

Факторы, влияющие на результаты эксперимента в периоперационном периоде

© А.М. МОРОЗОВ, А.Н. СЕРГЕЕВ, Э.М. АСКЕРОВ

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Российская Федерация

В качестве исследовательской задачи авторами была определена попытка оценить - как и какие факторы влияют на результаты эксперимента в периоперационном периоде при использовании в качестве объекта исследования лабораторных животных. Периоперационный период оказывает значительное влияние на состояние систем и органов, в частности, и на жизнедеятельность организма в целом. В данной статье описаны ключевые моменты, от которых зависит успех хирургической операции. Особое внимание уделено основным группам факторов, которые оказывают влияние на выраженность частоту развития периоперационных осложнений: гипоксии и гипотермии, использованию фармакологических препаратов, человеческому фактору, качеству подготовки животного к операции, а также выбору оптимального варианта наркоза и способу его введения. Наиболее частыми причинами смерти лабораторных животных являются ошибки проведения анестезиологического пособия, несостоятельность швов, а также развитие других гнойных осложнений области оперативного вмешательства. Научная новизна работы заключается в системном подходе к изучению накопленного в результате многих исследований материала. На основе изучения данного вопроса был определен ряд факторов, их влияние на организм, а также способы нивелирования роли этих фактов на возникновение периоперационных осложнений.

Ключевые слова: лабораторные животные; наркоз; периоперационный период; операция; гипотермия

Factors Affecting the Results of the Experiment in the Perioperative Period

© А.М. MOROZOV, A.N. SERGEEV, E.M. ASKEROV

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

As a research task, the authors attempted to assess factors affecting the results of the experiment involving laboratory animals in the perioperative period and the modes of their action. The perioperative period has a significant impact on the state of organ systems, in particular, and on the vital activity of the organism, as a whole. This paper describes the key points having an impact on successful surgical interventions. Particular attention is paid to the main groups of factors that affect the severity of perioperative complications - hypoxia, hypothermia, the use of pharmacological drugs, the human factor, the preparation of the animal for surgery, as well as the choice of anesthesia and the method of its administration. One of the reasons leading to the death of the operated animal is the failure of the sutures in the area of surgical intervention, which is often caused by the action of endogenous microorganisms in the area of the operation. The scientific novelty of the study lies in a systematic approach to the examined material accumulated as a result of numerous studies. Based on the results obtained, a list of groups of factors, their influence on the body, and ways to eliminate their role in the occurrence of perioperative complications was determined.

Keywords: laboratory animals; anesthesia; perioperative period; operation; hypothermia

Целью экспериментальных исследований является выдвижение и подтверждение новых гипотез, систематизация и расширение новых научных знаний и практических навыков. Экспериментальные исследования на животных являются неотъемлемой частью хирургии. Данные, полученные в результате эксперимента на биологической модели, являются отправным пунктом для дальнейших фаз клинических исследований и применения новых разработанных методик в практической медицине [1, 2, 3]. Лабораторные крысы являются объектами для моделирования патологических процессов и состояний для значительного количества исследований в области медицины, в частности хирургии. Создание благоприятных условий содержания лабораторных животных является необходимым условием при проведении исследований. Помимо этого, крайне важно учитывать факторы, влияющие на течение

периоперационного периода [4]. Периоперационный период оказывает непосредственное влияние на состояние систем и органов в частности, и на жизнедеятельность организма в целом. В данный период оперируемый организм становится очень уязвимым для действия различных неблагоприятных условий окружающей среды, которые могут привести к возникновению стрессового состояния у животного, что может повлечь за собой получение недостоверных результатов. Дискомфорт и стресс животных, нежелательные физиологические изменения, в том числе со стороны биохимического и клинического анализов крови, могут значительно повлиять даже на объективные данные эксперимента [5]. Например, гипотермия, влияние которой часто не учитывается при содержании лабораторных животных в вивариях, оказывает генерализованное воздействие на организм и может способствовать развитию полиор-

ганной недостаточности [6]. Также ухудшению функций терморегуляции организма способствует и введение животных в наркоз, который необходимо проводить в экспериментальной хирургии в соответствии с принципом «смягчения» 3R [7].

Факторы, так или иначе влияющие на результаты эксперимента в периоперационном периоде, можно разделить на эндогенные и экзогенные. Эндогенными факторами являются свойства организма подопытного животного, такие как возраст, пол, общее состояние и реактивность организма, изменения в организме, связанные с циркадными ритмами и др.

В свою очередь, к экзогенным факторам относится любое влияние на организм животного извне, а именно: условия окружающей среды (в большей степени температурный режим), предоперационная подготовка и непосредственно оперативное вмешательство и его осложнения. Важными аспектами операции являются объём вмешательства, мастерство выполнения операции, состояние послеоперационных швов, уровень кровопотери, стресс-реакция организма животного, соблюдение правил асептики, антисептики и антибактериальной терапии, а также послеоперационные последствия, такие как: послеоперационная когнитивная дисфункция, гипоксия, и, как её проявление - синдром ишемии-реперфузии, спачный процесс в отдаленном послеоперационном периоде. Также необходимо отметить роль человеческого фактора - оптимальный результат достигается при выполнении хирургом определенного объема оперативной нагрузки, который определяется сложностью и объемом предстоящего вмешательства, однако, зачастую, ввиду недостаточности временных ресурсов и персонала, данные нормативы не соблюдаются [8].

Отдельно рассматриваются фармакологические аспекты органопротекции различными лекарственными препаратами. Остается неизученным вопрос различных способов введения лекарственного вещества, в том числе средств для наркоза [9]. В связи с этим, очень значимое влияние наркоза на организм животных следует рассматривать отдельно от классификации факторов на экзо- и эндогенные, так как невозможно точно отнести его к одному определенному классу.

Цель

Определить факторы, оказывающие влияние на результат эксперимента в периоперационном периоде.

Материалы и методы

В настоящем исследовании был применен метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы, основанный на оценке актуальных статей за последние 5 лет по проблеме оценки результатов эксперимента на животных. Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз eLibrary, Pubmed и Scopus по ключевым словам: experimental animals, anesthesia, perioperative period, operation, лабораторные животные, наркоз, периоперационный период, операция.

Результаты и их обсуждение

Одним из важных факторов, непосредственно влияющий на выраженность периоперационных осложнений, является тщательность подготовки животного к оперативному вмешательству. Так, во избежание стресса, за 12 часов до операции осуществляется изменение пищевого рациона и питьевого режима лабораторного животного. Чтобы не затруднить дыхание, при фиксации животного нельзя допускать слишком сильного растягивания его конечностей. Для профилактики инфекционных осложнений возможно проведение периоперационной антибиотикопрофилактики. В литературных источниках описаны различные варианты антибиотикопрофилактики, исходя из дизайна исследования и объема вмешательства [8]. Интервальное голодание перед операцией может быть средством для улучшения уровня гликемии у крыс с диабетом, особенно в послеоперационном периоде [10].

Во время оперативного вмешательства на организм животного действует сразу множество факторов. В интраоперационном периоде часто отмечается гиповолемия, из-за чего необходима инфузионная терапия для восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК), регулирования кислотно-щелочного равновесия, осмолярного давления, восстановления нормального электролитного баланса, изменения которых также наблюдаются в данный период [11]. Кроме того, любая операция является стрессом для организма. На фоне стресса в миокарде может наблюдаться гиперкатаболизм - данную реакцию можно ограничить использованием агонистов опиатных рецепторов - например, далларгина [12].

В экстренной хирургии одной из актуальных проблем остается лечение и профилактика различного рода осложнений при заболеваниях органов брюшной полости. Одной из причин,

приводящей к смерти экспериментального животного, является несостоятельность швов области хирургического вмешательства, которая часто обуславливается действием эндогенных микроорганизмов в зоне операции, в связи с чем необходимо учитывать правила асептики, антисептики и антибактериальной терапии [13]. Одним из самых частых осложнений любых оперативных вмешательств в отдаленном послеоперационном периоде является спаечный процесс. Образование послеоперационных внутрибрюшинных спаек предлагается ингибировать галловой кислотой, полимерными гелями [1,2,14,15].

Одним из опаснейших осложнений хирургического вмешательства является гипоксия, в результате которой развивается ишемически-реперфузионный синдром. Нарушение васкуляризации из-за интраоперационного натяжения тканей повышает концентрацию биомаркеров гипоксии [16]. Из-за ишемии в крови повышается содержание АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП - маркеров повреждения органов [17]. При ишемии также снижается количество белков BDNF и TrkB, содержание которых в нейронах влияет на выживаемость последних [18]. Считается, что в анестезиологической практике риск ишемического/гипоксического повреждения головного мозга снижается при глубокой анестезии. Обоснование заключается в том, что более глубокая анестезия снижает потребность мозга в кислороде в большей степени, тем самым повышая толерантность организма к ишемии или гипоксии [19].

В данный момент подробно изучается влияние оперативного вмешательства и анестезии на когнитивные функции животных. Так, существуют данные о том, что многократные оперативные вмешательства и общая анестезия в период развития нервной системы влияют на когнитивные функции, тогда как однократные редко вызывают когнитивную дисфункцию у взрослых. Доказано, что у молодых взрослых мышей, подвергнутых многократным лапаротомиям в течение короткого периода времени, несмотря на легкое нейровоспаление, не наблюдается ухудшение памяти [20]. Факторы риска периоперационных когнитивных расстройств снижают упражнения с отягощением, например, таким как повышенная мышечная масса тела [21]. Индукция сверхэкспрессии микроРНК miP-124-3p облегчает восстановление когнитивной функции, уменьшает периферическое воспаление и апоптоз [22]. Селективные ингибиторы Drp1, Mdivi-1 также оказывают за-

щитное действие, улучшая митохондриальную дисфункцию и уменьшая воспалительную реакцию организма животного [23].

Одним из следствий влияния операции на когнитивные функции является послеоперационная когнитивная дисфункция – одно из осложнений хирургического вмешательства, приводящих к получению недостоверных результатов исследований и повышающих риск летального исхода. Накопление митохондриального α -синуклеина после анестезии и хирургической травмы значительно нарушает митохондриальный гомеостаз и способствует митохондриально-зависимому апоптозу нейронов [24]. Доказано, что хирургические операции малой травматичности оказывают минимальное воздействие на рабочую, кратковременную и долговременную память с тенденцией восстановления в течение 2 недель, а операции высокой травматичности – более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти [25]. Упражнения с отягощениями снижают факторы риска периоперационных нейрокогнитивных расстройств, а также синаптический дефицит и нейровоспаление, возможно, за счет улучшения здоровья митохондрий через BDNF-рецепторы [26]. В послеоперационном периоде могут возникнуть и другие эффекты. Так, исследовалось влияние хирургического стресса на активность мышей; в качестве последнего применялась открытая абдоминальная операция. В послеоперационном периоде у мышей с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась гипоактивность, также снизился уровень норадреналина в гиппокампе после операции. Эти данные могут свидетельствовать о подавляющем влиянии хирургического стресса на поведенческую активность и влияние гиппокампа при сахарном диабете 2 типа [27]. Общая анестезия нарушает нормальные механизмы терморегуляции и приводит к развитию непреднамеренной гипотермии [5]. Гипотермия оказывает генерализованное воздействие на организм, с вовлечением в ответную реакцию всех органов и систем, и способствует развитию полиорганной недостаточности [4]. Во время глубокой гипотермии в гипоталамусе обнаруживается большое количество c-Fos-положительных клеток. Как поддержание, так и восстановление после глубокой гипотермии приводят к повреждению гипоталамуса, но в течение недели наступает его восстановление [28]. Умеренная гипотермия оказывает выраженное модулирующее влияние на систему микроциркуляции. Вазодилатация свидетельствует о том, что

организм крыс пребывает в стадии декомпенсации. Через 5 дней после восстановления нормальной температуры тела снижается тонус сосудов и увеличивается интенсивность кровотока, в крови появляются маркеры тромбинемии и угнетается фибринолиз – возникает риск развития тромбозов. Через 2 недели развивается вазоспазм, что свидетельствует о сохранении симпатической импульсации и повышенной жесткости сосудов [4]. Для предотвращения непреднамеренной гипотермии во время общей анестезии важно применять предварительное согревание, а для более длительных процедур в ходе операции проводить пассивное или более эффективное активное согревание, а также следить за адекватностью условий содержания лабораторных животных в вивариях [6, 29]. Гипотермия, вызванная анестезией, мешает адекватной оценке боли у крыс, что подчеркивает важность поддержания нормотермии во избежание завышенных показателей и получения точной оценки боли [30]. Также в экспериментальной модели холестаза на крысах было показано, что при повышении содержания билирубина в крови снижается чувствительность к боли [31]. Точная и своевременная оценка продолжающегося болевого синдрома необходима для обеспечения благополучия лабораторных грызунов и получения достоверных данных при исследовании указанного показателя [30]. Активация орексиновых нейронов, которые играют важную роль в контроле сна и бодрствования, питания и энергетическом гомеостазе, через дизайнерский рецептор может ускорить пробуждение и улучшить контроль над болью [32].

Крысы являются одними из наиболее часто используемых в экспериментальной хирургии видами лабораторных животных. Таким образом, им также необходимо обеспечить адекватную анестезию и обезболивание, в соответствии с принципом «refinement» («смягчение») 3R [33]. Анестезия должна обеспечивать низкие побочные эффекты для воспроизводства, достоверности и стабильности экспериментальных условий [7]. Существует возможность обезболивания крыс с помощью ароматизированных таблеток, содержащих габапентин, карпрофен или их комбинацию, эффективно ослабляющих послеоперационную механическую гиперчувствительность в течение 3 дней после операции. Более того, обеспечение послеоперационной анальгезии крысам путем перорального введения, по сравнению с инъек-

циями, снижает стрессовый фактор и технически проще для исследователей [34].

Важно учитывать использование медикаментов и дополнительных инструментов для лечения полиорганной недостаточности, причиной которой часто является периоперационная гипотермия. Лабораторным животным в одном из исследований вводили агонист альфа-адренорецепторов дексмететомидина, что снизило частоту острого повреждения почек, улучшило оксигенацию, дало дополнительный анальгезирующий эффект, снизило дефицит кислорода в ишемизированном миокарде, степень оксидативного стресса и т.д. Возможно непосредственное влияние лекарственного препарата на астроциты, которые участвуют в передаче сигналов боли [12].

Анестезия оказывает непосредственное влияние и на метаболизм животных. Было проведено исследование влияния ингаляционных анестетиков - севофлурана и изофлурана, и инъекционных анестетиков - пропофола и авертина, на метаболизм новорожденных (7-8 дней) и взрослых (2-3 месяца) мышей. В результате были получены данные о влиянии указанных анестетиков на уровень глюкозы крови. Так, у новорожденных мышей оба ингаляционных анестетика вызывали тяжёлую гипогликемию, в то время как у взрослых – гипергликемию; инъекционные анестетики не оказывали подобных эффектов [35].

В исследованиях последних лет был изучен эффект снотворных средств при совместном применении с ингаляционной анестезией. У мышей бротизолам увеличивал длительность периода восстановления после анестезии изофлураном в светлый период (фаза сна) более выражено, по сравнению с темным периодом (активная фаза), в то время как суворексант оказывал подобный эффект только в темный период. Так, бротизолам усиливал ГАМК-ергическую функцию, вызывающую сон, в то время как суворексант подавлял орексинергическую функцию, участвующую в пробуждении. Таким образом, Sugano A, Murai H. и соавторы пришли к выводу о том, что бротизолам может задерживать восстановление после анестезии изофлураном, подавляя множественные популяции ГАМК-ергических нейронов, расположенных по всему мозгу - от коры до продолговатого мозга [20].

В литературных источниках отмечается возможное иммуномодулирующее действие общих анестетиков, которое может привести к различным последствиям, таким как подавление иммун-

ного ответа, предотвращение или минимизация дальнейшего повреждения дистальных органов или подавление иммунной реакции хозяина, что может привести к недопустимо повышенному риску оппортунистических инфекций. Иммуносупрессия может привести к благоприятным эффектам, уменьшая системное и местное воспаление, или, наоборот к негативным эффектам, которые приводят к повышенному риску развития инфекции [36].

У крыс, перенесших оперативное вмешательство в условиях общей анестезии, метастазирование рака печени отмечалось реже по сравнению с крысами, которым была проведена общая анестезия с эпидуральной блокадой, что может быть связано с ингибированием STAT3 и некоторых соответствующих цитокинов [37]. Часто используемыми наркозными средствами у исследователей являются галогенсодержащие ингаляционные анестетики. Существует множество исследований о влиянии данных анестетиков на организм подопытных животных, дающих ценную информацию, которую необходимо учитывать при интерпретации экспериментальных данных. Так, галогенсодержащие анестетики способны вмешиваться в работу различных звеньев, ответственных за реализацию системной воспалительной реакции и окислительного дистресса, а также ограничивать повреждающие воздействия при развитии полиорганной недостаточности и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что прекондиционирование изофлураном и севофлураном оказывает защитный эффект при моделировании ишемии миокарда у крыс [38]. Однако у крыс под наркозом изофлураном наблюдалось значительное повышение показателей стресса эндоплазматического ретикулума из крови и печени по сравнению с крысами, получившими пропофол. Уровень гомологичных белков CCAAT-enhancer-binding protein в крови также был значительно выше при анестезии изофлураном [39].

Ингаляционная индукция обеспечивает безопасное и безболезненное проведение анестезии. Севофлуран подходит для ингаляционной индукции, так как он вызывает быстрое начало анестезии и вызывает меньшее раздражение дыхательных путей, чем другие летучие анестетики [7]. Также, в литературных источниках отмечены данные о влиянии севофлурана на формирование нервной системы крыс в раннем возрасте [40]. При необходимости поддержания анестезии в течение нескольких часов с использованием летучих ане-

стетиков возможны сложности, связанные с выделением летучих токсических веществ. В свою очередь, применение ингаляционной анестезии с включением в контур поглотителя углекислого газа (натронная известь) решает вышеизложенные затруднения, при этом статистически значимых изменений в биохимических показателях крови исследуемых животных, признаков острых воспалительных процессов и снижения иммунологических показателей не наблюдалось [40]. Также предлагается использовать комбинацию ингаляционной индукции с внутривенной поддерживающей терапией, что уменьшает недостатки текущей анестезии у грызунов и может улучшить обезболивание и анестезию [10]. Однако длительное воздействие инъекционной анестезии не является безопасным. Ранее часто применяемая анестезия кетамин, медетомидин и тиопенталом вызывала высокую смертность у крыс. По данным авторов, у всех исследуемых крыс наблюдалась обтурация дыхательных путей слюной с последующим удушьем. Во избежание такого действия, с учётом необходимости повторной анестезии, следует выдерживать необходимый период безопасности в 8,5 суток [41]. В ряде случаев возможно введение препаратов внутрибрюшинно, но и этот способ имеет определенные недостатки, такие как повышенный стресс для животного, неуверенное положение иглы, непостоянную концентрацию препарата в плазме, а также ограничение использования методики при проведении моделирования процесса в брюшной полости [7].

Зачастую исследователи используют различные смеси веществ для достижения необходимой анестезии. Состав таких комплексов веществ довольно сильно различается, поскольку каждый имеет свои преимущества и недостатки в различных плоскостях исследований. Так, по сравнению с кетамин-дексмедетомидин и кетамин-ксилазин, вдыхание изофлурана через носовой конус приводило к более быстрой индукции, переходу в хирургическую плоскость анестезии и первоначальному выздоровлению. Кроме того, изофлуран обеспечивал оптимальную анестезию на протяжении всей процедуры для большинства крыс. В отличие от кетамин-дексмедетомидина и кетамин-ксилазина, изофлуран не изменял ректальную температуру или частоту дыхания в течение периода хирургической переносимости, тогда как кетамин-дексмедетомидин и кетамин-ксилазин снижали ректальную температуру на последнем этапе анестезии и вызывали угнетение кардиоре-

спираторной функции. Изофлуран был самым надежным и эффективным анестетиком у рисовых крыс и поддерживал хирургическую глубину анестезии в течение 30 минут [43]. Однако изофлуран может увеличивать объем мозговой крови, влияя на исследование нейротоксичности, и на жизнеспособность нейронов, мешая эффективно оценивать последствия инсультов [44]. Наиболее часто используемые анестетики - кетамин, галотан, пропофол - влияют на парциальное давление углекислого газа в крови и могут вызвать респираторный ацидоз. Поэтому необходимо тщательно контролировать все жизненно важные параметры животного и восстанавливать водно-электролитный баланс в том случае, если он был изменён [45, 46].

В экспериментах на крысах также часто используются смеси веществ, содержащие золетил и/или ксилазин. Ксилазин (агонист альфа-2-адреналиновых рецепторов) обычно комбинируют с кетамином и золетилом для достижения продолжительного анестезирующего, анальгетического эффектов и мышечной релаксации, с относительно невыраженными побочными эффектами [47, 48, 49]. Однако при внутримышечном комбинированном применении ксилазина и золетила средний период восстановления составляет, по данным литературы, $142,6 \pm 49,3$ мин, что, например, сильно отличается от ингаляционного введения (изофлуран) - $4,1 \pm 1,2$ мин [47, 50]. Помимо этого, в литературных данных имеется информация о влиянии тилетамин-золазепам-ксилазина при анестезии крыс перед эвтаназией, за которой часто в экспериментах следует забор крови для биохимических анализов. Внутримышечное введение тилетамин-золазепам-ксилазина приводит к снижению в сыворотке крови уровня общего белка и альбумина, холестерина, триглицеридов, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и креатинина, так же описывается снижение количества ионов кальция, фосфатов, хлоридов и калия по сравнению с введением CO_2 , вместе с этим, повышается уровень натрия. В свою очередь, уровни большинства клинико-биохимических показателей сыворотки крови у крыс и мышей в ходе исследования имели тенденцию к завышению после вдыхания CO_2 , что, по мнению авторов, могло привести к маскировке возможного эффекта противовоспалительных препаратов в опытах на животных [48]. В других исследованиях было показано, что уровни артериального

давления и частоты сердечных сокращений после применения данной комбинации анестетиков были ниже, чем при использовании изофлурана или хлоралгидрата в эксперименте [51, 52]. Кроме этого, выявленное удлинение интервала QT, под действием комбинации тилетамин/золазепам + ксилазин, может усиливать кардиотоксичность других применяемых в эксперименте препаратов [52].

Анестетик, в первую очередь, влияют на работу головного мозга. В исследовании Paasonen J. и Stenroos P. было изучено изменение функциональной связности отделов мозга крыс под влиянием анестезии, по сравнению с крысами, пребывающими во время исследования в бодрствовании. Результаты, полученные при анестезии пропофолом и уретаном, были наиболее похожи на наблюдаемые у бодрствующих крыс [47]. В исследовании Chen Y., Bao W. и соавторов изучалось дозозависимое действие пропофола на функциональную сеть мозга и метаболические процессы в нём. Так, при действии высоких доз пропофола наблюдалось снижение уровня метаболизма в различных частях мозга. Также авторами было установлено, что при более глубокой анестезии метаболизм, в том числе метаболизм глюкозы, больше снижался в корковых отделах, чем в подкорковых. Это свидетельствует о пространственном сдвиге метаболизма из коры в подкорковые отделы мозга при более глубокой анестезии. Пропофол потенцирует постсинаптическое торможение ГАМК, поэтому его эффект может зависеть от регионального распределения ГАМК-рецепторов и, следовательно, вызывать изменения метаболизма в различных областях мозга. Учитывая, что мозговая активность связана с метаболическим потоком, повышение однородности метаболической активности во всем мозге при углублении анестезии может указывать на то, что его активность в таких состояниях более синхронизирована. Это соотносится с информацией о том, что нарушаются высшие функции мозга - сознание, познание и т.д. [48]. Риск развития потенциальных побочных эффектов и других проблем может быть нивелирован выбором оптимальной дозировки и путей введения анестетиков. Например, подкожное введение кетамина-ксилазина и ксилазина-альфа-ксалона сопровождается более низким уровнем смертности, чем внутривентрикулярное. Недостатком подкожных инъекций является связанный с ними риск реакций в месте инъекции. Непрерывная инфузия с равной скоростью

не представляет таких же рисков, как внутрибрюшинное введение (следует учитывать, что внутрибрюшинная инъекция связана с риском развития перитонита, абдоминальных спаек, перфорации желудочно-кишечного тракта и дистресса). Однако, несмотря на сложность постановки катетера крысам, этот способ позволяет непрерывно титровать дозу с немедленным эффектом [49]. Использование метода катетеризации сосудов позволяет уменьшить выраженность дискомфорта и уровня стресса животных, а, следовательно, и избежать нежелательных физиологических изменений, которые могут повлиять на результаты эксперимента. В то же время, данный метод имеет свои осложнения (кровотечение, травмы других органов и тканей в области операции, дыхательные и гемодинамические нарушения), предупредить которые может хирург с высокой квалификацией [6].

Серьезной проблемой является пренебрежение экспериментаторами принципами премедикации, позволяющей уменьшить негативные последствия наркоза и операционно-анестезиологический риск. Сравнительная оценка ценовой, правовой и санкционной доступности средств для наркоза отсутствует. В последнее время это крайне важно. Приходится отказываться от многих ме-

тодик и, чтобы продолжать работу, переходить на другие – часто не самые лучшие.

Заключение

Существуют различные группы факторов, влияющих на периоперационный период лабораторных животных: выбор наркоза и способа его введения; гипотермия, вызванная индукцией наркозом и неправильным содержанием лабораторных животных в вивариях; ишемически-реперфузионный синдром, вызванный гипоксией, обусловленной периоперационным натяжением тканей; несостоятельность швов области хирургического вмешательства; боль; неправильная подготовка животного к операции и использование дополнительных методов и медикаментов. Необходимо учитывать все данные факторы в интерпретации результатов эксперимента, на ход которого они могут повлиять, чтобы попытаться нивелировать их воздействие или откорректировать показатели исследования.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Лазаренко В.А., Ткаченко П.В., Липатов В.А., Наимзада М.Д. Управление научной лабораторией: лучшие практики и вызовы времени. *Аккредитация в образовании*. 2019; 4: 26-28.
2. Наимзада М. Д. З., Липатов В. А., Денисов А. А. От операционного блока кафедры до современной хирургической лаборатории: актуальность интеграции медицинского образования и науки. *Innova*. 2020; 3 (20): 48-51.
3. Лазаренко В. А., Липатов В. А., Наимзада М. Д. З. Лаборатория экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ Курского государственного медицинского университета. *Эксперимент в хирургии и онкологии*. 2020; 10-12.
4. Карпова ИЮ, Перетягин ПВ, Орлинская НЮ, Широкова НЮ, Пятова ЕД, Птушко СС. Изучение морфологической трансформации и особенностей сосудистого кровотока стенки тонкой и толстой кишки при моделировании ишемии в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2023;16(2):120-129. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-120-129
5. Лапин К.Н., Рыхков И.А., Мальцева В.А., Удут Е.В. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 3: 168-181.
6. Rufiange M, Leung VSY, Simpson K, Pang DSJ. Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats. *PLoS One*. 2020;15(3): e0219722. doi: 10.1371/journal.pone.0219722.
7. Kiefer D, Müller-Wirtz LM, Maurer F, Hüppe T, Mathes AM, Volk T, Kreuer S, Fink T. Intravenous propofol, ketamine (ketofol) and rocuronium after sevoflurane induction provides long lasting anesthesia in ventilated rats. *Experimental Animals*. 2022;71(2):231-239. doi: 10.1538/expanim.21-0147.
8. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Неймарк А.Е., Берко О.М., Глистенкова Д. Д., Карелли Л.Г., Полозов А.С., Галагудза М. М. Хирургическая коррекция метаболического синдрома в эксперименте на крысах: методические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 1: 59-74.
9. Трухан А.П., Терешко Д.Г., Летковская Т.А. Сравнительная оценка эффективности внутрибрюшинного и внутримышечного способов введения метилэтилпиридинола гидрохлорида (эмоксипи-

References

1. Lazarenko VA, Tkachenko PV, Lipatov VA, Naimzada MD. Scientific Laboratory management: best practices and challenges of the time. *Akkreditaciya v obrazovanii*. 2019; 4: 26-28. (in Russ.)
2. Naimzada MDZ, Lipatov VA, Denisov AA. From the operating unit of the department to the modern surgical laboratory: the relevance of the integration of medical education and science. *Innova*. 2020; 3 (20): 48-51. (in Russ.)
3. Lazarenko VA, Lipatov VA, Naimzada MDZ. Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of the Research Institute of Medical Sciences of the Kursk State Medical University. *Эксперимент в хирургии и онкологии*. 2020; 10-12. (in Russ.)
4. Karpova IY, Peretyagin PV, Orlinkaya NY, Shirokova NY, Pyatova ED, Ptushko SS. Study of morphological transformation and features of vascular blood flow of the wall of the small and large intestine in the simulation of ischemia in the experiment. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2023;16(2):120-129. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-120-129 (in Russ.)
5. Lapin KN, Ryzhkov IA, Mal'tseva VA, Udut EV. Vascular catheterization of small laboratory animals in biomedical research: technological aspects of the method (review). *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2021; 3: 168-181. (in Russ.)
6. Rufiange M, Leung VSY, Simpson K, Pang DSJ. Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats. *PLoS One*. 2020;15(3): e0219722. doi: 10.1371/journal.pone.0219722.
7. Kiefer D, Müller-Wirtz LM, Maurer F, Hüppe T, Mathes AM, Volk T, Kreuer S, Fink T. Intravenous propofol, ketamine (ketofol) and rocuronium after sevoflurane induction provides long lasting anesthesia in ventilated rats. *Experimental Animals*. 2022;71(2):231-239. doi: 10.1538/expanim.21-0147.
8. Kornushin OV, Toropova YAG, Nejmark AE, Berko OM, Glistenkova DD, Karelli LG, Polozov AS, Galagudza MM. Surgical correction of metabolic syndrome in an experiment on rats: methodological aspects. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2018; 1: 59-74. (in Russ.)
9. Truhan AP, Tereshko DG, Letkovskaya TA. Comparative evaluation of the effectiveness of intraperitoneal and intramuscular methods of administration of methylethylpyridinol hydrochloride (emoxypine) in

- на) при травматических поражениях мышц конечности. *Новости хирургии*. 2020;28(5):491-497.
10. Hsu AKW, Roman SS, Bagatini MD, Marafon F, do Nascimento Junior P, Modolo NSP. Intermittent Fasting before Laparotomy: Effects on Glucose Control and Histopathologic Findings in Diabetic Rats. *Nutrients*. 2021;13(12):4519. doi: 10.3390/nu13124519.
 11. Соколов А.С., Коршунов А.В., Рустамова В.С., Чернов А.Л. Лактат натрия - выбор для инфузионных растворов с резервной щелочностью. *Медицина неотложных состояний*. 2017;2(81):63-69.
 12. Витик А.А., Шень Н.П. Органопротекторные свойства агониста α_2 -адренорецепторов дексметомидина (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2018; 4:74-79.
 13. Мосолова А.В., Климова Л.Г., Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Семькин Д.А., Затолокина Е.С. Оценка биоцидной активности нового шовного материала, импрегнированного мирамистином. *Вестник ВолГМУ*. 2021; 1(77): 31-35.
 14. Wei G, Wu Y, Gao Q, Shen C, Chen Z, Wang K, Yu J, Li X, Sun X. Gallic Acid attenuates postoperative intra-abdominal adhesion by inhibiting inflammatory reaction in a rat model. *Medical Science Monitor*. 2018; 24: 827-838. doi: 10.12659/MSM.908550
 15. Суковатых Б. С., Жуковский В.А., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю. Современные технологии профилактики послеоперационного спайкообразования. *Вестник хирургии имени ИИ Грекова*. 2014; 173(5): 98-104.
 16. Морозов Д. Д., Морозова О. Л., Севергина Л. О., Марчук Т. Д., Тарасова Д.С., Морозов Д.А. Периоперационная ишемия neorectum'a. Экспериментальная модель. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(4): 47-53. doi 10.20953/1817-7646-20204-47-53.
 17. Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Сепиашвили Р. И., Быков И. М., Устинова Е. С., Быков М. И. Выбор оптимального маркера остро повреждения печени крыс в эксперименте. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2020;24(4):293-303.
 18. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Голубев А.М., Голубева Н.В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018;14(6):41-50.
 19. Tasbihgou SR, Netkova M, Kalmar AF, Doorduyn J, Struys MMRF, Schoemaker RG, Absalom AR. Brain changes due to hypoxia during light anaesthesia can be prevented by deepening anaesthesia; a study in rats. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193062. doi: 10.1371/journal.pone.0193062.
 20. Sugano A, Murai H, Horiguchi S, Yoshimoto Y, Amano Y, Kimura T, Iba Y. Influence of light-dark cycle on delayed recovery from isoflurane anesthesia induced by hypnotics in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;145(4):335-339. doi: 10.1016/j.jpsh.2021.02.003.
 21. Liu Y, Chu JMT, Ran Y, Zhang Y, Chang RCC, Wong GTC. Prehabilitative resistance exercise reduces neuroinflammation and improves mitochondrial health in aged mice with perioperative neurocognitive disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1):150. doi: 10.1186/s12974-022-02483-1.
 22. Han J, Pu CX, Xiao QX, Tang LJ, Liu T, He L, Ren YB, Liu Q, Zhang Y. miRNA-124-3p targeting of LPIN1 attenuates inflammation and apoptosis in aged male rats cardiopulmonary bypass model of perioperative neurocognitive disorders. *Experimental Gerontology*. 2021; 155:111578. doi: 10.1016/j.exger.2021.111578.
 23. Lin N, Jin JW, Lai ZM, Zhang DF, Chen Y, Guo HG, Liu JL. Mdivi-1 improves postoperative neurocognitive disorders in aged rats undergoing splenectomy by inhibiting dynamin-related protein-1. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(24):1338. doi: 10.21037/atm-22-5496.
 24. Li Y, Yuan Y, Li Y, Han D, Liu T, Yang N, Mi X, Hong J, Liu K, Song Y, He J, Zhou Y, Han Y, Shi C, Yu S, Zou P, Guo X, Li Z. Inhibition of α -synuclein accumulation improves neuronal apoptosis and delayed postoperative cognitive recovery in aged mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021:5572899. doi: 10.1155/2021/5572899.
 25. Шарипова В.Х., Валиханов А.А., Алимов А.Х., Абдуллаев Ж.Г. Влияние операций большой травматичности на когнитивные функции у крыс. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(3):86-92.
 26. Liu Y, Chu JMT, Ran Y, Zhang Y, Chang RCC, Wong GTC. Prehabilitative resistance exercise reduces neuroinflammation and improves mitochondrial health in aged mice with perioperative neurocognitive disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1):150. doi: 10.1186/s12974-022-02483-1.
 27. Nishimura M, Nomura Y, Egi M, Obata N, Tsunoda M, Mizobuchi S. Suppression of behavioral activity and hippocampal noradrenaline caused by surgical stress in type 2 diabetes model mice. *BMC Neurosci*. 2020;21(1):8. doi: 10.1186/s12868-020-0556-y.
 28. Shimaoka H, Shiina T, Suzuki H, Horii Y, Horii K, Shimizu Y. Successful induction of deep hypothermia by isoflurane anesthesia and cooling in a non-hibernator, the rat. *Journal of physiological sciences*. 2021;71(1):10. doi: 10.1186/s12576-021-00794-1
 29. traumatic limb muscle lesions. *Novosti hirurgii*. 2020;28(5):491-497. (in Russ.)
 10. Hsu AKW, Roman SS, Bagatini MD, Marafon F, do Nascimento Junior P, Modolo NSP. Intermittent Fasting before Laparotomy: Effects on Glucose Control and Histopathologic Findings in Diabetic Rats. *Nutrients*. 2021;13(12):4519. doi: 10.3390/nu13124519.
 11. Sokolov AS, Korshunov AV, Rustomova VS, Chernov AL. Sodium lactate is the choice for infusion solutions with reserve alkalinity. *Medicina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2017;2(81):63-69. (in Russ.)
 12. Vitik AA, Shen' NP. Organoprotective properties of the alpha-adrenergic receptor agonist dexmedetomidine (literature review). *Vestnik intensivnoy terapii imeni A. I. Saltanova*. 2018; 4:74-79. (in Russ.)
 13. Mosolova AV, Klimova LG, Sukovatyh BS, Zatolokina MA, Semykin DA, Zatolokina ES. Assessment of the biocidal activity of a new suture material impregnated with miramistin. *Vestnik VolGMU*. 2021; 1(77): 31-35. (in Russ.)
 14. Wei G, Wu Y, Gao Q, Shen C, Chen Z, Wang K, Yu J, Li X, Sun X. Gallic Acid attenuates postoperative intra-abdominal adhesion by inhibiting inflammatory reaction in a rat model. *Medical Science Monitor*. 2018; 24: 827-838. doi: 10.12659/MSM.908550
 15. Sukovatyh BS, Zhukovskij VA, Lipatov VA, Blinkov YUYU. Modern technologies for the prevention of postoperative adhesions. *Vestnik hirurgii imeni II Grekova*. 2014; 173(5): 98-104. (in Russ.)
 16. Morozov DD, Morozova OL, Severgina LO, Marchuk TD, Tarasova DS, Morozov DA. Perioperative ischemia of the neorectum. The experimental model. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020;15(4): 47-53. doi 10.20953/1817-7646-20204-47-53. (in Russ.)
 17. Popov KA, Cymbalyuk IYU, Sepiashvili RI, Bykov IM, Ustinov ES, Bykov MI. Choosing the optimal marker of acute liver damage in rats in an experiment. *Vestnik RUDN. Seriya: Medicina*. 2020;24(4):293-303. (in Russ.)
 18. Ostrova IV, Avrushchenko MSH, Golubev AM, Golubeva NV. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018;14(6):41-50. (in Russ.)
 19. Tasbihgou SR, Netkova M, Kalmar AF, Doorduyn J, Struys MMRF, Schoemaker RG, Absalom AR. Brain changes due to hypoxia during light anaesthesia can be prevented by deepening anaesthesia; a study in rats. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193062. doi: 10.1371/journal.pone.0193062.
 20. Sugano A, Murai H, Horiguchi S, Yoshimoto Y, Amano Y, Kimura T, Iba Y. Influence of light-dark cycle on delayed recovery from isoflurane anesthesia induced by hypnotics in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;145(4):335-339. doi: 10.1016/j.jpsh.2021.02.003.
 21. Liu Y, Chu JMT, Ran Y, Zhang Y, Chang RCC, Wong GTC. Prehabilitative resistance exercise reduces neuroinflammation and improves mitochondrial health in aged mice with perioperative neurocognitive disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1):150. doi: 10.1186/s12974-022-02483-1.
 22. Han J, Pu CX, Xiao QX, Tang LJ, Liu T, He L, Ren YB, Liu Q, Zhang Y. miRNA-124-3p targeting of LPIN1 attenuates inflammation and apoptosis in aged male rats cardiopulmonary bypass model of perioperative neurocognitive disorders. *Experimental Gerontology*. 2021; 155:111578. doi: 10.1016/j.exger.2021.111578.
 23. Lin N, Jin JW, Lai ZM, Zhang DF, Chen Y, Guo HG, Liu JL. Mdivi-1 improves postoperative neurocognitive disorders in aged rats undergoing splenectomy by inhibiting dynamin-related protein-1. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(24):1338. doi: 10.21037/atm-22-5496.
 24. Li Y, Yuan Y, Li Y, Han D, Liu T, Yang N, Mi X, Hong J, Liu K, Song Y, He J, Zhou Y, Han Y, Shi C, Yu S, Zou P, Guo X, Li Z. Inhibition of α -synuclein accumulation improves neuronal apoptosis and delayed postoperative cognitive recovery in aged mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021:5572899. doi: 10.1155/2021/5572899.
 25. SHaripova VH, Valihanov AA, Alimov AH, Abdullaev ZHG. The effect of high-trauma surgeries on cognitive functions in rats. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2020;13(3):86-92. (in Russ.)
 26. Liu Y, Chu JMT, Ran Y, Zhang Y, Chang RCC, Wong GTC. Prehabilitative resistance exercise reduces neuroinflammation and improves mitochondrial health in aged mice with perioperative neurocognitive disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1):150. doi: 10.1186/s12974-022-02483-1.
 27. Nishimura M, Nomura Y, Egi M, Obata N, Tsunoda M, Mizobuchi S. Suppression of behavioral activity and hippocampal noradrenaline caused by surgical stress in type 2 diabetes model mice. *BMC Neurosci*. 2020;21(1):8. doi: 10.1186/s12868-020-0556-y.
 28. Shimaoka H, Shiina T, Suzuki H, Horii Y, Horii K, Shimizu Y. Successful induction of deep hypothermia by isoflurane anesthesia and cooling in a non-hibernator, the rat. *Journal of physiological sciences*. 2021;71(1):10. doi: 10.1186/s12576-021-00794-1
 29. Rufiange M, Leung VS, Simpson K, Pang DS. Prewarming followed by active warming is superior to passive warming in preventing hypothermia for short procedures in adult rats (*rattus norvegicus*)

29. Rufiange M, Leung VS, Simpson K, Pang DS. Prewarming followed by active warming is superior to passive warming in preventing hypothermia for short procedures in adult rats (*rattus norvegicus*) under isoflurane anesthesia. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(4):377-83. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000114
30. Klune CB, Robbins HN, Leung VS, Pang DS. Hypothermia during general anesthesia interferes with pain assessment in laboratory rats (*rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(6):719-725. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-20-000018
31. Kong E, Wang H, Wang X, Zhang Y, Zhang J, Yu W, Feng X, Sun Y, Wu F. Bilirubin induces pain desensitization in cholestasis by activating 5-hydroxytryptamine 3a receptor in spinal cord. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9: 605855. doi: 10.3389/fcell.2021.605855
32. Yu Q, Li J, Dai CL, Li H, Iqbal K, Liu F, Gong CX. Anesthesia with sevoflurane or isoflurane induces severe hypoglycemia in neonatal mice. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231090. doi: 10.1371/journal.pone.0231090.
33. Липатов В. А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. *Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова*. 2019; 27(2): 245-257.
34. Zude BP, Jampachaisri K, Pacharinsak C. Use of Flavored Tablets of Gabapentin and Carprofen to Attenuate Postoperative Hypersensitivity in an Incisional Pain Model in Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(2): 163-169. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000093
35. Zhou W, Cheung K, Kyu S, Wang L, Guan Z, Kurien PA, Bickler PE, Jan LY. Activation of orexin system facilitates anesthesia emergence and pain control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115(45): E10740-E10747. doi: 10.1073/pnas.1808622115.
36. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86(2):181-195. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13627-9
37. Yang B, Qian F, Li W, Li Y, Han Y. Effects of general anesthesia with or without epidural block on tumor metastasis and mechanisms. *Oncology Letters*. 2018;15(4):4662-4668. doi: 10.3892/ol.2018.7870
38. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогеносодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26-45
39. Seo EH, Piao L, Park HJ, Lee JY, Sa M, Oh CS, Lee SH, Kim SH. Impact of general anaesthesia on endoplasmic reticulum stress: propofol vs. isoflurane. *International Journal of Medical Sciences*. 2019; 16(9):1287-1294. doi: 10.7150/ijms.36265
40. Wang J, Yang B, Ju L, Yang J, Allen A, Zhang J, Martynyuk AE. The Estradiol Synthesis Inhibitor Formestane Diminishes the Ability of Sevoflurane to Induce Neurodevelopmental Abnormalities in Male Rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020; 14: 546531. doi: 10.3389/fnsys.2020.546531
41. Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре. *Наука и здравоохранение*. 2019; 2: 76-82.
42. Sajovic J, Trandafilović M, Drevenšek G, Kužner J, Drevenšek M. Frequently applied ketamine, medetomidine and thiopental anaesthesia induces high mortality in Wistar rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022; 26(1):158-167.
43. Jiron JM, Mendieta Calle JL, Castillo EJ, Abraham AM, Messer JG, Malphurs WL, Malinowski C, Grove K, Reznikov LR, Zubcevic J, Aguirre JI. Comparison of Isoflurane, Ketamine-Dexmedetomidine, and Ketamine-Xylazine for General Anesthesia during Oral Procedures in Rice Rats (*Oryzomys palustris*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58(1):40-49. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032
44. Limprasutr V, Sharp P, Jampachaisri K, Pacharinsak C, Durongphongtorn S. Tiletamine/zolazepam and dexmedetomidine with tramadol provide effective general anesthesia in rats. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021;4(1):40-46.
45. Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta biomedica scientifica*. 2018;89(3):337-342. doi: 10.23750/abm.v89i3.5824
46. Mohov EN, Kadykov VA, Morozov AM. About the possibility of using laboratory animals in experimental surgery. *Hirurgicheskaya praktika*. 2018; 2(34): 33-38. (in Russ.)
47. Kim JY, Lee JI, Jeong JH, Fang Y, Ju MK, Kim SJ, Huh KH, Kim MS, Kim YS. Improved yield and functional parameters of rat pancreas islets isolated under intramuscular anesthesia. *Cell Transplant*. 2010;19(6):743-50. doi: 10.3727/096368910X508843.
48. Khokhlova ON, Borozdina NA, Sadovnikova ES, Pakhomova IA, Rudenko PA, Korolkova YV, Kozlov SA, Dyachenko IA. Comparative study of the aftereffect of CO2 inhalation or tiletamine-zolazepam-xylazine anesthesia on laboratory outbred rats and mice. *Biomedicines*. 2022;10(2):512. doi: 10.3390/biomedicines10020512.
- under isoflurane anesthesia. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(4):377-83. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000114
30. Klune CB, Robbins HN, Leung VS, Pang DS. Hypothermia during general anesthesia interferes with pain assessment in laboratory rats (*rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(6):719-725. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-20-000018
31. Kong E, Wang H, Wang X, Zhang Y, Zhang J, Yu W, Feng X, Sun Y, Wu F. Bilirubin induces pain desensitization in cholestasis by activating 5-hydroxytryptamine 3a receptor in spinal cord. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9: 605855. doi: 10.3389/fcell.2021.605855
32. Yu Q, Li J, Dai CL, Li H, Iqbal K, Liu F, Gong CX. Anesthesia with sevoflurane or isoflurane induces severe hypoglycemia in neonatal mice. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231090. doi: 10.1371/journal.pone.0231090.
33. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part II. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2019; 27(2): 245-257. (in Russ.)
34. Zude BP, Jampachaisri K, Pacharinsak C. Use of Flavored Tablets of Gabapentin and Carprofen to Attenuate Postoperative Hypersensitivity in an Incisional Pain Model in Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(2): 163-169. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000093
35. Zhou W, Cheung K, Kyu S, Wang L, Guan Z, Kurien PA, Bickler PE, Jan LY. Activation of orexin system facilitates anesthesia emergence and pain control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115(45): E10740-E10747. doi: 10.1073/pnas.1808622115.
36. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86(2):181-195. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13627-9
37. Yang B, Qian F, Li W, Li Y, Han Y. Effects of general anesthesia with or without epidural block on tumor metastasis and mechanisms. *Oncology Letters*. 2018;15(4):4662-4668. doi: 10.3892/ol.2018.7870
38. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогеносодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26-45
39. Seo EH, Piao L, Park HJ, Lee JY, Sa M, Oh CS, Lee SH, Kim SH. Impact of general anaesthesia on endoplasmic reticulum stress: propofol vs. isoflurane. *International Journal of Medical Sciences*. 2019; 16(9):1287-1294. doi: 10.7150/ijms.36265
40. Wang J, Yang B, Ju L, Yang J, Allen A, Zhang J, Martynyuk AE. The Estradiol Synthesis Inhibitor Formestane Diminishes the Ability of Sevoflurane to Induce Neurodevelopmental Abnormalities in Male Rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020; 14: 546531. doi: 10.3389/fnsys.2020.546531
41. Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре. *Наука и здравоохранение*. 2019; 2: 76-82.
42. Sajovic J, Trandafilović M, Drevenšek G, Kužner J, Drevenšek M. Frequently applied ketamine, medetomidine and thiopental anaesthesia induces high mortality in Wistar rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022; 26(1):158-167.
43. Jiron JM, Mendieta Calle JL, Castillo EJ, Abraham AM, Messer JG, Malphurs WL, Malinowski C, Grove K, Reznikov LR, Zubcevic J, Aguirre JI. Comparison of Isoflurane, Ketamine-Dexmedetomidine, and Ketamine-Xylazine for General Anesthesia during Oral Procedures in Rice Rats (*Oryzomys palustris*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58(1):40-49. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032
44. Limprasutr V, Sharp P, Jampachaisri K, Pacharinsak C, Durongphongtorn S. Tiletamine/zolazepam and dexmedetomidine with tramadol provide effective general anesthesia in rats. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021;4(1):40-46.
45. Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta biomedica scientifica*. 2018;89(3):337-342. doi: 10.23750/abm.v89i3.5824
46. Mohov EN, Kadykov VA, Morozov AM. About the possibility of using laboratory animals in experimental surgery. *Hirurgicheskaya praktika*. 2018; 2(34): 33-38. (in Russ.)
47. Kim JY, Lee JI, Jeong JH, Fang Y, Ju MK, Kim SJ, Huh KH, Kim MS, Kim YS. Improved yield and functional parameters of rat pancreas islets isolated under intramuscular anesthesia. *Cell Transplant*. 2010;19(6):743-50. doi: 10.3727/096368910X508843.
48. Khokhlova ON, Borozdina NA, Sadovnikova ES, Pakhomova IA, Rudenko PA, Korolkova YV, Kozlov SA, Dyachenko IA. Comparative study of the aftereffect of CO2 inhalation or tiletamine-zolazepam-xylazine anesthesia on laboratory outbred rats and mice. *Biomedicines*. 2022;10(2):512. doi: 10.3390/biomedicines10020512.

- study of the aftereffect of CO₂ inhalation or tiletamine-zolazepam-xylazine anesthesia on laboratory outbred rats and mice. *Biomedicines*. 2022;10(2):512. doi: 10.3390/biomedicines10020512.
49. Kosenko PO, Smolikov AB, Voynov VB, Shaposhnikov PD, Saevskiy AI, Kirov VN. Effect of xylazine-tiletamine-zolazepam on the local field potential of the rat olfactory bulb. *Comp Med*. 2020;70(6):492-498. doi: 10.30802/AALAS-CM-20-990015.
 50. He S, Atkinson C, Qiao F, Chen X, Tomlinson S. Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2010 Jan;49(1):45-51. PMID: 20122316; PMCID: PMC2824967.
 51. Misak A, Grman M, Tomasova L. Use of a rat model to characterize 35 arterial pulse wave parameters in a comparative study of isoflurane and zolatil/xylazine anesthesia and the effect of acanthopanax senticosus extract. *Animal Model Exp Med*. 2023;6(5):474-488. doi:10.1002/ame2.12354
 52. Дубенский А.Ю., Рыжков И.А., Лапин К.Н., Цоколаева З.И. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023; 2: 79-86. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.
 53. Paasonen J, Stenroos P, Salo RA, Kiviniemi V, Gröhn O. Functional connectivity under six anesthesia protocols and the awake condition in rat brain. *Neuroimage*. 2018;172:9-20. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.014
 54. Chen Y, Bao W, Liang X, Zhang J. Propofol Anesthesia Alters Spatial and Topologic Organization of Rat Brain Metabolism. *Anesthesiology*. 2019; 131(4):850-865. doi: 10.1097/ALN.0000000000002876
 55. Heng K, Marx JO, Jampachairi K, Huss MK, Pacharinsak C. Continuous Rate Infusion of Alfaxalone during Ketamine-Xylazine Anesthesia in Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(2):170-175.
 49. Kosenko PO, Smolikov AB, Voynov VB, Shaposhnikov PD, Saevskiy AI, Kirov VN. Effect of xylazine-tiletamine-zolazepam on the local field potential of the rat olfactory bulb. *Comp Med*. 2020;70(6):492-498. doi: 10.30802/AALAS-CM-20-990015.
 50. He S, Atkinson C, Qiao F, Chen X, Tomlinson S. Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2010 Jan;49(1):45-51. PMID: 20122316; PMCID: PMC2824967.
 51. Misak A, Grman M, Tomasova L. Use of a rat model to characterize 35 arterial pulse wave parameters in a comparative study of isoflurane and zolatil/xylazine anesthesia and the effect of acanthopanax senticosus extract. *Animal Model Exp Med*. 2023;6(5):474-488. doi:10.1002/ame2.12354
 52. Dubenskii AYU, Ryzhkov IA, Lapin KN, Tsokolaeva ZI. The effect of the type of anesthesia on blood circulation in rats. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023; 2: 79-86. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86. (in Russ.)
 53. Paasonen J, Stenroos P, Salo RA, Kiviniemi V, Gröhn O. Functional connectivity under six anesthesia protocols and the awake condition in rat brain. *Neuroimage*. 2018;172:9-20. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.014
 54. Chen Y, Bao W, Liang X, Zhang J. Propofol Anesthesia Alters Spatial and Topologic Organization of Rat Brain Metabolism. *Anesthesiology*. 2019; 131(4):850-865. doi: 10.1097/ALN.0000000000002876
 55. Heng K, Marx JO, Jampachairi K, Huss MK, Pacharinsak C. Continuous Rate Infusion of Alfaxalone during Ketamine-Xylazine Anesthesia in Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2020; 59(2):170-175.

Информация об авторах

1. Морозов Артем Михайлович - к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: ammorozovv@gmail.com
2. Сергеев Алексей Николаевич - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru
3. Аскеров Эльшад Магомедович - к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: elschad.askerov@yandex.ru

Information about the Authors

1. Artem Mikhailovich Morozov - Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery of Tver State Medical University, e-mail: ammorozovv@gmail.com.
2. Alexey Nikolaevich Sergeev – M.D., Associate Professor, Head of the Department of General Surgery of Tver State Medical University, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru
3. Elshad Magomedovich Askerov - Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery of Tver State Medical University, e-mail: elschad.askerov@yandex.ru

Цитировать:

Морозов А.М., Сергеев А.Н., Аскеров Э.М. Факторы, влияющие на результаты эксперимента в периоперационном периоде. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2024; 17: 1: 41-50. DOI: 10.18499/2070-478X-2024-17-1-41-50.

To cite this article:

Morozov A.M., Sergeev A.N., Askerov E.M. Factors Affecting the Results of the Experiment in the Perioperative Period. *Journal of experimental and clinical surgery* 2024; 17: 1: 41-50. DOI: 10.18499/2070-478X-2024-17-1-41-50.