

# ВЛИЯНИЕ ВИДА АНЕСТЕЗИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

Алексей Юрьевич Дубенский<sup>1✉</sup>, Иван Александрович Рыжков<sup>2</sup>,  
Константин Николаевич Лапин<sup>3</sup>, Зоя Ивановна Цоколаева<sup>4</sup>,  
Сергей Николаевич Калабушев<sup>5</sup>, Лидия Алексеевна Варнакова<sup>6</sup>,  
Владимир Терентьевич Долгих<sup>7</sup>, Андрей Вячеславович Гречко<sup>8</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

<sup>1</sup> [dubkoal@gmail.com](mailto:dubkoal@gmail.com)<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6350-6445>

<sup>2</sup> [iryzhkov@fnkcr.ru](mailto:iryzhkov@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666>

<sup>3</sup> [klapin@fnkcr.ru](mailto:klapin@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7760-3526>

<sup>4</sup> [Tskolarvazoya@mail.ru](mailto:Tskolarvazoya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

<sup>5</sup> [sergey.kalabushev@gmail.com](mailto:sergey.kalabushev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

<sup>6</sup> [lvarnakova@fnkcr.ru](mailto:lvarnakova@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923>

<sup>7</sup> [prof\\_dolgih@mail.ru](mailto:prof_dolgih@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

<sup>8</sup> [avgrechko@fnkcr.ru](mailto:avgrechko@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

**Аннотация.** Цель – выявить особенности действия неингаляционных анестетиков двух видов на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции при окклюзионной пробе у групп крыс-самцов линии Wistar массой 400–500 г: 6%-го раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг внутривентриально (группа «ХГ») и комбинированной анестезии тилетамин/золазепам («Золетил 100», Франция) 20 мг/кг и ксилазин («Ксиланит», Россия) 5 мг/кг внутривентриально (группа «зол + ксил»). Проведено инвазивное измерение артериального давления, расчет усредненной частоты сердечных сокращений, длительности интервалов PQ, QRS и QT<sub>c</sub> по данным электрокардиографии, измерение кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии, исследование газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови. Средняя величина перфузии регистрировалась одновременно с записью электрокардиограммы и артериального давления. Для проведения окклюзионной пробы анализировали показатели постокклюзионной реактивной гиперемии. При анализе показателей центральной гемодинамики отмечено статистически значимое снижение артериального давления в группе «ХГ» по сравнению с группой «зол + ксил». Максимальная вазодилатация при реактивной гиперемии (CVCmax) и время ее достижения (Tmax) были выше в группе «ХГ». Сравнение параметров газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в исследуемых группах при обоих видах анестезии выявило компенсированный или субкомпенсированный смешанный ацидоз и умеренную артериальную гипоксемию.

**Ключевые слова:** постокклюзионная реактивная гиперемия, крыса, анестезия, кровообращение

**Шифр специальности:** 3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Дубенский А. Ю., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Цоколаева З. И., Калабушев С. Н., Варнакова Л. А., Долгих В. Т., Гречко А. В. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 79–86. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.

INFLUENCE OF ANESTHESIA TYPE  
ON THE BLOOD CIRCULATION IN RATSAleksey Yu Dubensky<sup>1✉</sup>, Ivan A. Ryzhkov<sup>2</sup>, Konstantin N. Lapin<sup>3</sup>, Zoya I. Tsokolaeva<sup>4</sup>,  
Sergey N. Kalabushev<sup>5</sup>, Lidiya A. Varnakova<sup>6</sup>, Vladimir T. Dolgikh<sup>7</sup>, Andrey V. Grechko<sup>8</sup><sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

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

<sup>1</sup>dubkoal@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0001-6350-6445><sup>2</sup>iryzhkov@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666><sup>3</sup>klapin@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-3526><sup>4</sup>tsokolarvazoya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062><sup>5</sup>sergey.kalabushev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897><sup>6</sup>lvarnakova@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923><sup>7</sup>prof\_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912><sup>8</sup>avgrechko@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

**Abstract.** The study aims to detect the effects of non-inhaled anesthetics of two different types on the parameters of the central hemodynamics and microcirculation in an occlusive reactive hyperemia test in two groups of male Wistar rats weighting 400–500 g. The “ChH” group received 6% chloral hydrate solution at a dose of 300 mg/kg intraperitoneally, while the “zol + xyl” group received 20 mg/kg of tiletamine/zolazepam (Zoletil 100, France) mixed with 5 mg/kg of xylazine (Xylanit, Russia) intraperitoneally. The following parameters were measured: blood pressure, average heart rate, duration of PQ, QRS, and QT<sub>c</sub> intervals according to the electrocardiography, cutaneous blood flow with laser Doppler flowmetry, arterial blood gas composition and acid-base state. The mean value of perfusion was recorded simultaneously with electrocardiography and blood pressure. The parameters of a post-occlusive reactive hyperemia were analyzed to conduct an occlusive reactive hyperemia test. Blood pressure was statistically significantly lower in “ChH” group than in “zol + xyl” group when analyzing the central hemodynamics parameters. The “ChH” group demonstrated higher maximum vasodilation in reactive hyperemia (CVCmax) and time of its achievement (Tmax). Both types of anesthesia demonstrated compensated and subcompensated mixed acidosis and moderate arterial hypoxemia when comparing parameters of arterial blood gas composition and acid-base state in rats.

**Keywords:** post-occlusive reactive hyperemia, rat, anesthesia, circulation

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Dubensky A. Yu., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Tsokolaeva Z. I., Kalabushev S. N., Varnakova L. A., Dolgikh V. T., Grechko A. V. Influence of anesthesia type on the blood circulation in rats. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):79–86. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.

## ВВЕДЕНИЕ

Общая анестезия широко используется в экспериментальной биологии и медицине при регистрации функциональных показателей, моделировании патологических процессов и заболеваний, проведении хирургических вмешательств на лабораторных животных. Поскольку анестетики разных фармакологических групп и их комбинации могут по-разному влиять на показатели кровообращения лабораторного животного, то встает вопрос выбора наиболее подходящего варианта анестезии для конкретного исследования [1, 2]. Хлоралгидрат (ХГ) – инъекционный анестетик, обладающий хорошими гипнотическими, но слабыми анальгетическими свойствами. ХГ относят к агонистам ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в центральной нервной системе, активация которых вызывает гиперполяризацию нейронов и угнетение сознания. Из других нежелательных эффектов следует отметить раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт и высокий риск развития паралитической кишечной непроходимости при внутрибрюшинном введении у грызунов в концентрации выше 4–6% [1–3]. Тем не менее, этот препарат по-прежнему применяет-

ся в отдельных областях исследования с учетом своей доступности, относительно гладкого течения анестезии при соблюдении режима дозирования, а также химической инертности.

Золетил 100 (зол) – комбинированный анестетик, в состав которого входит тилетамин и золазепам. Тилетамин является кетаминоподобным NMDA-антагонистом, вызывающим состояние диссоциативной анестезии и обладающий также гипнотическим и антиноцицептивным действием, практически не угнетает функцию сердечно-сосудистой системы, но оказывает слабоявыраженный депрессивный эффект на респираторную функцию животного. Препараты группы агонистов α<sub>2</sub>-адренорецепторов используют в комбинации с NMDA-антагонистами с целью дополнительной седации и обеспечения мультимодальной анестезии. Ксилазин в комбинации с кетаминном или золетилом обладает анальгетическим, миорелаксирующим и седативным действием [4].

Знание особенностей действия анестетика на системную гемодинамику и микроциркуляцию при моделировании патологического процесса или при

доклиническом тестировании фармакологических препаратов позволит более осмысленно интерпретировать получаемые результаты. Малоизученным остается вопрос влияния анестетиков на периферическое кровообращение. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – метод неинвазивной оценки показателей микроциркуляции у человека и животных, основанный на феномене доплеровского сдвига частоты излучения от движущихся объектов. Данная технология, несмотря на ряд присущих ей ограничений, позволяет объективно оценить перфузию кожи и других органов, а также исследовать влияние на микроциркуляцию различных патогенных факторов [5].

Функциональные пробы используются в клинической медицине и научных медицинских исследованиях для выявления особенностей жизнедеятельности органа или системы органов в условиях функциональной нагрузки на них, поскольку резервные возможности органа или ряд патологических процессов не проявляются в условиях функционального покоя. Оклюзионная проба (ОП) в сочетании с ЛДФ, ультразвуковым исследованием (УЗИ) или фотоплетизмографией используется в клинической функциональной диагностике для регистрации реактивной гиперемии в плечевой артерии или микроциркуляторном русле кожи, что позволяет неинвазивно оценивать вазомоторную функцию эндотелия, реактивность сосудистой системы и резерв капиллярного кровотока [6–8]. Модификация ОП для применения на лабораторных животных открывает новые возможности исследования физиологии и патофизиологии периферического кровообращения, а также тестирования лекарственных препаратов и вазоактивных веществ.

**Цель** – выявить особенности действия неингаляционных анестетиков на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции при окклюзионной пробе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 400–500 г ( $n = 28$ ). За 12 ч до начала эксперимента животных лишали корма при сохранении свободного доступа к воде. Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных (*in vivo*). Исследование проводили в соответствии с принятыми национальными и международным биоэтическими стандартами (Директива 2010/63/EU). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № Ю 2.4.18 от 20.12.2018). В зависимости от вида анестезии выделено две группы животных. В первой группе проводили анестезию 6% - м раствором хлоралгидрата 300 мг/кг внутривенно (группа «ХГ»,  $n = 14$ ). При снижении глубины анестезии (реакция на болевой стимул) выполняли дополнительную инъекцию хлоралгидрата 100 мг/кг внутривенно. Во второй группе («зол + ксил») осуществляли комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг и ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривенно. Оба препарата перед введением разводили 0,9%-м раство-

ром NaCl до концентрации 20 мг/мл и 5 мг/мл соответственно. При снижении глубины анестезии выполняли дополнительную инъекцию тилетамина/золазепам 10 мг/кг внутримышечно.

С целью инвазивного измерения артериального давления (АД) и забора проб артериальной крови катетеризировали левую сонную артерию полиэтиленовым катетером PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия) по ранее описанной методике [9]. Катетер по необходимости промывали 0,1–0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (20 ЕД/мл) для поддержания его проходимости.

В ходе эксперимента животное дышало самостоятельно. После катетеризации сонной артерии крысу фиксировали в положении на спине на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). С целью измерения и контроля центральной температуры тела устанавливали ректальный термометр. В случае гипотермии (центральная температура тела ниже 36,0 °C) перед началом измерений животное согревали с помощью подогреваемой платформы и «светоотражающего покрывала». Период стабилизации животного перед началом измерений колебался от 15 до 20 мин.

Для измерения АД артериальный катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления с трансдюсера и прибора BP-100 передавался на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с персональным компьютером (ПК). Оцифрованный сигнал АД регистрировали, сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8 (ADInstruments, Австралия). По данным кривой АД рассчитывали среднее артериальное давление ( $AD_{cp}$ ) за период измерения (5 мин).

Аналоговый сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) в трех стандартных отведениях с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США), передаваемый на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), оцифровывали и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин), а также длительность интервалов PQ, QRS и QT<sub>c</sub>.

Кожный кровоток измеряли методом ЛДФ на подошвенной поверхности правой задней лапы крысы, предварительно протерев ее влажной марлевой салфеткой с целью очистки поверхности кожи. Оптический зонд прибора ЛАЗМА МЦ-3 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали перпендикулярно в центральной части подошвенной поверхности ступни и фиксировали пластырем, избегая избыточного давления на кожу. Локальный кожный кровоток регистрировали в течение 5 мин одновременно с записью ЭКГ и АД. Анализировали следующие показатели ЛДФ: среднюю величину перфузии (М, пф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока ( $\sigma$ , пф. ед.); коэффициент вариации перфузии ( $K_v$ , %) [5]. Для проведения ОП на голень задней лапы крысы надевали манжету сфигмоманометра – комплектующая деталь системы для неинвазивного измерения давления у грызунов «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия), соединенная с anerоидным манометром

и резиновой грушей. После регистрации базовой ЛДФ в течение 1 мин манжету надували до давления 200–220 мм рт. ст. и удерживали на этом уровне в течение 3 мин. После быстрого сдувания манжеты регистрировали ЛДФ еще в течение последующих 6 мин. Анализировали следующие показатели окклюзионной пробы:

- показатель микроциркуляции в период окклюзии ( $M_{окл}$ , пф. ед.);
- максимальное (пиковое) значение показателя микроциркуляции после устранения окклюзии ( $M_{max}$ , пф. ед.);
- резерв кровотока ( $PK = M_{max}/M$ , %);
- кожную сосудистую проводимость (cutaneous vascular conduction, CVC) для средней величины перфузии ( $CVC = M/AD_{cp}$ ) и для максимальных значений гиперемии ( $CVC_{max} = M_{max}/AD_{cp}$ ) [10];
- время достижения максимального кровотока после снятия окклюзии ( $T_{max}$ , с).

Для определения газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) забирали пробы артериальной крови (0,2 мл) из катетера в гепаринизированный «инсулиновый» шприц. Анализ газов и КОС (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , BE,  $HCO_3^-$ ,  $SO_2$ , лактат) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4 + для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США). Эти же животные без выведения из анестезии в дальнейшем использовались для проведения другого экспериментального исследования.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета программ

Statistica 13.0 (StatSoft, США), Prism 8 (GraphPad Software, США). Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между двумя группами использовали критерий U Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха: Me [25 %; 75 %].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 28 включенных в исследование животных у одного из группы «ХГ» развилось осложнение катеризации на подготовительном этапе, в связи с чем это животное было эвтаназировано до проведения измерений и исключено из последующего анализа. Среди оставшихся животных не было зафиксировано преждевременной гибели или тяжелых непредвиденных осложнений. Основные результаты исследования представлены в табл. 1. При анализе показателей центральной гемодинамики отмечено статистически значимое снижение  $AD_{cp}$  в группе «ХГ» по сравнению с группой «зол + ксил» ( $AD_{cp}$  80 [61; 99] vs 103 [95; 121] мм рт. ст. соответственно), показатели ЧСС в группе «ХГ» не выходили за рамки нормальных значений для крыс (ЧСС 321 [256; 345]). В то же время в группе «зол + ксил» ЧСС была на нижней границе нормальных значений (ЧСС 238 [223; 249] мин<sup>-1</sup>). Значения кожного кровотока (М) статистически значимо не различались между группами «ХГ» и «зол + ксил» (М 12,6 [9,36; 18,2] vs 16,1 [15,3; 17,9] соответственно), тем не менее отмечена тенденция к меньшим значениям и большей вариабельности этого показателя в группе «ХГ» (рис. 1).

Таблица 1

**Влияние вида анестезии на центральную гемодинамику, газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови крысы, Me [25; 75]**

Показатель	Группа «ХГ», n = 13	Группа «зол + ксил», n = 14
Масса тела, г	474 [438; 492]	456 [440; 472]
$AD_{cp}$ , мм рт. ст.	80 [61; 99]	103 [95; 121]*
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	321 [256; 345]	238 [223; 249]*
Температура, °C	36,0 [35,9; 36,3]	35,7 [35,3; 36,0]*
pH	7,34 [7,32; 7,35]	7,33 [7,31; 7,37]
$pCO_2$ , мм рт. ст.	42,0 [39,9; 45,6]	45,3 [40,9; 48,8]
$pO_2$ , мм рт. ст.	65,0 [64,0; 71,0]	61,5 [54,0; 64,0]
BE, ммоль/л	-2,0 [-5,0; -1,0]	-2,0 [-5,0; 0,0]
$HCO_3^-$ ммоль/л	23,6 [20,7; 25,2]	24,5 [21,5; 25,6]
$SO_2$ , %	91 [91; 93]	89 [86; 92]*
Лактат, ммоль/л	0,86 [0,7; 1,32]	1,12 [0,81; 1,45]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между группами. ЧСС – частота сердечных сокращений; pH – водородный показатель;  $pCO_2$  – парциальное давление углекислого газа;  $pO_2$  – парциальное давление кислорода; BE – избыток/дефицит оснований;  $HCO_3^-$  – концентрация ионов бикарбоната;  $SO_2$  – сатурация артериальной крови.

При анализе параметров постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) в коже задней конечности крысы выявлено, что группы «ХГ» и «зол + ксил» не различались по значениям  $M_{max}$  (22,7 [19,1; 23,5] vs 23,9 [22,7; 24,8] соответственно) и PK (160 [147; 178] vs 142 [128; 155] соответственно) – показателям, харак-

теризующим резервные возможности регионарного кровообращения (рис. 2). Однако несмотря на одинаковые значения кожной сосудистой проводимости (CVC) в состоянии покоя при сравнении в группах «ХГ» и «зол + ксил» показатели максимальной вазодилатации ( $CVC_{max}$ ) при реактивной гиперемии (0,31 [0,24;

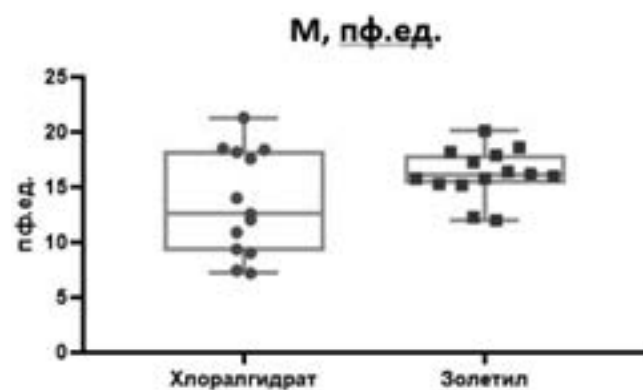


Рис. 1. Локальный кожный кровоток в группах «ХГ» и «зол + ксил»

0,32] vs 0,23 [0,18; 0,26] соответственно) (рис. 3) и времени ее достижения ( $T_{\max}$ ) (23,0 [15,0; 29,0] vs 10,1 [5,5; 14,0] соответственно) были выше в группе «ХГ» (рис. 4).

Сравнение параметров газового состава и КОС артериальной крови в исследуемых группах показало, что при обоих видах анестезии выявлялся компенсированный или субкомпенсированный смешанный ацидоз и умеренная артериальная гипоксемия, однако последняя оказалась более выраженной при анестезии «зол + ксил» (табл. 1).

В табл. 2 представлены параметры длительности интервалов и амплитуды зубцов ЭКГ при анестезии «ХГ» и «зол + ксил». Статистический анализ не выявил значимых межгрупповых различий по этим показателям, однако интервал  $QT_c$  был удлиннен по сравнению с нормой для крыс без анестезии (по литературным данным) [11].

Таблица 2

Влияние вида анестезии на параметры электрокардиограммы крыс, Ме [25; 75]

Показатель	Группа «ХГ», n = 13	Группа «зол + ксил», n = 14
PR, с	0,052 [0,050; 0,054]	0,052 [0,051; 0,055]
QRS, с	0,018 [0,016; 0,019]	0,017 [0,015; 0,022]
$QT_c$ , с	0,120 [0,095; 0,131]	0,099 [0,090; 0,118]
T, с	0,021 [0,011; 0,026]	0,018 [0,012; 0,031]

Примечание: PR – длительность интервала PR; QRS – длительность интервала QRS,  $QT_c$  – длительность коррегированного интервала QT, рассчитанная по формуле Базетта для крыс; T – длительность зубца T.

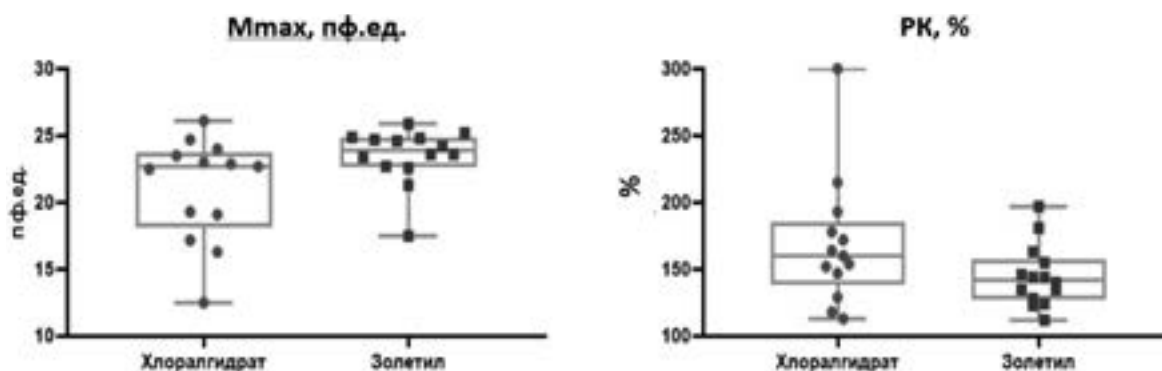


Рис. 2. Показатели резервных возможностей кожного кровотока ( $M_{\max}$ , PK)

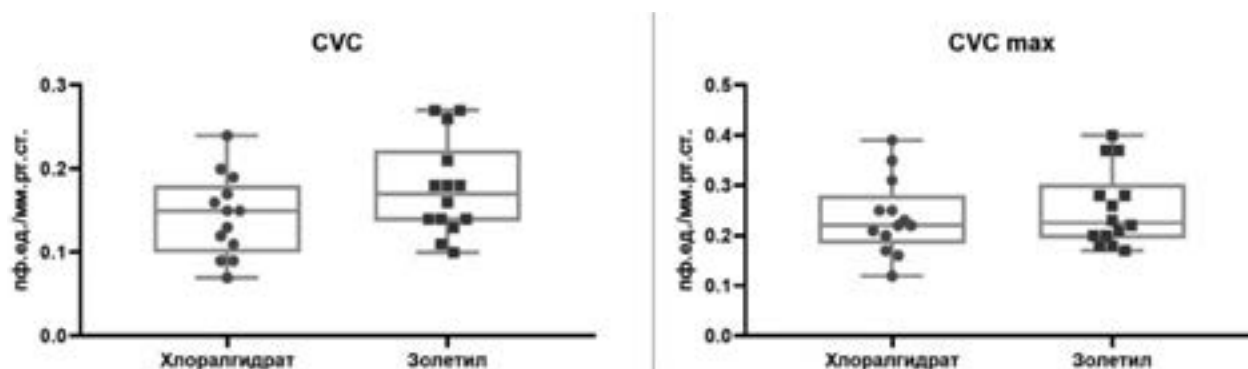


Рис. 3. Показатели кожной сосудистой проводимости в покое (CVC) и при реактивной гиперемии ( $CVC_{\max}$ ) в группах «ХГ» и «зол + ксил»

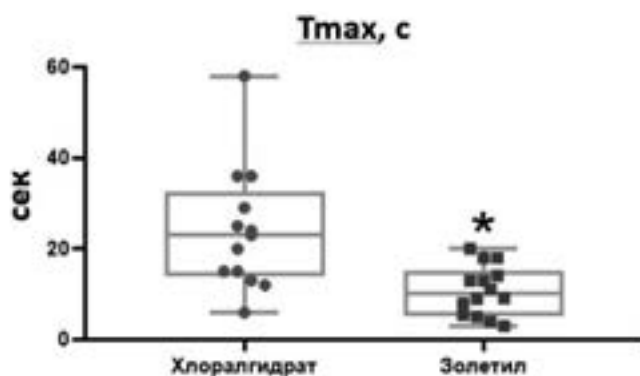


Рис. 4. Время достижения максимального кожного кровотока при окклюзионной пробе ( $T_{max}$ ) в группах «ХГ» и «зол + ксил»

Физиологические эффекты неингаляционных анестетиков или их комбинаций на центральную и регионарную гемодинамику могут серьезно повлиять на течение эксперимента и достоверность получаемых данных, поэтому сравнивали две схемы неингаляционной анестезии: «зол + ксил» и моноанестезия ХГ. Применение комбинации кетамин/ксилазин в настоящее время является рекомендуемым методом анестезии грызунов по причине быстрого достижения хирургической стадии анестезии, эффективной миорелаксации и приемлемой аналгезии [12]. Золетил в комбинации с кетамином в качестве неингаляционных анестетиков значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы не вызывает.

ХГ используется в качестве анестетика в основном при проведении малоинвазивных острых экспериментов. K. J. Field и соавт. [13] сравнили эффекты анестезии ХГ, пентобарбитала и уретана у взрослых беспородных крыс-самцов. У ХГ выявлена сильная линейная зависимость между вводимой дозой и продолжительностью анестезии: в исследуемой дозе 300 мг/кг отмечалась значимая миорелаксация, респираторная депрессия (гипоксемия и гиперкапния) и отсутствие реакций на болевые стимулы в среднем в течение 90 мин. В нашем исследовании в случае моноанестезии ХГ отмечалась умеренная, но значимая артериальная гипотензия ( $AD_{ср}$  около 80 мм рт. ст.), в то время как использование схемы «зол + ксил» к выраженным кардиодепрессивным эффектам не приводило. Выявленные гемодинамические эффекты ХГ хорошо согласуются с данными ранее проведенных экспериментальных исследований на крысах [14, 15] и подтверждают существенные изменения кровообращения при использовании данного препарата в относительно высоких дозах (300 мг/кг и более), необходимых для достижения хирургической стадии наркоза.

Для анестезии препаратами класса NMDA-антагонистов, к которым относится тилетамин (входит в комбинацию золетил), нехарактерна артериальная гипотензия вследствие поддержания тонуса симпатического отдела нервной системы [1, 3, 15], однако в ряде источников все же отмечают угнетающее действие подобных комбинаций на дыхание и кровообращение у грызунов [16]. Относительная брадикардия в группе «зол + ксил» может быть обусловлена соответствующим эффектом ксилазина [1, 3].

Несмотря на артериальную гипотензию в группе «ХГ» исследуемые группы статистически значимо не

различались по показателям перфузии кожи (M и CVC), однако в группе «ХГ» отмечалась большая вариабельность показателя M. Полученные результаты указывают на то, что тенденция к артериальной гипотензии в этой группе обусловлена прежде всего снижением сердечного выброса, а не периферической вазодилатацией кожных сосудов. Однако это требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Особенностью данного исследования стало применение модернизированной ОП для оценки резерва кожной микроциркуляции. Не было выявлено выраженных различий между группами по показателям  $M_{max}$  и РК, характеризующих резервные возможности регионарного кровообращения, однако выявлены различия по показателям  $CVC_{max}$  и  $T_{max}$ , характеризующих сосудистую реактивность. Эти данные указывают на то, что вид анестезии влияет не только на показатели центральной гемодинамики животного, но и изменяет амплитудные и временные характеристики реактивности микрососудов кожи. S. F. Rodrigues и соавт. [17] провели оценку микрососудистой реактивности *in situ* с помощью прижизненной микроскопии артериол брыжейки у крыс под анестезией ХГ или кетамин + ксилазин. Диаметр артериол оценивался до и после местного применения модуляторов сосудистого тонуса – брадикинина, ацетилхолина или норадреналина. Эффекты ацетилхолина не отличались между группами. В группе «кетамин + ксилазин» отмечалось значительное снижение вазодилатационного эффекта брадикинина и вазоконстрикторного эффекта норадреналина по сравнению с группой «ХГ», что было объяснено прямым эндотелий-независимым влиянием кетамина на гладкомышечные элементы сосудов, а также блокированием  $\alpha_1$ -адренорецепторов ксилазином. Результаты этого исследования на мезентеральных сосудах хорошо согласуются с результатами нашего исследования кожной микроциркуляции.

При оценке полученных в ходе эксперимента показателей КОС у лабораторных животных вне зависимости от способа неингаляционной анестезии отмечались умеренные гипоксемия и гиперкапния, сопровождавшиеся в обоих случаях компенсированным или скомпенсированным смешанным ацидозом, что свидетельствует об угнетении респираторной функции. Такие нарушения газообмена и метаболизма еще раз подчеркивают важность дыхания кислородно-воздушной смесью при любом виде анестезии для предупреждения гипоксии.

Несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по параметрам ЭКГ, регистрируемых в проведенном исследовании, в литературе встречаются данные об удлинении интервала  $QT_c$  в сравнении с крысами без анестезии [11].

В специальной литературе есть лишь единичные работы, посвященные экспериментальному исследованию механизмов и диагностического значения ОП у грызунов [18]. Усовершенствованные методические подходы и адаптация ОП для применения у мелких лабораторных животных открывают новые возможности для изучения патогенеза микроциркуляторных нарушений при различных заболеваниях и патологических процессах.

В настоящее время использование ЛДФ с функциональными пробами для оценки гемодинамических влияний на микроциркуляцию различных методов анестезии

является редким явлением. Учитывая неинвазивность данной методики, а именно отсутствие непосредственного влияния на физиологические показатели, высокую чувствительность при исследовании малого объема тканей, возможность точного определения отклонений параметров микроциркуляции при воздействии различных стимулов, представляет интерес ее дальнейшее использование для оценки параметров регионарной гемодинамики в различных экспериментальных моделях [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оба исследованных вида анестезии обеспечивают достаточный для проведения небольших хирургических вмешательств уровень анестезии, не вызывают тяжелых побочных эффектов за исключением умеренной гипоксемии (без подачи дополнительного кислорода). Удлинение интервала QT под действием хлоралгидрата или комбинации тилетамин/золазепам + ксилазин может способствовать кардиотоксичности других

применяемых в эксперименте препаратов. Применяемые инъекционные анестетики имеют свои особенности действия: для анестезии хлоралгидратом характерна умеренная артериальная гипотензия и высокая вариабельность кожного кровотока, для комбинации тилетамин/золазепам + ксилазин – относительная брадикардия на фоне сохраненного уровня артериального давления и периферического кровотока. Полученные данные позволят учитывать эти особенности анестезии при планировании других экспериментальных исследований. Разработанная модифицированная окклюзионная проба может использоваться для исследования нарушений микроциркуляции при экспериментальном моделировании различной патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. 656 p.
2. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. Waltham, MA: Academic Press; 2016. 300 p.
3. Meyer R.E., Fish R.E. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. p. 27–82.
4. Struck M.B., Andrutis K.A., Ramirez H.E. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(3):344–348.
5. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: региональный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 2. С. 66–89.
6. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: An insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64.
7. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17, № 3. С. 5–22. DOI 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информативность. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с.
9. Лапин 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. Т. 20, № 3. С. 168–181. DOI 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181.
10. Tew G.A., Klonizakis M., Crank H. et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82(3):326–332. DOI 10.1016/j.mvr.2011.07.007.
11. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
12. Irwin M.R., Curay C.M., Choi S. et al. Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries. *Brain Res.* 2023;1804:148251. DOI 10.1016/j.brainres.2023.148251.
13. Field K.J., White W.J., Lang C.M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim.* 1993;27(3):258–269. DOI 10.1258/002367793780745471.

### REFERENCES

1. Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. 656 p.
2. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. Waltham, MA: Academic Press; 2016. 300 p.
3. Meyer R.E., Fish R.E. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. p. 27–82.
4. Struck M.B., Andrutis K.A., Ramirez H.E. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(3):344–348.
5. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: Regional blood flow and microcirculation (Review, Part I). *General Reanimatology.* 2016;12(2):66–89. (In Russian).
6. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: An insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64.
7. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: Methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Hemodynamics and Microcirculation.* 2018;17(3):5–22. DOI 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. (In Russian).
8. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funktsionalnaia diagnostika sostoiianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem: kolebaniia, informatsiia, ne-lineinost. Moscow: LIBROKOM; 2013. 496 p. (In Russian).
9. Lapin K.N., Ryzhkov I.A., Maltseva V.A. et al. Vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research: Technological aspects of the method (review article). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(3):168–181. DOI 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181. (In Russian).
10. Tew G.A., Klonizakis M., Crank H. et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82(3):326–332. DOI 10.1016/j.mvr.2011.07.007.
11. Karkishchenko N.N., Gracheva S.V., editors. Rukovodstvo po laboratornym zhiivotnym i alternativnym modeliam v biomeditsinskikh issledovaniakh. Moscow: Profil-2S; 2010. 358 p. (In Russian).
12. Irwin M.R., Curay C.M., Choi S. et al. Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries. *Brain Res.* 2023;1804:148251. DOI 10.1016/j.brainres.2023.148251.
13. Field K.J., White W.J., Lang C.M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim.* 1993;27(3):258–269. DOI 10.1258/002367793780745471.

14. Васютина М.Л., Смирнова С.В. Сравнительный анализ препаратов, используемых для анестезии у крыс // Вестник Новгородского государственного университета. 2015. Т. 86, № 1. С. 41–43.
15. Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н. и др. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 5, № 2. С. 422–425.
16. Jiron J.M., Mendieta Calle J.L., Castillo E.J. et al. Comparison of iso-flurane, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*oryzomys palustris*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2019;58(1):40–49. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032.
17. Rodrigues S.F., de Oliveira M.A., Martins J.O. et al. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci*. 2006;79(17):1630–1637. DOI 10.1016/j.lfs.2006.05.019.
18. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(4):342–352. DOI 10.1080/10641963.2018.1481424.
19. Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G. et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci*. 2009;24(2):269–283. DOI 10.1007/s10103-007-0524-0.
14. Vasyutina M.L., Smirnova S.V. The comparative analysis of medicines used for general anesthesia in rats. *Vestnik NovSU*. 2015;86(1):41–43. (In Russian).
15. Savenko I.A., Usmansky Yu.V., Ivashev M.N. et al. Chance of veterinary medicine in experimental pharmacology. *Fundamental Research*. 2012;5(2):422–425. (In Russian).
16. Jiron J.M., Mendieta Calle J.L., Castillo E.J. et al. Comparison of iso-flurane, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*oryzomys palustris*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2019;58(1):40–49. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032.
17. Rodrigues S.F., de Oliveira M.A., Martins J.O. et al. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci*. 2006;79(17):1630–1637. DOI 10.1016/j.lfs.2006.05.019.
18. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(4):342–352. DOI 10.1080/10641963.2018.1481424.
19. Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G. et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci*. 2009;24(2):269–283. DOI 10.1007/s10103-007-0524-0.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****А. Ю. Дубенский** – аспирант.**И. А. Рыжков** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальных исследований.**К. Н. Лапин** – научный сотрудник.**З. И. Цоколаева** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.**С. Н. Калабушев** – научный сотрудник.**Л. А. Варнакова** – младший научный сотрудник.**В. Т. Долгих** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник.**А. В. Гречко** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. Yu. Dubensky** – Postgraduate.**I. A. Ryzhkov** – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental Studies.**K. N. Lapin** – Researcher.**Z. I. Tsokolaeva** – Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher.**S. N. Kalabushev** – Researcher.**L. A. Varnakova** – Junior Researcher.**V. T. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher.**A. V. Grechko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.