

АНЕСТЕЗИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.П. Семакова, В.Г. Германчук, В.В. Рогожин, Н.Ю. Шавина, М.В. Овчинникова,
Т.Ю. Кириллова, Л.Ф. Ливанова, Н.И. Белякова

*ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Саратов, Россия*

Резюме. Для анестезии животных в ветеринарной практике успешно применяются такие препараты, как Ксила, Золетил 100, а так же Аерран (Изофлуран). Определена возможность применения парентерального наркоза препаратами Золетил 100 в комбинации с миореалаксантом Ксила у кроликов-продуцентов, используемых для получения натуральной кроличьей сыворотки, которая в дальнейшем идет для производства диагностических сывороточных и иммуноглобулиновых препаратов. Введение препаратов в ушную вену не вызывает трудностей в выполнении, животное входит в наркоз мгновенно, что позволяет проводить фиксацию на станке безопасно для сотрудников и без дополнительного стресса у животного. Данный вид анестезии позволяет достичь требуемой глубины наркоза и поддерживать его до окончания процедуры кровопускания. Параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы под влиянием средств анестезии оставались в пределах допустимой нормы. Препараты не снижают частоту сердечных сокращений, позволяя получить достаточный объем крови. Применение ингаляционной анестезии с Аерраном у лабораторных животных позволяет достичь требуемой глубины наркоза и поддерживать ее до завершения всей процедуры, однако необходимо наличие специализированного оборудования, обученного персонала и соответствующих навыков. Использование для этих целей Ксилы, как мононаркоза не рекомендуется, так как препарат обладает слабым анальгезирующим эффектом и сильными гипотензивными свойствами, снижая количественный показатель взятой крови. Определили, что вводимые животным средства анестезии, такие как Ксила, Золетил 100, Аерран при тотальном обескровливании не влияли на специфическую активность иммунных сывороток. Титры антител не снижались на протяжении всего срока наблюдения (до 12 месяцев) и соответствовали требованиям нормативной документации. В производстве химической вакцины холерной таблетированной в экспериментах на кроликах-сосунках, используемых на различных этапах контролей сырья, при проведении хирургических вмешательств также показана целесообразность замены устаревшего метода анестезии с применением диэтилового эфира на комбинацию более безопасных современных препаратов Золетил 100 и Ксилы. Изученные препараты Ксила, Золетил 100, Аерран не влияют на количество получаемой крови у животных-доноров, иммунологические качества сыворотки и готового диагностического препарата, безопасны для животных любых возрастов, что соответствует требованиям,

Адрес для переписки:

Семакова Анна Петровна
410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46,
ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (8452) 26-21-31 (служебн.).
E-mail: Semakova.ap@gmail.com

Contacts:

Anna P. Semakova
410005, Russian Federation, Saratov, Universitetskaya str., 46,
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe".
Phone: +7 (8452) 26-21-31 (office).
E-mail: Semakova.ap@gmail.com

Библиографическое описание:

Семакова А.П., Германчук В.Г., Рогожин В.В., Шавина Н.Ю.,
Овчинникова М.В., Кириллова Т.Ю., Ливанова Л.Ф., Белякова Н.И.
Анестезия лабораторных животных в производстве диагностических
и профилактических биомедицинских препаратов // Инфекция
и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 83–89. doi: 10.15789/2220-7619-AOL-810

Citation:

Semakova A.P., Germanchuk V.G., Rogozhin V.V., Shavina N.Yu.,
Ovchinnikova M.V., Kirillova T.Yu., Livanova L.F., Belyakova N.I. Anesthesia
of laboratory animals in manufacturing of diagnostic and preventive
biomedicines // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya
i immunitet, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 83–89. doi: 10.15789/2220-7619-AOL-810

необходимым для анестезии животных-биомodelей и животных-продуцентов в производстве иммунобиологических препаратов. Проведенные нами исследования позволили более гуманно проводить эксперименты с использованием лабораторных животных.

Ключевые слова: анестезия, анальгезия, ингаляционный наркоз, лабораторные животные, эксперимент, иммунобиологические препараты.

ANESTHESIA OF LABORATORY ANIMALS IN MANUFACTURING OF DIAGNOSTIC AND PREVENTIVE BIOMEDICINES

Semakova A.P., Germanchuk V.G., Rogozhin V.V., Shavina N.Yu., Ovchinnikova M.V., Kirillova T.Yu., Livanova L.F., Belyakova N.I.

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. Preparations such as XilaVet, Zoletil 100 as well as Aeranne (Isoflurane) are successfully applied for animal anesthesia in veterinary practice. We assessed a possibility of using parenteral narcosis with Zoletil 100 in combination with muscle relaxant Xila for producer-rabbits involved in manufacturing of natural rabbit serum subsequently deployed for production of diagnostic serum and immunoglobulin preparations. Administration of preparations into auricular vein is easy to do, while animals are sedated immediately allowing for safe fixation on restraining table and causing no additional stress for biomodels. This type of narcosis provides for expected depth of anesthesia and its maintenance until the end of blood-letting procedure. Parameters characterizing the state of cardiovascular system due to anesthetic products remained within the permitted limits. These preparations do not reduce heart beat rate allowing for collecting sufficient blood volumes. Application of inhalation anesthesia with Aeranne in laboratory animals provides for the specified depth of anesthesia and its maintenance until the end of the whole procedure. However, it requires specialized equipment and highly trained personnel with appropriate skills. Usage of Xila as a mono narcosis is not recommended as exhibits weak analgesic effects and strong hypotensive activity by decreasing quantity of collected blood volume. It was found that anesthetics such as Xila, Zoletil 100, Aeranne did not affect specific activity of immune sera in case of total dehematizing procedure. Moreover, antibody titers were not declined throughout entire observation (12 months) period and complied with the requirements of regulatory documentation. In addition, a feasibility of replacing old-fashioned anesthesia method with diethyl ether for a combination of safer contemporary preparations of Zoletil 100 and Xila was demonstrated while manufacturing tableted chemical cholera vaccine in experimental series with suckling rabbits used at diverse stages of raw material verification during surgical interventions. Xila, Zoletil 100, and Aeranne examined by us had no impact on the amount of blood obtained from donor-animals, immunological properties of the sera and ready-to-use diagnostic preparations. Such drugs were safe for all-age animals that comply with the requirements to anesthesia of animal biomodels and producer-animals in manufacturing of immunobiological preparations. Thus, our study allowed to conduct experiments with laboratory animals in a more humane manner.

Key words: anesthesia, analgesia, inhalation narcosis, laboratory animals, experiment, immunobiological preparations.

Прогресс современной лечебно-профилактической медицины во многом обязан экспериментальным исследованиям на животных. В полной мере это относится к созданию более безопасных и эффективных современных вакцин нового поколения. Наряду со средствами профилактики инфекционных болезней разрабатываются и производятся различные диагностические сыворотки и тест-системы, позволяющие выявить возбудителя в макроорганизме. Все эти разработки невозможны без многочисленных опытов на биомodelях. Лабораторных животных иммунизируют, заражают возбудителями особо опасных инфекций, проводят различные хирургические вмешательства, используют в качестве доноров для получения иммунных сывороток, глобулинов и т.д. Все эти процедуры зачастую болезненные и являются фактором стресса для животных, что может влиять на получаемые результаты.

Современные отечественные и зарубежные регламентирующие документы категорически запрещают проводить опыты на животных без применения адекватной анестезии [5, 10].

В научных институтах, занимающихся исследованиями в области медицины и микробиологии, в обязательном порядке создаются комиссии по биоэтике, которые контролируют программу работы с животными внутри учреждения. Все эксперименты на животных комиссия одобряет коллегиально. Выбору и применению средств анестезии уделяется особое внимание. Каждый экспериментатор в своей работе должен понимать, что те манипуляции, которые вызывают боль у людей, вызывают боль и у животных [6]. Поэтому необходимо быть опытным наблюдателем и уметь распознавать признаки боли. В случае невозможности использования средств анестезии, если нарушается «чистота» эксперимента, работа обсуж-

дается и обосновывается в биоэтической комиссии. Для животных создаются максимально комфортные условия.

Ветеринарная анестезиология активно развивается наряду с общей анестезиологией. Применяемые в прошлые годы препараты, такие как хлороформ и эфир, уходят на задний план. Появились новые группы препаратов, более безопасные, как для экспериментатора, так и для животного. Применение различных методов и приемов позволяет достичь разной степени обезболивания от местной анестезии, применения миорелаксантов, до глубокой анестезии при полостных хирургических вмешательствах. Известно, что при многокомпонентной комбинации эффект общей анестезии достигает более совершенного уровня [2], поэтому в экспериментальных исследованиях для получения достоверного результата поиск адекватной защиты животного от стрессовых ситуаций требует своего решения.

Наличие современных средств анестезии, использование наркозно-дыхательной аппаратуры, обученный персонал — все это дает возможность более квалифицированно проводить анестезию, что, в какой-то степени, является основой успешного проведения оперативных вмешательств и проявления акта гуманизма к животным.

До недавнего времени считалось, что введение лабораторным животным любых средств анестезии может исказить картину эксперимента и повлиять на качество выпускаемого иммунобиологического препарата [3, 16]. Это мнение небезосновательно. Поэтому каждое исследование необходимо рассматривать отдельно, чтобы развеять сомнения в этом вопросе.

Целью данной работы явилось изучение возможности использования анестетиков и подбор адекватных методов анестезии при проведении ряда хирургических манипуляций на биомоделях и животных-продуцентах в производстве иммунобиологических препаратов.

Материалы и методы

Лабораторные животные. В работе использовали кроликов породы Шиншилла массой 2,5–3,0 кг, крольчат-сосунков этой же породы массой 100–120 г. Биомоделей содержали на стандартном рационе в соответствии с требованиями санитарно-гигиеническими нормами и регламентирующими документами по содержанию инфицированных животных [11, 12, 13].

Препараты и оборудование для анестезии. Для инъекционного наркоза использовали ветеринарный препарат Ксила (действующее вещество ксилазина гидрохлорид) (Interchemie, Эстония); Золетил 100 (тилетамин, золепам), (Virbac, Франция).

Для газовой анестезии применяли Аерран (Изофлуран) (Baxter, США).

Для ингаляционного введения использовали наркозный аппарат Moduflex (Dispomed) и кислородный концентратор Армед.

Для удобства разведения малых доз препаратов инъекционного наркоза использовали дозаторы Biohit, объемом 100 и 1000 мкл.

Развернутая реакция агглютинации. Образцы иммунных сывороток разводили 0,9% раствором натрия хлорида рН (7,6±0,1) с таким расчетом, чтобы получить последовательные двукратные разведения, начиная с 1:50. Готовили взвесь штаммов холерного вибриона по стандартному образцу [ОСО 42-28-86-2018 (5 МЕ)], эквивалентных концентрации 1×10^9 м.к./мл [12]. К 0,5 мл каждого разведения испытуемых сывороток добавляли по 0,5 мл приготовленной микробной взвеси холерных вибрионов. Одновременно ставили контроли: 1) антигена (к 0,5 мл микробной взвеси холерного вибриона добавляли 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида); 2) сыворотки (к 0,5 мл сыворотки в разведении 1:50 добавляли 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Штативы с пробирками встряхивали, инкубировали при температуре (37±1)°С в течение 2 ч и учитывали предварительный результат. Окончательный учет результатов проводили через 18–20 ч, выдержав пробирки при температуре (20±1)°С. Учет результатов реакции проводили по четырехкрестовой системе. Реакцию считали положительной при агглютинации на 3–4 креста. В пробирках с контролями сыворотки и культуры агглютинации быть не должно.

Внутрикишечное заражение кроликов-сосунков. В производстве вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для определения активности фракций вакцины и контроля производственных штаммов, используют тест синдрома холерогенности на модели кроликов-сосунков [15].

Результаты

Одними из самых востребованных экспериментальных биомоделей являются кролики определенных пород. В исследованиях применяют животных разных возрастов: как взрослых, молодых особей, так и кроликов-сосунков.

Кроликов используют в качестве животных-продуцентов иммунной сыворотки крови, которая является полуфабрикатом диагностических сывороточных и иммуноглобулиновых препаратов. Животных-продуцентов иммунизируют по определенной схеме и на завершающем этапе проводят тотальный забор крови. Обескровливание является одной из самых тяжелых для восприятия манипуля-

ций. Считалось, что любой препарат, вводимый кролику для обезболивания, может повлиять на качество сыворотки и соответственно выпускаемой продукции, поэтому манипуляция по забору крови от начала до конца проводилась без анестезии [3, 16].

В работе по обескровливанию мы использовали ветеринарные препараты, успешно применяемые врачами ветеринарных клиник как для парентерального введения (Ксила, Золетил 100), так и для ингаляционного наркоза — Аерран (Изофлуран). В связи с отсутствием регламентированной литературы, дозировки препаратов подбирали самостоятельно, используя литературные данные [14].

В качестве продуцентов использовали только здоровых животных. Доставленных из питомника кроликов осматривал ветеринарный врач и помещал в карантин, чтобы исключить занос инфекции в виварий. Животных взвешивали, все данные фиксировали в учетной документации.

Кроликов иммунизировали одним и тем же иммунным препаратом в течение 1,5 месяцев по схеме, применяемой для данного антигена, далее брали пробную порцию крови для определения титров антител. Если титры антител соответствовали нормативной документации, то животных готовили к проведению кровопускания. За 12 часов до забора крови доноров сажали на голодную диету, чтобы исключить липемию. Для правильного расчета препаратов для анестезии кроликов еще раз взвешивали, так как за 1,5 месяца они, скорее всего, увеличивались в весе.

Апробировали три варианта анестезии. В качестве сравнения брали группу кроликов без применения анестетиков. Премедикацию животным не делали.

Чтобы оценить физиологическое состояние животного под влиянием средств анестезии изучали параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы: наличие сердечного выброса, давление крови, а также параметры дыхательной системы: частота и глубина дыхания. Степень вхождения животных в наркоз оценивали по наличию рефлексов: пальцебральный рефлекс, нистагм (подергивание глазного яблока), корнеальный рефлекс (роговичный), расслабление мышц (при разрезе скальпелем нет подергивания мышечных волокон), покалывание, пощипывание [9].

Первой опытной группе кроликов вводили Ксилу. Данный ветеринарный препарат относится к группе миорелаксантов. Вызываемый им эффект характеризуется как соноподобное состояние, умеренная анальгезия, расслабление скелетной мускулатуры [7]. Кроликам препарат вводили внутримышечно из расчета 0,2 мл/кг. Средняя масса кролика в группе — 3 кг, по-

этому вводили 0,6 мл внутримышечно в бедро. Время для достижения миорелаксационного эффекта составляло от 10 до 15 мин. У животных наблюдалось замедление сердечного ритма, понижение температуры тела, расслабление мышц скелетной мускулатуры и ослабление болевой чувствительности на непродолжительное время, которого было недостаточно для проведения процедуры кровопускания.

Второй группе животных для усиления анестезиологического эффекта Ксилу комбинируют с Золетилом 100. Данный препарат применяется для общей анестезии животных. Двухкомпонентный состав препарата, состоящий из тилетамина и золепама, позволяет оказывать седативное, миорелаксирующее, а также угнетающее действие на центральную нервную систему, избирательно прерывая проводимость ассоциативных проводящих путей головного мозга [7]. Комбинацию препаратов вводили внутривенно в ушную вену. Кролик погружался в наркоз мгновенно, «на конце иглы». Полностью обездвиженным, его фиксировали к станку. На протяжении всей манипуляции животные этой группы находились в состоянии наркоза, отмечалось четкое сердцебиение, что позволило забрать достаточное количество крови. Смерть от гиповолемии наступила также в состоянии наркоза.

Третьей группе животных вводили ингаляционный препарат Аерран, относящийся к анестетикам второго поколения. К положительным свойствам препарата необходимо отнести отсутствие токсичности препарата и плохую растворимость газа в системе «кровь : липиды». Однако он выраженно угнетает дыхание, может вызывать умеренную тахикардию, артериальную гипотонию [8].

Газовая смесь, состоящая из Аеррана в концентрации 3,5% и чистого кислорода 0,8%, подавалась при помощи наркозно-дыхательного оборудования. Индукция в наркоз составила 5–7 мин. Фиксировали животных на станке в состоянии наркоза. Поддержание анестезии велось на протяжении всей процедуры забора крови. У животных значительно ослабевали рефлексы, у некоторых животных наблюдалось угнетение сердечного ритма.

У контрольной группы кроликов забор крови проводили без применения анестетиков, предварительно зафиксировав на станке с соблюдением правил безопасной работы, имея определенный навык обращения с этими животными.

Во всех группах животных проводили забор крови. Кровь забирали из одной из сонных артерий, расположенных по обеим сторонам трахеи, в стерильный цилиндр.

Важным критерием при выборе препарата для анестезии животных является отсутствие

Таблица. Специфическая активность иммунных сывороток животных-продуцентов, полученных с применением различных анестезирующих веществ

Table. Specific activity of immune sera of producer-animals, obtained with application of different anesthetic substances

Препарат Preparation	Титры специфических антител* Specific antibody titers			
	Сроки наблюдения Terms of observation			
	После забора крови After blood sampling	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	12 месяцев 12 months
Ксила XilaVet	1:3466 (1:1600–1:6400)	1:3466 (1:1600–1:6400)	1:3466 (1:1600–1:6400)	1:3466 (1:1600–1:6400)
Ксила + Золетил 100 XilaVet + Zoletil 100	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)
Аерран Aeranne	1:4000 (1:1600–1:6400)	1:4000 (1:1600–1:6400)	1:4000 (1:1600–1:6400)	1:4000 (1:1600–1:6400)
Контроль Control	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)	1:3600 (1:1600–1:6400)

Примечание. *Средние значения двенадцати постановок развернутой РА, в скобках — разброс значений от минимального до максимального.
Note. *Average values of 12 complete agglutination assays, in parenthesis — the range of values from minimum to maximum.

влияния на специфическую активность иммунных сывороток. Данный показатель определяли в развернутой реакции агглютинации. Активность сывороток определяли сразу после забора крови, далее изучали сохранение иммунных свойств в течение 12 месяцев с интервалом в 3, 6, и 12 месяцев. Титры антител находились в пределах от 1:1600 до 1:6400 во всех группах животных на протяжении всего срока наблюдения (таб.).

Кроликов-сосунков используют при определении вирулентности штаммов холерных вибрионов, применяемых в производстве химической вакцины холерной, таблетированной, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, а также на этапах контрольных исследований полуфабрикатов холерной вакцины. Кроликам-сосункам 8–10-дневного возраста после разреза брюшной полости в петлю тонкого кишечника вводили суспензию исследуемых вибрионов или полуфабрикатов холерной вакцины. Операцию проводили под эфирным наркозом (контрольная группа). Несмотря на хорошие анестезирующие свойства, эфир имеет ряд недостатков и побочных действий. Продуктами разложения диэтилового эфира являются альдегиды, кетоны и пероксиды, которые достаточно токсичны и способны оказывать поражающий эффект на органы дыхания, раздражая слизистые оболочки дыхательных путей животных [1]. Помимо этого он обладает огне- и взрывоопасностью. Поэтому на сегодняшний день его применение резко ограничено. Для анестезии кроликов-сосунков апробировали хорошо показывавшую себя на взрослых кроликах комбинацию Ксилы и Золетила 100 (опытная группа). Подобрали оптимальную дозу для 100–120-граммовых жи-

вотных при внутримышечном введении. Дозу Золетила 100 вычисляли из расчета 0,25 мг/кг веса. На одного кролика-сосунка она составила 30 мкл разведенного по инструкции Золетила 100. Дозу для Ксилы вычисляли из расчета 0,15 мл/кг. На одного кролика-сосунка — 18 мкл. Кролики-сосунки погружались в наркоз в течение 1,5–2 мин, оставаясь бездвигательными на протяжении всей операции. Используемые препараты для анестезии не влияли на качество экспериментов — при введении в просвет тонкого кишечника вирулентных штаммов холерных вибрионов большинство экспериментальных животных погибало с развитием холерогенного синдрома, выражающегося в сильном растяжении толстого кишечника, наполненного прозрачной жидкостью, в контрольной и опытной группе. При заражении кроликов-сосунков полуфабрикатами холерной вакцины (холероген-анатоксином) в контрольной и опытной группе все животные выживали без изменения внутренних органов.

Обсуждение

Во время проведения ингаляционной и парентеральной анестезии у животных-доноров второй и третьей групп наблюдалось полное расслабление всех групп мышц, ослабевание рефлексов, вплоть до их полного исчезновения, понижение температуры тела было в пределах допустимой нормы, не наблюдалось угнетение сердечного ритма. Животные безболезненно погибали по окончании кровопускания. Исключение составила первая группа, в которой использовали Ксилу, как мононаркоз. Данный вид анестезии приводил к небольшому

снижению болевой чувствительности на короткое время. Также отмечалось замедление сердечного ритма, что приводило к снижению количества получаемой иммунной крови.

Таким образом, определена целесообразность применения комбинированного парентерального и ингаляционного вида анестезии при проведении тотального кровопускания у кроликов-продуцентов, за некоторым превосходством парентерального. Использование для этих целей Ксилы не рекомендуется, по ряду вышеописанных причин. Данный вид анестезии можно использовать при незначительном болевом пороге для обездвиживания животных, так как сильным обезболивающим эффектом препарат не обладает.

Применение ингаляционной анестезии с Аерраном у лабораторных животных позволяет достичь требуемой глубины наркоза и поддерживать ее до завершения всей процедуры, однако требует наличия специализированного оборудования, обученного персонала и соответствующих навыков. Парентеральное введение препаратов является более доступным. При проведении процедуры кровопускания у кроликов-продуцентов применение комбинированного парентерального наркоза с препаратами Золетил 100 и Ксила имеет ряд преимуществ: внутривенное введение не вызывает трудностей в выполнении, животное входит в наркоз мгновенно, что позволяет проводить фиксацию на станке безопасно для

сотрудников и без дополнительного стресса у животного. Кролик находится в состоянии наркоза до завершения процедуры тотального кровопускания.

Титры антител в полученных иммунных сыворотках не снижались на протяжении всего срока наблюдения и соответствовали требованиям нормативной документации.

В экспериментах на кроликах-сосунках при проведении хирургических вмешательств также показана целесообразность замены устаревшего метода анестезии с применением диэтилового эфира на комбинацию более безопасных современных препаратов Золетил 100 и Ксилы.

Изученные препараты Ксила, Золетил 100, Аерран не влияют на количество получаемой крови у животных-доноров, иммунологические качества сыворотки и готового диагностического препарата, безопасны для животных любых возрастов, что соответствует требованиям, необходимым для анестезии животных-биомоделей и животных-продуцентов в производстве иммунобиологических препаратов.

Работа выполнена в рамках научно исследовательской работы «Разработка и совершенствование биотехнологий промышленного выпуска иммунобиологических средств профилактики и диагностики инфекционных болезней бактериальной и вирусной природы», в соответствии с планом работы Комиссии по Биоэтике при «Российском научно-исследовательском противочумном институте «Микроб».

Список литературы/References

1. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Универсум паблишинг, 1997. 531 с. [Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. Clinical pharmacology: a national guide. Guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Universum Publishing, 1997. 531 p. (In Russ.)]
2. Бетшарт-Вольфенсбергер Р., Стекольников А.А., Нечаев А.Ю. Ветеринарная анестезиология. Учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2010. 272 с. [Butchart-Wolfensberger R., Stekolnikov A.A., Nechaev A.Yu. Veterinary anesthesiology and pain medicine. Textbook. St. Petersburg: Spetslit, 2010. 272 p. (In Russ.)]
3. Герасимов Н.М., Гиммельфарб Г.Н., Назарова Т.А. Влияние анестезии и искусственного кровообращения на метаболизм гистамина и серотонина в эксперименте // Медицинский журнал Узбекистана. 1983. № 4. С. 32–35. [Gerasimov N.M., Himmelfarb G.N., Nazarova T.A. Effect of anaesthesia and cardiopulmonary bypass on the metabolism of histamine and serotonin in the experiment. *Meditinskii zhurnal Uzbekistana = Uzbekistan's Medical Journal*, 1983, no. 4, pp. 32–35. (In Russ.)]
4. Гиммельфарб Г.Н. Анестезия у экспериментальных животных. Ташкент: ФАН, 1984. 144 с. [Himmelfarb G.N. Anesthesia in experimental animals. Tashkent: FAN, 1984. 144 p. (In Russ.)]
5. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург. Серия Европейских Договоров. 1986 г. № 123. 48 с. [European Convention for the protection of vertebrates for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg*. 1986. *European Treaty Series*. No. 123. 48 p. (In Russ.)]
6. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М., 2010. 173 с. [Karkishchenko N.N., Grachev S.V. Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical technologies. Moscow, 2010. 173 p. (In Russ.)]
7. Колесов М.А. Анестезиология и реаниматология собак и кошек. М.: ООО «Аквариум-Принт», 2007. 207 с. [Kolesov M.M. Anesthesiology and resuscitation of dogs and cats. Moscow: Akvarium-Print, 2007. 207 p. (In Russ.)]
8. Лихванцев В.В. Опасности и осложнения общей анестезии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. 200 с. [Likhvantsev V.V. Dangers and complications of general anesthesia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. 200 p. (In Russ.)]
9. Лукьяновский В.А., Самошкин И.Б., Стекольников А.А. Местное и общее обезболивание животных: Учебное пособие. СПб.: Издательство «Лань», 2004. 208 с. [Luk'yanovskiy V.A., Samoshkin I.B., Stekolnikov A.A. Local and general anesthesia of animals: Training manual. St. Petersburg: Publishing house "Lan", 2004. 208 p. (In Russ.)]

10. Об утверждении Правил лабораторной практики (GLP): Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) № 708н. г. от 23 августа 2010 г. Москва. [On approval of laboratory practice Rules (GLP): Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation (Ministry of health and social development of Russia) N 708n. d. from August 23, 2010, Moscow.]
11. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» (с изменениями от 2 июня 2009 г.) [Sanitary and epidemiological rules SP 1.3.2322-08 “Safety of work with microorganisms of III–IV groups of pathogenicity (danger) and pathogens of parasitic diseases” (with changes of June 2, 2009)]
12. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». [Sanitary and epidemiological rules SP 1.3.3118-13 “Safety of work with microorganisms of I–II groups of pathogenicity (danger) and pathogens of parasitic diseases”]
13. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». [Sanitary and epidemiological rules SP 2.2.1.3218-14 “ Sanitary and epidemiological requirements for the device, equipment and content of experimental biological clinics (vivarium)”]
14. Фатеева Е.И., Чернов А.С., Телегин Г.Б. Общие принципы анестезии и анальгезии лабораторных животных // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 2. С. 97–103. [Fateeva E.I., Chernov A.S., Telegin G.B. Guidelines for laboratory animals anesthesia and analgesia. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii = International Journal of Veterinary Medicine*, 2014, no. 2, pp. 97–103. (In Russ.)]
15. Dutta N.K., Habbu M.K. Experimental cholera in infant rabbits: a method for chemotherapeutic investigation. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 1955, vol. 10, no. 2, p. 153.
16. Scfieller M.S., Told M.M., Drutimond J.C. Isoflurane, halothane and regional cerebral blood flow at various levels of PaCO₂ in rabbits. *Anesthesiology*, 1986, vol. 64, no. 5, pp. 598–604.

Авторы:

Семакова А.П., к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальных животных с виварием ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Германчук В.Г., д.м.н., доцент, зав. отделом экспериментальных животных с виварием ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Рогожин В.В., младший научный сотрудник отдела диагностических препаратов ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Шавина Н.Ю., научный сотрудник отдела экспериментальных животных с виварием ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Овчинникова М.В., к.б.н., зав. отделом диагностических препаратов ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Кириллова Т.Ю., научный сотрудник отдела диагностических препаратов ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Ливанова Л.Ф., к.б.н., старший научный сотрудник отдела профилактических препаратов ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия;

Белякова Н.И., к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактических препаратов ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия.

Authors:

Semakova A.P., PhD (Biology), Senior Research Officer of the Department of Experimental Animals with Vivarium, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Germanchuk V.G., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Experimental Animals with Vivarium, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Rogozhin V.V., Junior Researcher, Department of Diagnostic Preparations, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Shavina N.Yu., Researcher, Department of Experimental Animals with Vivarium, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Ovchinnikova M.V., PhD (Biology), Head of the Department of Diagnostic Preparations, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Kirillova T.Yu., Researcher, Department of Diagnostic Preparations, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Livanova L.F., PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Prophylactic Preparations, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

Belyakova N.I., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Prophylactic Preparations, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation.

Поступила в редакцию 09.12.2018
Отправлена на доработку 29.05.2019
Принята к печати 10.06.2019

Received 09.12.2018
Revision received 29.05.2019
Accepted 10.06.2019