

Сравнительная характеристика и возможность использования наркотизирующих препаратов Золетил 100 и диэтиловый эфир при проведении операций по вживлению ЭЭГ-электродов на крысах

Ю.В.Фокин, Д.С.Сахаров

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

*Контактная информация: fokin-yuri@yandex.ru Юрий Владимирович Фокин,
sakharovdm@yandex.ru Дмитрий Сергеевич Сахаров.*

Подбор правильного вида наркоза при проведении электроэнцефалографических, диагностических и прочих исследований и операций на животных – важная задача для специалистов. Некачественный наркоз или недостаточный по силе может значительно осложнить работу и даже привести к гибели животного. При проведении полостных операций на крысах предпочтительнее использовать те наркотизирующие препараты, соотношение длительности наркозного влияния, степени обезболивания и уровня миорелаксации которых является оптимальным.

Ключевые слова: крысы, наркоз, Золетил 100, диэтиловый эфир, длительность наркоза, болевая чувствительность, миорелаксация, электроэнцефалография.

По современным данным наркоз — состояние, характеризующееся обратимым угнетением центральной нервной системы, проявляющееся в выключении сознания, подавлении чувствительности (в первую очередь — болевой), рефлекторных реакций и снижении тонуса мышц.

Вопросы анестезиологии и реаниматологии в клинике мелких животных сегодня являются достаточно острыми и актуальными. Несомненно, это связано с возросшим уровнем хирургической помощи животным, расширением спектра и объема оперативных вмешательств, появлением новых хирургических методов лечения, позволяющих даже в критических ситуациях сохранить жизнь животному [2].

Подбор правильного вида и способа введения наркоза при проведении различных исследований и операций на живот-

ных — важная задача для специалистов. Некачественный или недостаточный по силе наркоз может значительно осложнить работу или вызвать гибель животного. Однако вероятность анестезиологического риска (летального исхода при проведении наркоза) у немолодых животных, а также постанестезиологических осложнений порой несколько преувеличивается практикующими врачами, с целью оградить себя от ответственности, связанной с возможной смертью животного. Это, в свою очередь, формирует ложное мнение у владельцев и часто приводит к отказу от важных диагностических исследований и хирургических манипуляций, результатом чего является сокращение жизни их питомцев.

Выбор вида анестезии зависит от возраста и общего состояния больного животного, объема оперативного вмеша-

тельства, технических возможностей клиники (наличие наркозной аппаратуры, медикаментозное обеспечение и т.д.), квалификации врача.

Однако следует заметить, что не все виды наркоза сходны по своей глубине (силе наркотизирующего эффекта) — степени обезболивания (анальгезии), длительности действия и уровню миорелаксации. Ранее были проведены исследования по изучению влияния неингаляционных препаратов для общей анестезии (в т.ч. и Золетила 100) на макаках резусах, одним из заключений которых являлась рекомендация использовать комбинацию «золетил 100 + ксилазин» для проведения серьезных манипуляций с данными животными [3]. В связи с чем нам показалось интересным провести эксперимент, протестировав наиболее доступные виды неингаляционного и ингаляционного наркоза (золетил 100 и диэтиловый эфир), чтобы сравнить их по нескольким вышеописанным показателям и оценить возможность их применения на лабораторных крысах при проведении операций по вживлению ЭЭГ-электродов, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в НЦБМТ РАМН на 5 крысах линии WAG/GY трехмесячного возраста (самки), массой 210–250 г. Содержание животных — по барьерной системе, в клетке со свободным доступом к питью и пище (комбинированный корм, фирма ООО «Лабораторкорм»), зоогигиенические показатели — в пределах нормы, микробиологический статус — SPF.

В качестве неингаляционного наркоза использовался «Zoletil 100» — препарат для общей анестезии, содержащий в ка-

честве действующих веществ тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид. Тилетамин — общий анестетик диссоциативного действия, вызывающий выраженный анальгетический эффект, но недостаточное расслабление мышц. Он не подавляет глоточный, гортанный, кашлевой рефлекс, не угнетает дыхательную систему. Золазепам угнетает подкорковые области мозга, вызывая анксиолитическое и седативное действие, расслабляет поперечно-полосатую мускулатуру, усиливает анестетическое действие тилетамина. Он также предотвращает судороги, вызванные тилетаминем, улучшает мышечную релаксацию и ускоряет восстановление после наркоза. Выход из наркоза постепенный (2–6 часов) и спокойный, при условии отсутствия шума и яркого света. Препарат вводился внутривенно, в дозе 50 мг/кг.

Для ингаляционного наркоза нами был применен диэтиловый эфир — достаточно сильный анестетик, который долгое время широко использовался в ветеринарии при проведении хирургических манипуляций с мелкими животными (собаки, кошки, морские свинки, крысы, хомяки, мыши). Эфир практически не угнетает гемодинамику и функцию паренхиматозных органов, дает выраженный анальгезирующий эффект и хорошую мышечную релаксацию. Однако препарат имеет и ряд недостатков: раздражающее действие на слизистые оболочки с последующим усилением секретобразования, длительный период возбуждения и посленаркозного пробуждения [1]. Наркотизация препаратом осуществлялась в специальной маске, время наркотизации (до признаков глубокого наркоза) строго контролировалось.

Для оценки эффективности данных препаратов мы рассматривали *длитель-*

ность их наркотического влияния, степень обезболивания и уровень миорелаксации.

Длительность наркотического влияния определялась визуально с момента наступления наркоза (полного обездвиживания животных, замедления дыхания, уменьшения частоты сердечных сокращений, снижения чувствительности при болевом раздражении и т.д.) до момента полного окончания его воздействия (восстановление дыхательной и сердечной активности, свободное передвижение по клетке); время фиксировалось с помощью секундомера.

Уровень миорелаксации также определялся визуально и оценивался по балльной шкале в зависимости от двигательной активности животного в состоянии наркоза:

0 баллов — недостаточная миорелаксация, что характеризовалось «ползанием по клетке»;

1 балл — соответствовал шевелению конечностями, встряхиванию головы и т.д.;

2 балла — уровень миорелаксации, выражающийся в эпизодическом подергивании одной лапкой, движении вибриссов или языка и т.д.);

3 балла — полная миорелаксация (абсолютно обездвиженное животное).

Статистическая оценка достоверности различия данных по уровню миорелаксации и длительности наркотического влияния проводилась с помощью критерия Вилкоксона (как для зависимых выборок).

Степень обезболивания оценивали с помощью комплекса SONOTRACK (Metris, Нидерланды), анализируя частоту вокализации крыс в ультразвуковом диапазоне. Для записи колебаний от 20 кГц до 90 кГц использовали специальный

микрофон. Оценка достоверности различий средних значений частот проводилась с применением факторного анализа ANOVA.

Эксперимент по определению степени устранения болевого эффекта в состоянии наркоза был разделен на следующие этапы:

I этап: помещение крысы в специально оборудованную клетку и регистрация с помощью системы SONOTRACK вокализации животного в состоянии бодрствования;

II этап: применение болевого раздражения (электростимуляция постоянным током в 1 А, напряжение 25 В) и запись ультразвуковой вокализации крысы;

III этап: введение наркоза и фиксирование ультразвука на стадии «глубокого наркоза»;

IV этап: электростимуляция на фоне состояния наркоза и запись вокализации животного.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований показали качественные различия наркотического влияния на организм препаратов Золетил 100 и диэтиловый эфир.

Результаты по степени обезбоживания (табл. 1 и 2) показали, что в состоянии бодрствования частота вокализации крыс находится в диапазоне 35-45 кГц. При болевом раздражении — достоверно увеличивается ($p=0,01$ для золетил 100 и $p=0,0006$ для эфира) и составляет примерно 50-90 кГц. В состоянии наркоза животные, на которых был использован Золетил 100, издают ультразвук, частота которого достоверно не отличается от фоновых данных. При использовании диэтилового эфира вокализации в состоянии наркоза у животных зафик-

сировано не было (прочерк в таблицах). При болевом раздражении животных, находящихся в состоянии наркоза, средняя частота вокализации при использовании золетил 100 и эфира составила 46,6 кГц и 38,6 кГц соответственно, что не отли-

чается от средних значений фоновых показателей, но достоверно отличаются от значений, полученных при электрокожном раздражении ($p=0,041$ для золетил и $p=0,0044$ для эфира).

Таблица 1

Измерение уровня звуковых колебаний при вокализации лабораторных крыс в различных состояниях, кГц (вид наркоза: Золетил 100)

Состояние бодрствования (фон)	Болевое раздражение	Состояние наркоза	Болевое раздражение в состоянии наркоза
37	73	—	48
40	56	37	37
37	53	37	37
43	92	66	65
41	67	44	46

Таблица 2

Измерение уровня звуковых колебаний при вокализации лабораторных крыс в различных состояниях, кГц (вид наркоза: эфир)

Состояние бодрствования (фон)	Болевое раздражение	Состояние наркоза	Болевое раздражение в состоянии наркоза
38	53	—	39
35	92	—	38
43	65	—	39
41	58	—	40
40	61	—	37

Таблица 3
Длительность наркотического влияния
(N=5, p=0.043), час.

Продолжительность действия Золетила 100	Продолжительность действия эфира
3,1	0,25
3,4	0,17
4,0	0,25
3,7	0,30
3,6	0,21

По степени обездвиживания наркотизированных животных средняя оценка золетила 100 составила 1,4 балла, средняя оценка эфира — 2,8 балла (из трех возможных). Результаты исследования представлены в табл. 4.

Таблица 4
Степень миорелаксации животных
(в баллах) N=5, p=0,043

Оценка миорелаксационных свойств Золетила 100	Оценка миорелаксационных свойств диэтилового эфира
2	3
1	2
1	3
1	3
2	3

Ранее было установлено [4], что «болевым порогом» для крыс является частота вокализации, равная приблизительно 50 кГц. Сравнивая полученные результаты (см. табл. 2 и 3) с литературными данными, можно сказать, что все животные в состоянии бодрствования характеризовались практически идентичными показателями, не превышающими «болевого порога». При воздействии электрического тока частоты вокализации крыс также

практически одинаковы по своим числовым значениям и свидетельствуют о том, что животные находятся в состоянии болевого шока.

Животные, на которых был использован диэтиловый эфир, характеризовались абсолютным отсутствием вокализации в состоянии наркоза, что позволило сделать заключение о том, что эфир, по сравнению с Золетилем 100 (при котором вокализация наблюдалась), является более «глубоким» наркозом и значительно лучше обеспечивает снижение болевой чувствительности. Напротив, при использовании Золетила 100, возможно, состояние медикаментозного сна (как одного из компонентов глубокого наркоза) достигается не полностью, то есть этот вид наркоза может не обеспечивать достаточного снижения болевой чувствительности, вследствие чего после операции животное погибает от «болевого шока».

Сравнивая средние показатели длительности воздействия Золетила 100 и диэтилового эфира, можно сказать, что наркотическое влияние золетила превышает таковое эфира почти в 15 раз. По этой причине, при использовании эфира, требуется контролировать процесс выхода животного из наркоза и применять (по необходимости) дополнительные средства, обеспечивающие наркотизирующий эффект во время длительных операционных воздействий.

Анализ результатов по степени миорелаксации животных в состоянии наркоза говорит о том, что по данному показателю эфир в среднем в 2 раза превосходит золетил. Необходимое расслабление мышц наркотизированного животного во время операции значительно облегчает работу хирурга.

Выводы

1. Препарат для общей анестезии Золетил 100 не обеспечивает должным образом снижения болевой чувствительности крыс во время операционных воздействий.

2. Использование Золетила 100 при проведении операций на лабораторных крысах по вживлению электроэнцефалографических электродов нежелательно.

3. Диэтиловый эфир, как препарат для общей анестезии, значительно, по сравнению с золетилом 100, устраняет болевой эффект, является более «глубоким» наркозом, обеспечивающим хорошую миорелаксацию во время операции.

4. Длительность воздействия эфира почти в 15 раз уступает длительности воздействия золетила 100, поэтому необходимо тщательно контролировать процесс выхода животного из наркоза, проводить операцию в максимально сжатые сроки, либо использовать дополнительные препараты, с целью продления состояния медикаментозного сна.

Список литературы

1. *Елинов Н.П., Громова Э.Г., Синева Д.Н.* Справочник по лекарственным препаратам с рецептурой. — СПб.: Гиппократ. — 1994. — с.768–776.

2. *Назаров И.П.* Анестезиология и реаниматология. Учебное пособие для врачей и студентов ВУЗов. — М.: Высшая школа. — 1997. — с.12.

3. *Ревякин А.О., Касинская Н.В., Зобова Л.Н.* Влияние неингаляционных препаратов для общей анестезии, их сочетаний и схем применения на макаков резусах. // Биомедицина. — 2009. — № 2. — с. 81–84.

4. *Amir S.* Effects of ACTH on responsiveness in mice. Interaction with morphine. — *Neuropharmacology*. — 1981. — Vol. 20. — p. 959–961.

The comparative characteristic and use possibility of anesthetizing preparations of zoletil 100 and a diethyl ether at carrying out of operations on implantation of EEG-electrodes for rats

Yu.V. Fokin, D.S. Sakharov

Selection of a correct kind of a narcosis at carrying out of electroencephalographic, diagnostic and other researches and operations on animals – the important problem for experts. The poor-quality narcosis or insufficient on force can complicate considerably work and even bring to ruin an animal. At carrying out of cavitory operations on rats it is more preferable to use those anaesthetising preparations, a parity of duration of narcotic influence, anaesthesia and level degree relaxation of muscles which is optimum.

Key words: rats, narcosis, Zoletil 100, diethyl ether, duration of a narcosis, painful sensitivity, relaxation of muscles, electroencephalography.