



КОНФЕРЕНЦИЯ GLP-PLANET IV
СОВМЕСТНО С АССОЦИАЦИЕЙ
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ
ЖИВОТНЫМ RUS-LASA



**Влияние инъекционных анестетиков на регионарное
кровообращение и микроциркуляцию у грызунов**

*Рыжков Иван Александрович,
врач-анестезиолог-реаниматолог, к.м.н.,
заведующий лабораторией экспериментальных исследований
НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР*

Санкт-Петербург
28-30 июня 2023 г.

- **Общая анестезия (наркоз)** – состояние обратимого угнетения ЦНС, характеризующееся выключением сознания, подавлением всех видов чувствительности (в том числе болевой), рефлексов и обычно снижением мышечного тонуса.
- **Две ключевые задачи анестезии:**
 - *Защита организма от «хирургической агрессии»* (патологических эффектов оперативного вмешательства): боль, кровотечение, гипотермия, нежелательные нейроэндокринные реакции...
 - *Обеспечение хороших условий для проведения оперативного вмешательства:* экспозиция органа, уменьшение кровотечения из раны...

Специфика анестезии в экспериментальных биомедицинских исследованиях

Анестетики могут оказать существенное влияние на физиологические и биохимические показатели лабораторного животного (угнетение дыхания и кровообращения, гипотермия, специфическая органная токсичность)

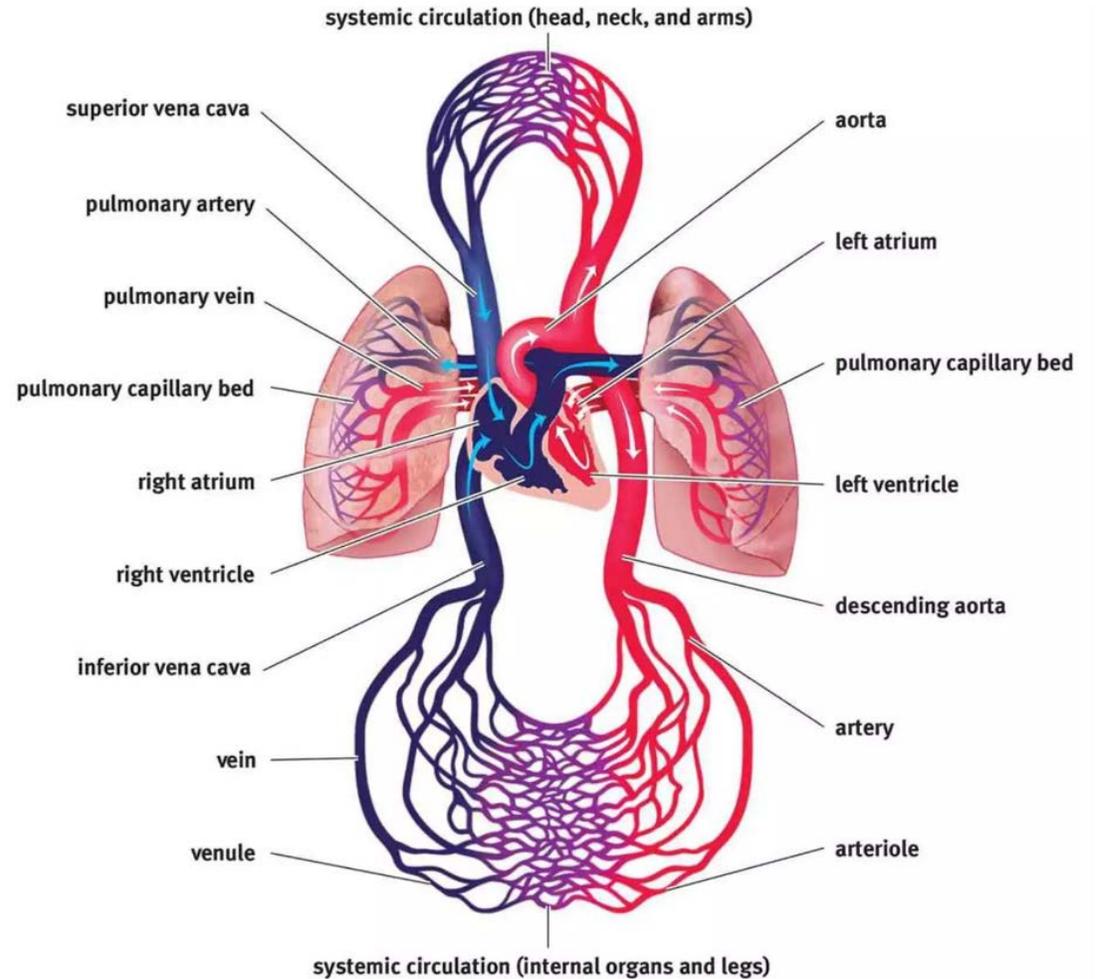
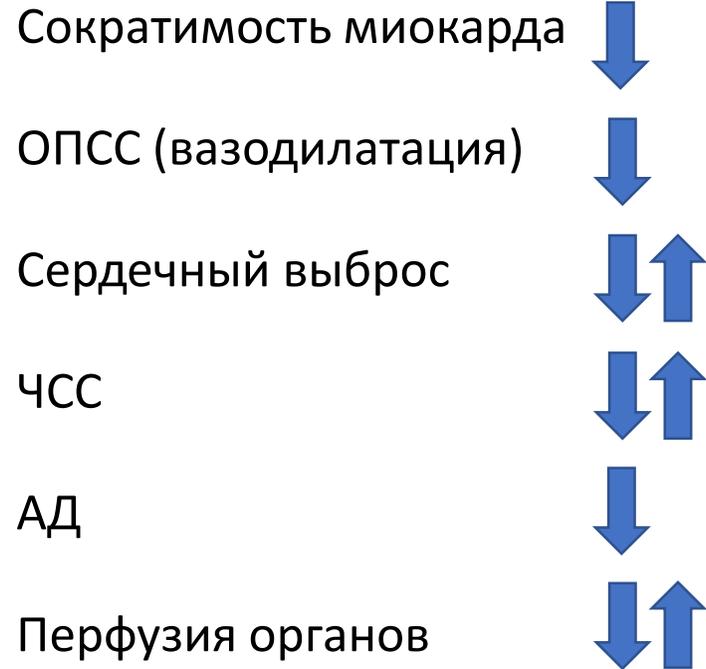


Не подходящий для целей данного исследования анестетик или ошибки периоперационного ведения животного могут повлиять на регистрируемые показатели (увеличение вариабельности, выпадающие значения) и исказить результаты исследования (летальность, лечебный эффект).



Снижение качества исследования

Влияние анестезии на кровообращение



Цель исследования

Выявить особенности действия неингаляционных анестетиков на параметры системной гемодинамики и микроциркуляции в коже

Материалы и методы

- Половозрелые крысы-самцы линии Wistar массой 400-500 г (n=28).
- Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных (in vivo).
- Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФНКЦ РР.
- В зависимости от вида анестезии выделено две группы животных:
 - **Хлоралгидрат** 6% 300 мг/кг внутривентриально (группа «ХГ», n=14).
 - Комбинированная анестезия: **тилетами́н/золазепам** («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг и **ксилазин** («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривентриально (группа «Золетил», n=14).

Инъекционные анестетики, применяемые у лабораторных животных

- Барбитураты: тиопентал, методексетал, пентобарбитал.
- Хлоралгидрат, альфа-хлоралоза
- Метомидат, этомидат
- Пропофол
- Альфаксалон
- Бензодиазепины: диазепам, мидазолам, золазепам
- Антагонисты NMDA-рецепторов: кетамин, тилетамин
- Агонисты альфа-2-адренорецепторов: ксилазин, медетомидин, дексмедетомидин
- Антагонисты допаминовых рецепторов: хлорпромазин, промазин, ацепромазин; дроперидол, флуанизон

Инъекционные анестетики, применяемые у лабораторных животных

- Барбитураты: **тиопентал**, методексетал, пентобарбитал.
- Хлоралгидрат, альфа-хлоралоза
- Метомидат, **этомидат**
- **Пропофол**
- Альфаксалон
- Бензодиазепины: **диазепам, мидазолам**, золазепам
- Антагонисты NMDA-рецепторов: **кетамин**, тилетамин
- Агонисты альфа-2-адренорецепторов: ксилазин, медетомидин, **дексмедетомидин**
- Антагонисты допаминовых рецепторов: **хлорпромазин, промазин**, ацепромазин; **дроперидол**, флуанизон

Инъекционные анестетики, применяемые у лабораторных животных

- Барбитураты: **тиопентал**, методексетал, пентобарбитал.
- **Хлоралгидрат**, альфа-хлоралоза
- Метомидат, **этомидат**
- **Пропофол**
- Альфаксалон
- Бензодиазепины: **диазепам**, **мидазолам**, **золазепам**
- Антагонисты NMDA-рецепторов: **кетамин**, **тилетамин**
- Агонисты альфа-2-адренорецепторов: **ксилазин**, **медетомидин**, **дексмедетомидин**
- Антагонисты допаминовых рецепторов: **хлорпромазин**, **промазин**, ацепромазин; **дроперидол**, флуанизон

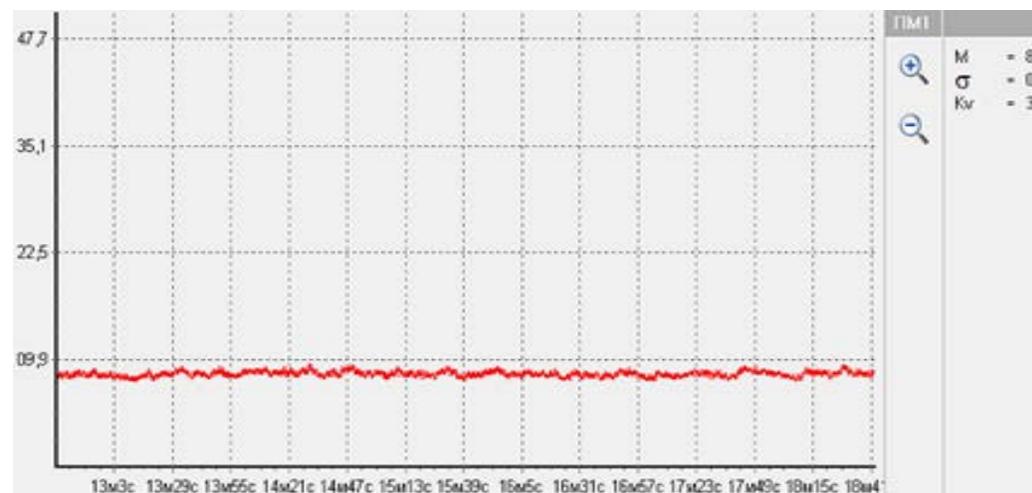
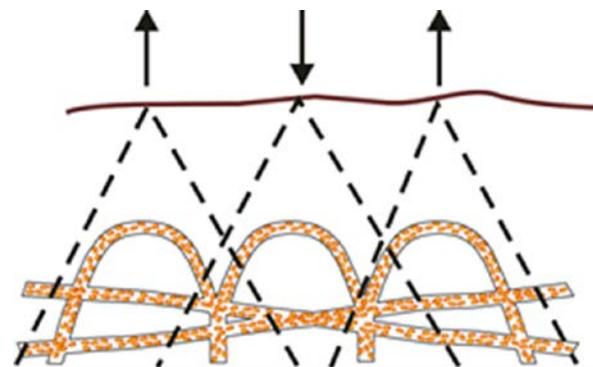
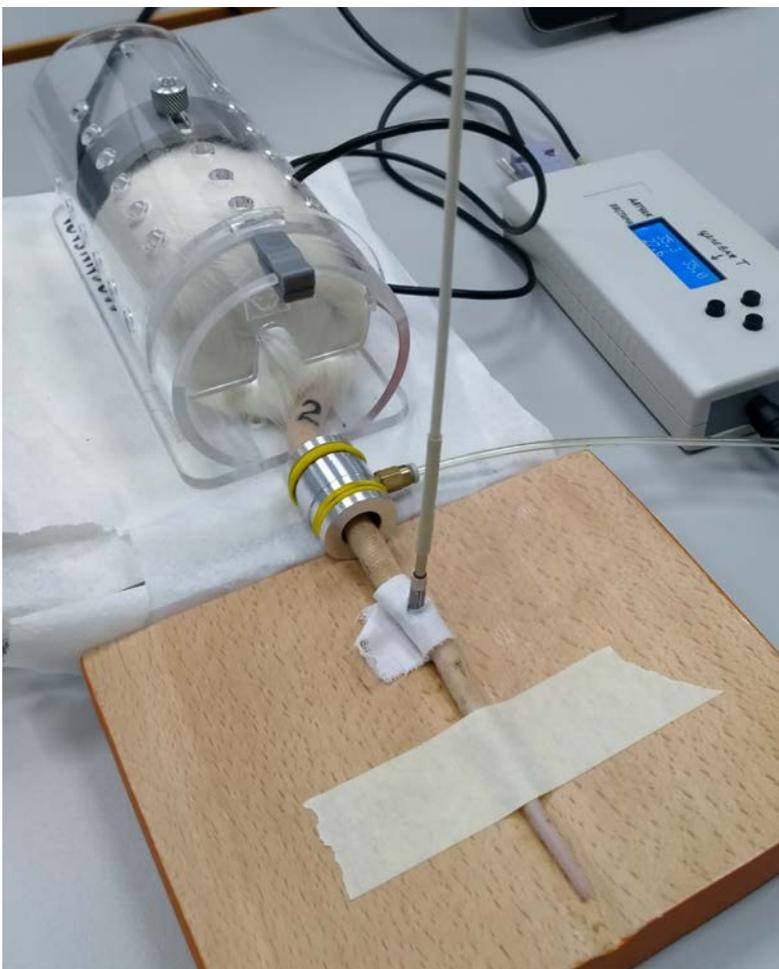
- Катетеризация левой сонной артерии катетером PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия)
- Самостоятельное дыхание
- Контроль центральной температуры тела на уровне 36,0-36,5 С)



Измерения

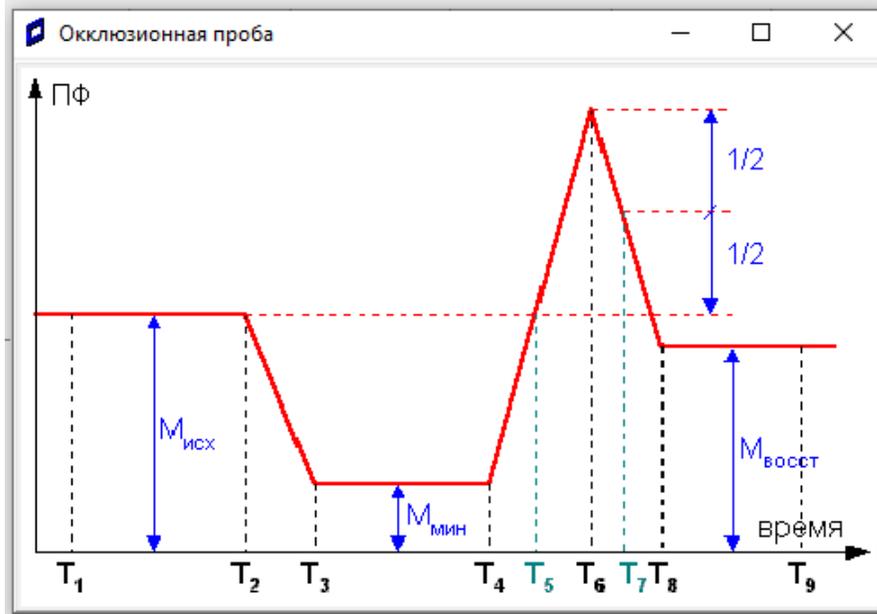
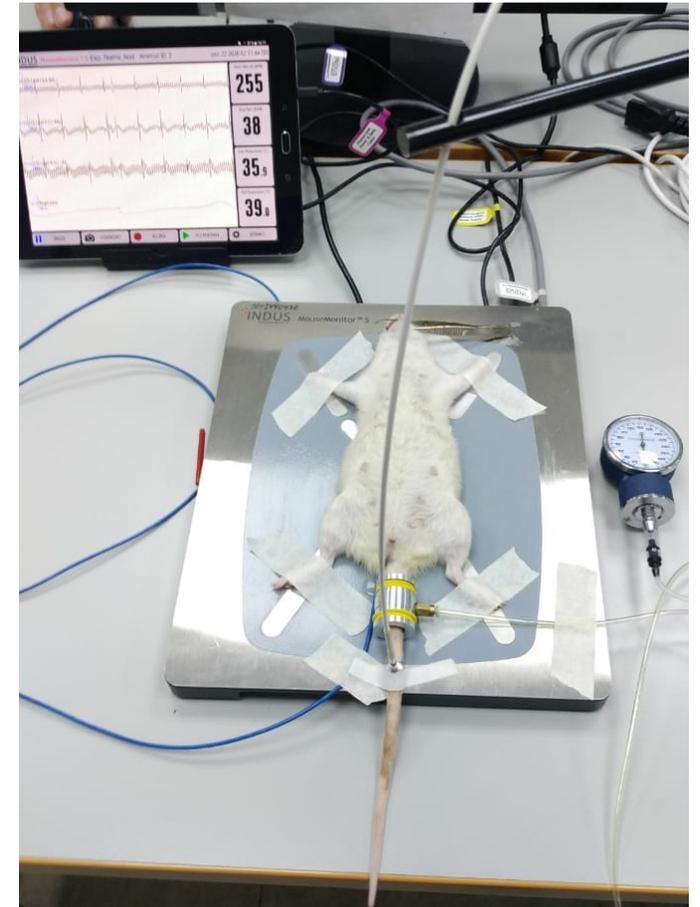
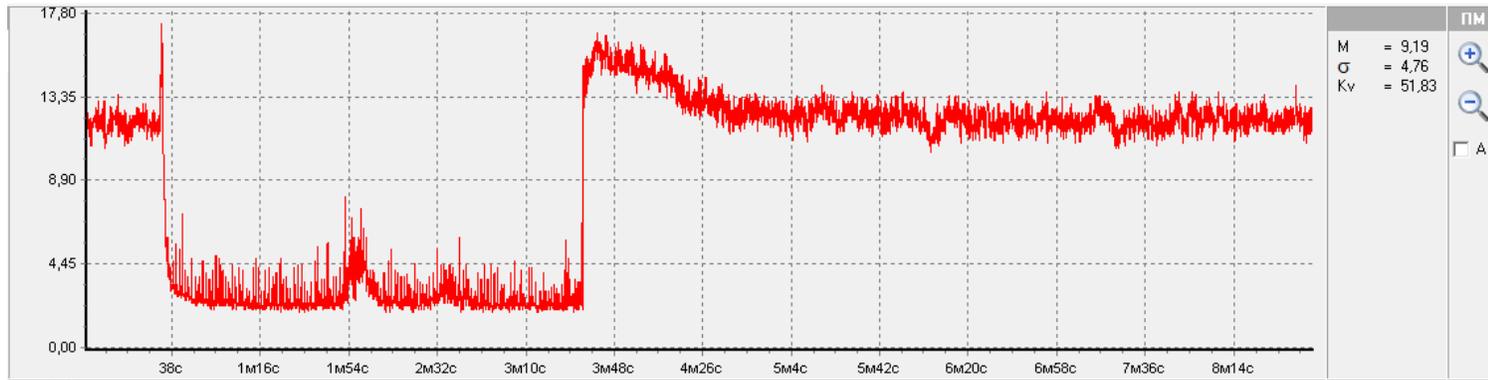
- Среднее артериальное давление (**АД_{ср}**, мм рт.ст.) усредненное за 5 мин (прибор ВР-100, СВЕ, США).
- **ЭКГ** с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США)  частота сердечных сокращений (**ЧСС**, 1/мин), усредненная за 5 мин.
- **Газовый состав и кислотно-основное состояние (КОС)** артериальной крови (рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, НСО₃⁻, SaO₂, лактат) (картриджи с реактивами CG4+ для анализатора iSTAT 1, Abbott Point of Care Inc., США)

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)



Окклюзионная проба

Постокклюзионная реактивная гиперемия (ПОРГ)



Исследуемые параметры ЛДФ и ПОРГ

M (пф.ед.) – усредненное значение перфузии кожи

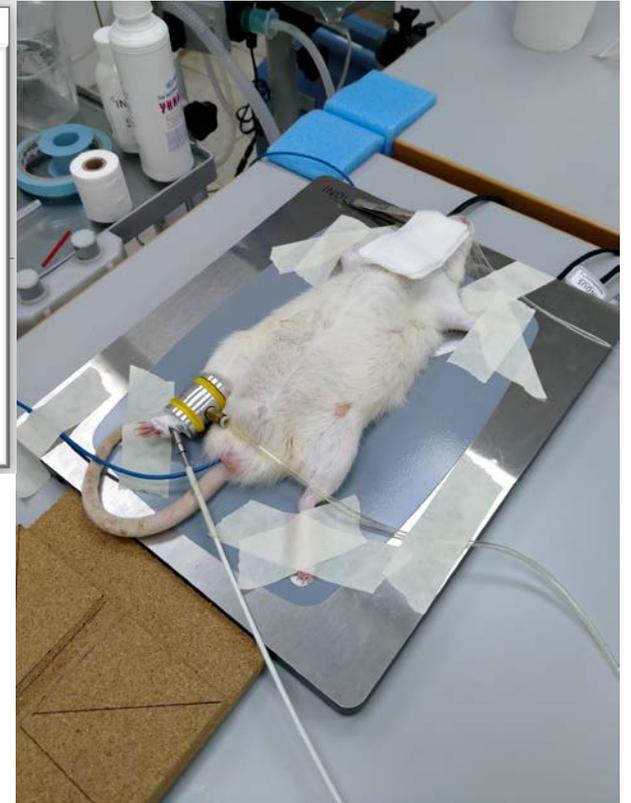
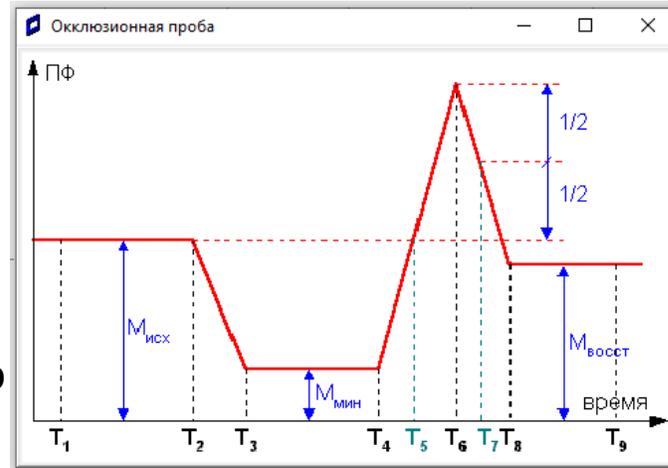
M_{max} (пф. ед.) - максимальное (пиковое) значение перфузии кожи

T_{max} (с) – время достижения максимального значения перфузии

PK = M_{max} / M , (%) - резерв кровотока

CVC = $M / A_{D_{cp}}$ - кожная сосудистая проводимость (англ. cutaneous vascular conduction)

CVC_{max} = $M_{max} / A_{D_{cp}}$ для – максимальная кожная сосудистая проводимость



Завершение эксперимента

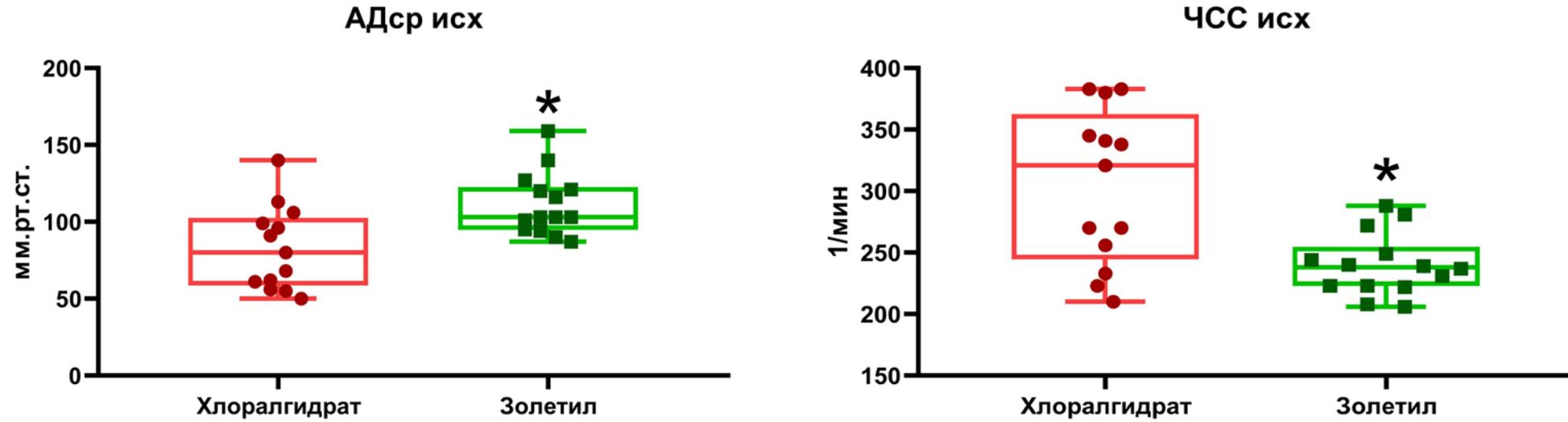
- Животные в дальнейшем использовались в другом исследовании (экспериментальная модель острой кровопотери) без выведения из анестезии
- Эвтаназия: лидокаин 2% внутриартериально под общей анестезией с контролем асистолии на ЭКГ

Результаты

Из 28 включенных в исследование животных:

- У 1 из группы «ХГ» развилось осложнение катетеризации на подготовительном этапе, в связи с чем это животное было эвтаназировано до проведения измерений (гуманная конечная точка).
- Среди оставшихся животных не было зафиксировано преждевременной гибели или тяжелых непредвиденных осложнений.

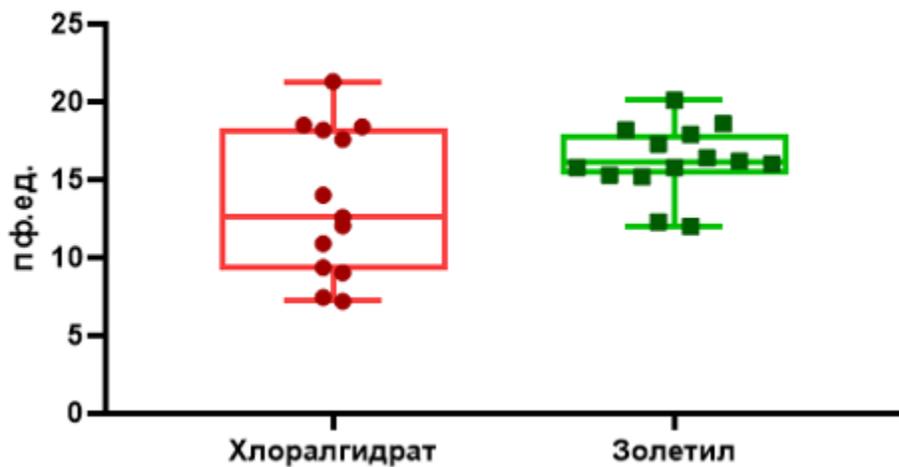
Системная гемодинамика



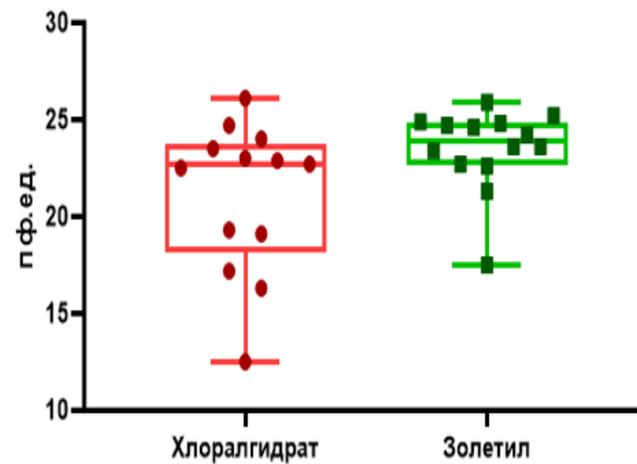
* $p < 0,05$ ХГ vs Золетил

Кожный кровоток и параметры ПОРГ

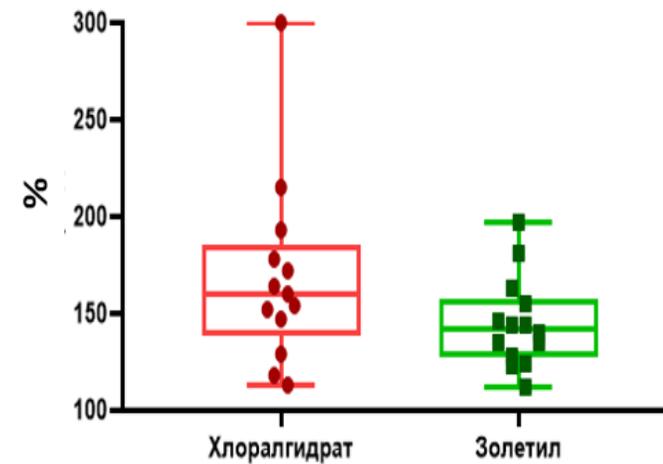
M, пф.ед.



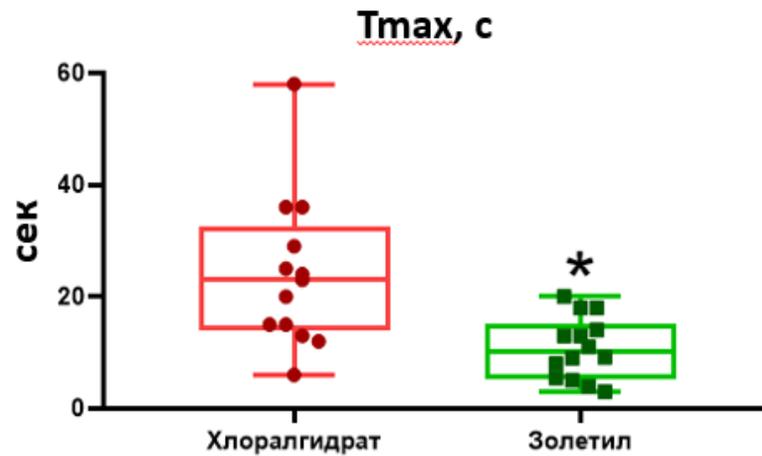
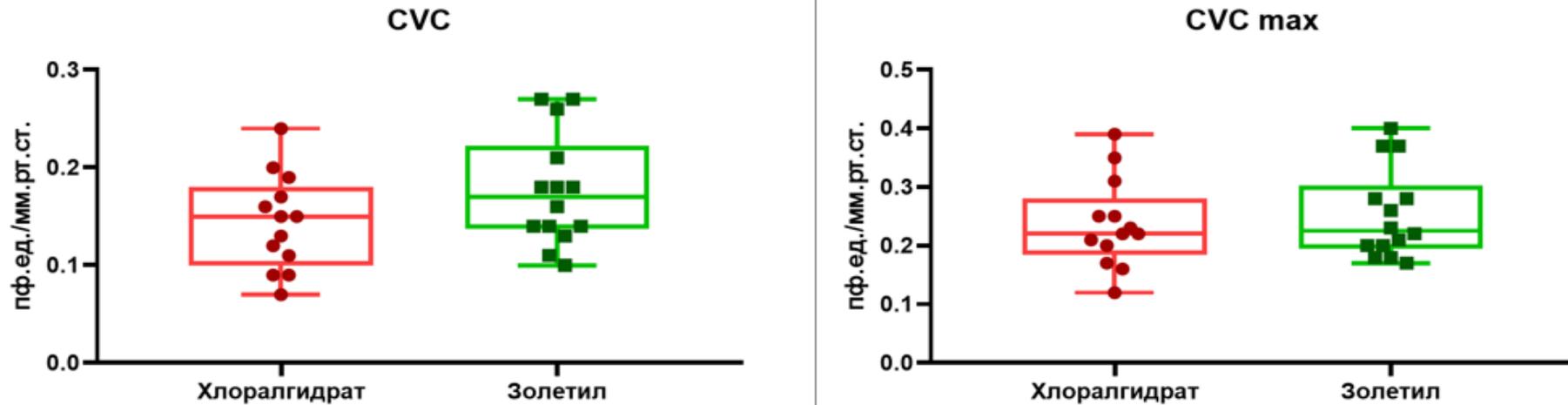
Mmax, пф.ед.



PK, %



Параметры ПОРГ



* $p < 0,05$ ХГ vs Золетил

Газовый состав и КОС артериальной крови

Показатель	Группа ХГ	Группа Золетил
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]
SaO ₂ , %	91 [91; 93]	89 [86; 92]*
Лактат, ммоль/л	0,86 [0,7; 1,32]	1,12 [0,81; 1,45]

*p < 0,05 ХГ vs Золетил

Заключение

- В доклинических биомедицинских исследованиях необходимо учитывать потенциальное влияние анестетиков и других препаратов на исследуемые физиологические/биохимические показатели
- 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).
- Для анестезии хлоралгидратом характерны умеренная артериальная гипотензия и высокая вариабельность кожного кровотока.
- Для комбинации «тилетамин/золазепам+ксилазин» характерны относительная брадикардия на фоне сохраненного уровня АД и периферического кровотока.
- Разработанная модифицированная окклюзионная проба может использоваться для исследования нарушений микроциркуляции при экспериментальном моделировании различной патологии.

Участники исследования (сотрудники НИИ ОР им. В.А. Неговского ФНКЦ РР)

- Дубенский А.Ю., врач-анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры общей патологии
- Лапин К.Н., ветврач-биофизик, специалист в экспериментальной хирургии
- Цоколаева З.И., к.б.н., физиолог, специалист в экспериментальной хирургии
- Калабушев С.Н., биолог, специалист в области науки о лабораторных животных
- Варнакова Л.А., биолог
- Долгих В.Т., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, патофизиолог

Спасибо!