: 1) повышенный контроль над глубиной анестезии; 2) минимизация вариабельности исследований за счет наличия агентов (например, «Изофлуран»), требующих минимального метаболизма; 3) снижение сердечно-легочной депрессии, что приводит к повышению безопасности во время индукции и сокращению времени восстановления [31].

Из предложенного спектра ингаляционного наркоза нами были выбраны следующие вещества: «Изофлуран» и «Севофлуран». Это связано с частотой встречаемости данных анестетиков в литературе.

«Изофлуран»

«Изофлуран» является распространенным ингаляционным анестетиком в медицине лабораторных животных и ветеринарной практике, хотя точный механизм его действия сложен и до конца не изучен, он широко используется в связи с тем, что он минимально метаболизируется (< 0,17 %) в печени и, следовательно, менее токсичен для метаболизма животного по сравнению с инъекционными анестетиками [32].

«Изофлуран» вызывает умеренное угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, но поддерживает лучшую сердечную функцию, чем

комбинация «Кетамина» и «Ксилы» [33]. Однако, помимо этих преимуществ, было также обнаружено, что «Изофлуран» вызывает обратимый дефицит памяти распознавания объектов, нарушение функции обучения, нарушение циркадного ритма, а также гипотермию и гипогликемию, которые могут негативно повлиять на период восстановления. У мышей и крыс повторное введение «Изофлурана» вызывает выраженное отторжение, чем однократное введение [34–36].

«Севофлуран»

«Севофлуран» был впервые синтезирован в конце 1960-х г., но не был одобрен для использования в медицине до 1990 г. из-за опасений разложения натронной извести и высвобождения ионов фтора во время метаболизма, что также может вызывать нефротоксичность [37]. Спустя время было доказано, что ни одна из этих проблем не имеет клинического значения для человека или животного [38–39]. Он менее растворим, чем «Изофлуран», это означает, что индукция и выздоровление происходят еще быстрее. «Севофлуран» лучше переносится при индукции через лицевую маску и камеру, поскольку он обладает низкой остротой и низким раздражающим действием на дыхательные пути [40]. «Севофлуран», в зависимости от дозы, вызывает обратимую потерю сознания и болевой чувствительности, подавление произвольной двигательной активности, снижение вегетативных рефлексов, а также седацию дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, за последние 10 лет спектр актуальных анестетиков значительно увеличился. На ряд инъекционных препаратов используют специфические антагонисты. Анализ литературных данных показал, что ингаляционная анестезия является более предпочтительным вариантом при длительных, сложных манипуляциях/операциях, так как она более управляема, агенты требуют минимального метаболизма, как правило, она не требует дополнительной седации сторонними препаратами.

Но также стоит учитывать и ряд недостатков в данном методе: стоимость оборудования, необходимость в системе отчистки для отвода (вывода) отработанных газов и защиты персонала (перенасыщение сотрудников газом приводит к головокру-

жению, потери сознания, тахикардии отравлению и т.д.), так же для работы на данном оборудовании требуется квалифицированный штат и ежегодное обслуживание, которое несет на себе дополнительные финансовые расходы.

При малоинвазивных манипуляциях рекомендовано использование инъекционного наркоза. Этот вид анестезии имеет ряд преимуществ: использование препарата и его комбинации в любых условиях,

не требует дополнительной громоздкой аппаратуры, квалификации сотрудников, применяются антагонисты, доступная стоимость.

Имеются и недостатки: плохая управляемость, сложность подбора дозировки и введения препарата из-за маленького веса животного.

Все выше изложенное свидетельствует о динамике развития в области протоколов анестезии лабораторных животных.

Список источников

1. Кит О. И., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А. Методы создания ортотопических моделей рака толстой кишки человека на иммунодефицитных животных. Вопросы онкологии. 2019;65(2):303–307. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307>
2. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013 Mar;118(3):502–515. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182834d77>
3. Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Biomed*. 2018 Oct 8;89(3):337–342. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i3.5824>
4. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part II: anesthetic considerations in preclinical imaging studies. *ILAR J*. 2012;53(1):E70–81. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.1.70>
5. Johnson SC, Pan A, Li L, Sedensky M, Morgan P. Neurotoxicity of anesthetics: Mechanisms and meaning from mouse intervention studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2019 Feb;71:22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.11.004>
6. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR J*. 2012;53(1):E55–69. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.1.55>
7. Yao C, Li Y, Shu S, Yao S, Lynch C, Bayliss DA, et al. TASK channels contribute to neuroprotective action of inhalational anesthetics. *Sci Rep*. 2017 Mar 9;7:44203. <https://doi.org/10.1038/srep44203>
8. Hankenson FC, Braden-Weiss GC, Blendy JA. Behavioral and activity assessment of laboratory mice (*Mus musculus*) after tail biopsy under isoflurane anesthesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011 Sep;50(5):686–694.
9. Jaber SM, Hankenson FC, Heng K, McKinstry-Wu A, Kelz MB, Marx JO. Dose regimens, variability, and complications associated with using repeat-bolus dosing to extend a surgical plane of anesthesia in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014 Nov;53(6):684–691.
10. Murai H, Suzuki H, Tanji H, Kimura T, Iba Y. A simple method using anesthetics to test effects of sleep-inducing substances in mice. *J Pharmacol Sci*. 2020 Feb;142(2):79–82. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.12.003>
11. Flecknell P. Chapter 1-Basic principles of anaesthesia «Laboratory animal anaesthesia» 4th ed. Boston: Academic Press; 2016.
12. Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Systematic Assessment of Well-Being in Mice for Procedures Using General Anesthesia. *J Vis Exp*. 2018 Mar 20;(133):57046. <https://doi.org/10.3791/57046>
13. Tremoleda JL, Kerton A, Gsell W. Anaesthesia and physiological monitoring during in vivo imaging of laboratory rodents: considerations on experimental outcomes and animal welfare. *EJNMMI Res*. 2012 Aug 9;2(1):44. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-44>
14. Griffin KM, Blau CW, Kelly ME, O'Herlihy C, O'Connell PR, Jones JFX, et al. Propofol allows precise quantitative arterial spin labelling functional magnetic resonance imaging in the rat. *Neuroimage*. 2010 Jul 15;51(4):1395–1404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.024>
15. Janssen CF, Maiello P, Wright JrMJ, Kracinovsky KB, Newsome JT. Comparison of atipamezole with yohimbine for antagonism of xylazine in mice anesthetized with ketamine and xylazine. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2017;56(2):142–147.
16. Burnside WM, Flecknell PA, Cameron AI, Thomas AA. A comparison of medetomidine and its active enantiomer dexmedetomidine when administered with ketamine in mice. *BMC Vet Res*. 2013 Mar 13;9:48. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-48>
17. Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of ketamine-xylazine and ketamine-dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2013 Jul;52(4):481–487.
18. Leung LS, Chu L, Prado MAM, Prado VF. Forebrain Acetylcholine Modulates Isoflurane and Ketamine Anesthesia in Adult Mice. *Anesthesiology*. 2021 Apr 1;134(4):588–606. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003713>

19. Cheung HM, Chow TCH, Yew DTW. How Ketamine Affects Livers of Pregnant Mice and Developing Mice? *Int J Mol Sci.* 2017 May 19;18(5):1098. <https://doi.org/10.3390/ijms18051098>
20. Erickson RL, Blevins CE, Souza Dyer CD, Marx JO. Alfaxalone-Xylazine Anesthesia in Laboratory Mice (*Mus musculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2019 Jan 1;58(1):30–39. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000010>
21. Jaber SM, Hankenson FC, Heng K, McKinstry-Wu A, Kelz MB, Marx JO. Dose regimens, variability, and complications associated with using repeat-bolus dosing to extend a surgical plane of anesthesia in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2014 Nov;53(6):684–691.
22. Tsurugizawa T, Yoshimaru D. Impact of anesthesia on static and dynamic functional connectivity in mice. *Neuroimage.* 2021 Nov 1;241:118413. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118413>
23. Erickson RL, Terzi MC, Jaber SM, Hankenson FC, McKinstry-Wu A, Kelz MB, et al. Intraperitoneal Continuous-Rate Infusion for the Maintenance of Anesthesia in Laboratory Mice (*Mus musculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2016;55(5):548–557.
24. Yoshizawa K, Ukai S, Kuroda J, Yamauchi T, Yamada D, Saitoh A, et al. Alfaxalone improved in acute stress-induced tactile hypersensitivity and anxiety-like behavior in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022 Jun;42(2):213–217. <https://doi.org/10.1002/npr2.12233>
25. Siriarchavatana P, Ayers JD, Kendall LV. Anesthetic Activity of Alfaxalone Compared with Ketamine in Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2016;55(4):426–430.
26. Tsukamoto Y, Yamada N, Miyoshi K, Yamashita K, Ohsugi T. Anesthetic effect of a mixture of alfaxalone, medetomidine, and butorphanol for inducing surgical anesthesia in ICR, BALB/c, and C57BL/6 mouse strains. *J Vet Med Sci.* 2019 Jun 28;81(6):937–945. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0712>
27. Schuetze S, Manig A, Ribes S, Nau R. Aged mice show an increased mortality after anesthesia with a standard dose of ketamine/xylazine. *Lab Anim Res.* 2019;35:8. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0008-y>
28. Mees L, Fidler J, Kreuzer M, Fu J, Pardue MT, García PS. Faster emergence behavior from ketamine/xylazine anesthesia with atipamezole versus yohimbine. *PLoS One.* 2018;13(10):e0199087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199087>
29. Abdelkhalek AS, Youssef HA, Saleh AS, Bollen P, Zvara P. Anesthetic protocols for urodynamic studies of the lower urinary tract in small rodents-A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253192>
30. Zhang WL, Liu MY, Zhang ZC, Duan CY. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice. *Asian Pac J Trop Med.* 2013 Dec;6(12):995–998. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60179-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60179-0)
31. Tsukamoto A, Serizawa K, Sato R, Yamazaki J, Inomata T. Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. *Exp Anim.* 2015;64(1):57–64. <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0050>
32. Seymour TL, Nagamine CM. Evaluation of Isoflurane Overdose for Euthanasia of Neonatal Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2016;55(3):321–323.
33. Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Severity classification of repeated isoflurane anesthesia in C57BL/6JRj mice-Assessing the degree of distress. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179588>
34. Ding F, Zheng L, Liu M, Chen R, Leung LS, Luo T. Ciproxifan, an H3 receptor antagonist, improves short-term recognition memory impaired by isoflurane anesthesia. *J Anesth.* 2016 Aug;30(4):684–690. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2189-y>
35. Moody CM, Weary DM. Mouse aversion to isoflurane versus carbon dioxide gas. *Applied Animal Behaviour Science.* 2014 Sep 1;158:95–101. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2014.04.011>
36. Kikuchi T, Tan H, Mihara T, Uchimoto K, Mitsushima D, Takase K, et al. Effects of volatile anesthetics on the circadian rhythms of rat hippocampal acetylcholine release and locomotor activity. *Neuroscience.* 2013 May 1;237:151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.062>
37. Liang P, Li F, Liu J, Liao D, Huang H, Zhou C. Sevoflurane activates hippocampal CA3 kainate receptors (Gluk2) to induce hyperactivity during induction and recovery in a mouse model. *Br J Anaesth.* 2017 Nov 1;119(5):1047–1054. <https://doi.org/10.1093/bja/aex043>
38. Hayase T, Tachibana S, Yamakage M. Effect of sevoflurane anesthesia on the comprehensive mRNA expression profile of the mouse hippocampus. *Med Gas Res.* 2016 Jun;6(2):70–76. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.184715>
39. Zhang L, Zhang J, Yang L, Dong Y, Zhang Y, Xie Z. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i82–91. <https://doi.org/10.1093/bja/aet115>
40. Lagerweij T, Sewing C, van Battum L, Koken P, Heukelom S. Inhalation anesthesia and shielding devices to allow accurate preclinical irradiation of mice with clinical linac-based systems: Design and dosimetric characteristics. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021 Jan;26:92–97. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.11.012>

Информация об авторах:

Гурова Софья Валерьевна – лаборант-исследователь испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056

Вклад авторов:

Гурова С. В. – написание текста;

Миндарь М. В. – обработка материала;

Ходакова Д. В. – сбор литературы.