

УДК 612.135

Оценка глубины наркоза у экспериментальных животных по показателям мозгового кровотока и структурам твёрдой фазы сыворотки крови (экспериментальное исследование)

Шатохина С.Н., Александрин В.В., Шабалин В.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Актуальность. Важным патогенетическим звеном развития осложнений при введении наркоза является нарушение дыхания в виде апноэ, которое может переходить в агонию. Вместе с тем, не существует работ по регистрации мозгового кровотока в период агонии. Несмотря на многочисленные результаты исследований на животных, демонстрирующих, что общая анестезия приводит к нейродегенерации и когнитивным нарушениям, на сегодняшний день чёткого консенсуса о влиянии анестетиков на человека всё ещё не достигнуто.

Цель исследования: выявить маркёры стадий наркоза у экспериментальных животных по структурам твёрдой фазы сыворотки крови (СК) и показателям мозгового кровотока (МК).

Материалы и методы. Исследования проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах. Животные наркотизировались хлоралгидратом: контрольные группы получали дозу 400 мг/кг, в/б, а опытные – 500–600 мг/кг, в/б. В разные фазы действия наркоза регистрировали системное артериальное давление (АД), МК, частоту дыхания и частоту сердечных сокращений. МК регистрировали прибором ЛАКК-02 (ЛАЗМА). АД измеряли монитором МЕС8 Mindray. Структуры твёрдой фазы СК животных исследовали методом краевой дегидратации на тест-картах диагностического набора «Литос-система». Микроскопию структур СК проводили в поляризованном свете при увеличении $\times 200$ и $\times 400$ (микроскоп DM2500 фирмы «Leica»).

Результаты. В контрольных группах показатели МК, частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений достоверно не различались. В опытных группах через один час после дачи повышенной дозы наркоза наблюдали снижение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и показателей АД ($p < 0,05$). Сразу после начала апноэ МК начинал быстро снижаться вслед за падением АД. Амплитуда сердечного ритма в спектре колебаний МК повышалась в три раза по сравнению с контролем. От начала апноэ время снижения МК до нуля составляло от 60 до 240 с. До введения наркотического средства структуры СК были представлены в виде сферолитов и веерных образований, которые характерны для физиологического состояния организма. В стадии апноэ сферолиты и веерные структуры СК были испещрены множеством мелких изотропных включений, а также имели единичные мелкие и обширные изотропные разломы. В агональной стадии большинство структурных образований СК было представлено фрагментами сферолитов с многочисленными полосками и ветвистыми образованиями с высокой анизотропией, множественными разломами с изъеденными границами.

Заключение. Динамика морфофункциональных показателей экспериментальных животных в результате воздействия наркотизирующих средств определяется перестройкой, возникающей в структуре белковых молекул, строение которых визуализируется при переводе СК в твёрдую фазу. Особенности патологических структур твёрдой фазы СК указывают на глубину наркотизации организма. Эти изменения согласуются с динамикой показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем экспериментальных животных после наркотизации. Результаты указывают на возможность применения анализа структур твёрдой фазы СК при ретроспективной оценке динамики МК, глубины наркотизации и побочных эффектов, вызываемых различными наркотизирующими средствами у пациентов с последующим использованием этих данных для выбора вида и оптимальной дозы наркотизирующего вещества при предстоящих хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: наркоз; крысы; агония; мозговой кровотока; структуры твёрдой фазы сыворотки крови.

Для цитирования: Шатохина С.Н., Александрин В.В., Шабалин В.Н. Оценка глубины наркоза у экспериментальных животных по показателям мозгового кровотока и структурам твёрдой фазы сыворотки крови (экспериментальное исследование). Патогенез 2021; 19(3): 24-31.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.24-31

Для корреспонденции: Шатохина Светлана Николаевна; e-mail: sv_n@list.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.07.2021.

Evaluation of the anesthesia depth in experimental animals by parameters of cerebral blood flow and structures of the blood serum solid phase (experimental study)

Shatokhina S.N., Alexandrin V.V., Shabalin V.N.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Background. An important pathogenetic step in the development of anesthesia complications is a breathing disorder in the form of apnea, which may transform into agony. However, there are no reports of cerebral blood flow (CBF) during the period of agony. Despite numerous animal studies showing that general anesthesia leads to neurodegeneration and cognitive impairment, there is still no clear consensus on effects of anesthetics in humans.

Aim of the study. To identify markers of anesthesia stages in experimental animals by structures of blood serum (BS) solid phase and by indexes of CBF.

Materials and methods. The study was carried out on sexually mature outbred male rats. The animals were anesthetized with chloral hydrate: control groups received a chloral hydrate dose of 400 mg/kg, i.p., and experimental groups received 500–600 mg/kg, i.p. Blood pressure (BP), CBF, respiratory rate and heart rate were recorded during different phases of anesthesia. CBF was recorded with a LAKK-02 device (LAZMA); BP was measured with a MEC8 Mindray monitor. BS solid phase structures were studied using the method of marginal dehydration on test cards of the "Litos-system" diagnostic kit. BS structures were examined under a microscope in polarized light at a magnification of $\times 200$ and $\times 400$ (DM2500 microscope, Leica).

Results. In the control groups, indexes of CBF, respiratory rate, and heart rate did not significantly differ. In the experimental groups, one hour following administration of the increased anesthetic dose, the heart rate, respiratory rate, and BP were decreased ($p < 0.05$). Immediately after the onset of apnea, the drop in blood pressure was followed by a rapid decline in CBF. The heart rate amplitude in the spectrum of CBF oscillations was increased three times compared to the control. The time from the apnea onset to zero CBF ranged from 60 to 240 s. Before the drug administration, the BS structures represented spherulites and fan-shaped formations characteristic of the physiological state of the body. During the apnea stage, BS spherulites and fan-shaped structures were dotted with many small isotropic inclusions, and also had single small and extensive isotropic faults. During the agonal stage, most of the BS structural formations represented fragments of spherulites with numerous stripes and branched formations with high anisotropy and multiple faults with corroded boundaries.

Conclusion. The changes in morpho-functional indexes under the action of anesthetics are determined by structural rearrangement of protein molecules as visualized during the BS transformation into the solid phase. The features of BS solid phase pathological structures indicate the anesthesia depth. These changes are consistent with changes in cardiovascular and respiratory parameters in anesthetized animals. The results indicate a possibility of using the analysis of the BS solid phase structures for a retrospective assessment of changes in CBF, the depth of anesthesia, and side effects caused by various anesthetics in patients. Subsequently, these data may be used for selecting the anesthetic type and its optimum dose for upcoming surgical interventions.

Key words: anesthesia; rats; agony; blood serum solid phase structures; cerebral blood flow.

For citation: Shatokhina S.N., Alexandrin V.V., Shabalin V.N. [Evaluation of the anesthesia depth in experimental animals by parameters of cerebral blood flow and structures of the blood serum solid phase (experimental study)]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2021; 19(3): 24-31. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.24-31

For correspondence: Svetlana N. Shatokhina; **e-mail:** sv_n@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Accepted: 08.07.2021.

Введение

Основной проблемой современной анестезиологии является защита центральной нервной системы (ЦНС) от побочного действия анестезирующих средств [1]. Много лет считалось, что центральные анестетики полностью элиминируются из организма и не оказывают отдалённого патогенного действия на ЦНС [2]. Однако в дальнейшем такая оценка сменилась на противоположную. Первые научно обоснованные сообщения о негативных эффектах анестезии в виде послеоперационных когнитивных расстройств относятся к 50–60-м годам прошлого века. То есть, проблема и её возможные решения изучаются достаточно давно. Вместе с тем, современные результаты клинического применения анестезии и экспериментальные исследования раскрывают всё новые и новые данные о побочных эффектах анестезирующих препаратов в отношении головного мозга [3, 4].

Во время наркоза мозговая ткань страдает вследствие прямого действия анестезирующего препарата, и опосредованно — за счёт ишемии в результате нарушения функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем [5]. Наиболее неблагоприятным воздействиям анестетиков подвержен головной мозг детей и пожилых людей, что приводит к снижению качества жизни больных, нарушению познавательных функций и поведенческим расстройствам в отсроченном периоде [6, 7]. Клинические данные находят подтверждение и в лабораторных исследованиях: показано, что воздействие анестетиков вызывает биохимические и морфологические изменения в незрелых и стареющих нейронах у экспериментальных животных, что, в конечном итоге, приводит к их гибели [8].

Негативное влияние анестетиков распространяется не только на головной мозг, но и на другие органы и системы. Например, анестетики подавляют сократи-

тельную способность сердечной мышцы [9]. Установлено, что материнская и перинатальная смертность увеличивается при использовании общей анестезии [10].

Общее обезбоживание приводит к запуску ишемического каскада метаболических реакций с последующим возникновением аритмии, гипотензии, неадекватной вентиляции легких [11]. Важным патогенетическим звеном развития осложнений при использовании наркоза является нарушение дыхания в виде апноэ, которое может переходить в агонию — состояние, вызывающее подъём активности компенсаторных механизмов, направленных на борьбу с недостаточностью дыхания и мозгового кровотока (МК). Вместе с тем, не существует работ по регистрации МК в период агонии. Рядом исследователей показан различный характер изменения биоэлектрической активности мозга при проведении общей анестезии [12]. Диапазон повреждений нервной системы при общем обезболивании весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти [13]. Несмотря на убедительные результаты исследований на животных, демонстрирующих, что общая анестезия приводит к нейродегенерации и когнитивным нарушениям, на сегодняшний день чёткого консенсуса о влиянии анестетиков на человека всё ещё не достигнуто. А результаты исследования воздействия анестетиков на нейронные сети лабораторных животных лишь частично могут быть экстраполированы на клинику [14]. При этом адекватный анализ негативных эффектов на важнейшие системы жизнеобеспечения организма не может быть обеспечен существующими рутинными методами диагностики, и требует изыскания новых, более эффективных методических подходов к решению этой проблемы. Исследование структуры неклеточных тканей организма (биологических жидкостей) даёт возможность получения качественно новой диагностической информации, позволяющей определять вид патологического процесса и дифференцировать патогенетический или саногенетический этап течения заболевания [15].

Цель исследования: выявить маркёры стадий наркоза у экспериментальных животных по структурам твёрдой фазы сыворотки крови (СК) и показателям мозгового кровотока.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных крысах-самцах ($n = 32$) массой 300–390 г. Животные содержались в виварии в стандартных условиях при свободном доступе к пище и воде. Опыты проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Международных правилах обращения с экспериментальными животными [16].

Животные были разбиты на 4 группы. Контрольные крысы 1-й ($n = 6$) и 2-й ($n = 10$) групп наркотизировались стандартной дозой хлоралгидрата (400 мг/кг, в/б). В 1-й группе регистрировали системное артериальное

давление (АД), МК, частоту дыхания и частоту сердечных сокращений. Во 2-й группе регистрировали те же показатели, за исключением АД. После регистрации показателей во второй группе брали 1 мл крови для анализа структур твёрдой фазы СК. Животные 1-й группы служили контролем для 3-й группы, а 2-я группа была контролем для 4-й группы.

Опытные крысы 3-й ($n = 6$) и 4-й ($n = 10$) групп наркотизировались повышенной дозой хлоралгидрата (500 мг/кг, в/б). В 3-й группе регистрировали системное АД, МК, частоту дыхания и частоту сердечных сокращений. В 4-й группе регистрировали те же показатели, за исключением АД, затем брали 1 мл крови для структурного анализа твёрдой фазы СК. После этого животным обеих групп давали дополнительный наркоз до суммарной дозы 600 мг/кг и ждали наступление апноэ. В период апноэ в 3-й группе записывали динамику МК, а в 4-й группе ещё раз брали 1 мл крови для структурного анализа твёрдой фазы СК.

Для измерения АД и взятия образцов крови у наркотизированных животных выделяли и катетеризировали бедренную артерию. Гепарин внутриаартериально в дозе 500 Ед/кг вводили только животным 1-й и 3-й групп. Животным 2-й и 4-й групп гепарин не вводили, т.к. он изменял структуру СК. Голову животного фиксировали в стереотаксической рамке. Череп обнажали срединным надрезом, и с помощью стоматологической бормашины в левой теменной кости высверливали отверстие диаметром 2 мм. Стереотаксические координаты: от брегмы — 5 мм, от средней линии — 3 мм. Микроманипулятором подводили датчик лазер-доплера (диаметр 1 мм) до касания с твёрдой мозговой оболочкой. МК регистрировали прибором ЛАКК-02 (ЛАЗ-МА). АД измеряли с помощью ветеринарного монитора МЕС8 Mindray. Температуру тела поддерживали на уровне 36,7°C.

Структуру твёрдой фазы СК у крыс исследовали: у 2-й группы животных (контроль), и дважды — у животных 4-й группы, в стадии глубокого наркоза (дыхание и сердцебиение сохранены) и в агональной стадии (отсутствие дыхания при сохранённом сердцебиении) в идентичных условиях методом краевой дегидратации [17]. Техника постановки метода состояла в следующем: каждый образец СК полуавтоматическим дозатором наносили по 0,02 мл в четыре окошка тест-карты (ТК-4) диагностического набора «Литос-система»; капли накрывали покровными стеклами и созданные аналитические ячейки выдерживали при температуре 23–25°C и относительной влажности 55% в течение 7 сут (медленное испарение создавало возможность локальной самоорганизации СК). В результате дегидратации формировались специфические органоминеральные образования — «анизоморфоны». Исследование структуры анизоморфонов проводили путём микроскопии в поляризованном свете при увеличении $\times 200$ и $\times 400$ (микроскоп DM2500 фирмы «Leica»). Для каждой группы животных во всех ячейках тест-карт выявляли по 400 анизо-

морфонов СК (случайная выборка) и определяли соотношение структур нормы (сферолиты и веерные образования) и патологических структур (имеют различную форму и включения).

В сравнительном аспекте были проведены исследования анизоморфонов СК у 6 больных людей на вторые/третьи сутки после острого ишемического инсульта (материал был получен из отделения неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Excel (Microsoft Office 2016). Результаты проверки массивов данных физиологических параметров по критерию Колмогорова-Смирнова показали, что все они подчиняются законам нормального распределения, поэтому их оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. Качественные показатели анизоморфонов сыворотки крови крыс оценивали по критерию Хи-квадрат.

Результаты исследования

Основными показателями воздействия наркотизирующих средств на организм являются изменения: величины АД, показателей МК, частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений. В контрольных группах показатели МК, частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений достоверно не различались (табл. 1).

Амплитуда пульсовых колебаний на кривой МК у контрольных групп составляла порядка 0,4 у.е., что составляло около 1,5% от величины МК (рис. 1, А). В опытных группах через 1 час после дачи повышенной дозы наркоза наблюдали снижение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и АД ($p < 0,05$). Эти показатели свидетельствуют о более глубоком нар-

козе по сравнению с контролем. МК достоверно не менялся, хотя амплитуда пульсовых колебаний увеличилась в два раза ($p < 0,05$) (рис. 1, Б).

Сразу после начала апноэ МК начинал быстро снижаться вслед за падением АД. Причём это сопровождалось появлением толчкообразных высокоамплитудных колебаний кровотока в такт с систолами и диастолами сердца (рис. 1, В). По форме колебания кровотока напоминали сфигмограмму: анакрота и катакрота. Амплитуда сердечного ритма в спектре колебаний МК повышалась в 3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). От начала апноэ время снижения МК до нуля составляло от 60 до 240 с.

Таким образом, в агональный период наблюдали значительные изменения физиологических параметров животных.

Параллельно с анализом динамики показателей сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности нами были проведены исследования структуры анизоморфонов СК экспериментальных животных. Строение анизоморфонов СК изменяется в соответствии с физиологическими и патологическими процессами, протекающими в организме [15], что позволяло предположить существование в СК особых структур – маркёров различной глубины наркоза.

Проведенные нами исследования показали, что у всех крыс 2-й группы до введения наркотического средства анизоморфоны СК были представлены в виде сферолитов и веерных структур (рис. 2). Эти анизоморфоны являлись характерными для физиологического состояния организма [15].

Большинство анизоморфонов СК животных 4-й группы (стадия глубокого наркоза - дыхание и сердцебиение сохранено) было представлено сферолитами и веерными структурами, ткань которых была испещрена множеством мелких изотропных включений (рис. 3, А; 3, Б), а также определялись единичные мелкие и обширные изотропные разломы (рис. 3, А; 3, В).

Таблица 1

Показатели сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности у животных после введения наркоза ($M \pm m$)

Параметр	Контроль		Опыт			
	1-я группа (n = 6) (контроль для 3-й гр.)	2-я группа (n = 10) (контроль для 4-й гр.)	3-я группа (n = 6)		4-я группа (n = 10)	
			Стадия глубокого наркоза	Агональ- ная стадия	Стадия глубо- кого наркоза	Агональ- ная стадия
Системное АД, мм рт. ст.	81,2 ± 3,3	—	65,1 ± 4,4*	—	—	—
Мозговой кровоток (у.е.)	26,6 ± 1,5	21,3 ± 4,4	23,2 ± 2,6	Снижение	22,2 ± 4,7	Снижение
Частота дыхания (циклов/мин)	61,5 ± 3,4	60,6 ± 2,4	42,5 ± 3,7*	Апноэ	41,7 ± 4,1*	Апноэ
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	288,1 ± 8,7	282,2 ± 6,3	224,1 ± 10,1*	73,2 ± 4,5*	217,8 ± 7,6*	—
Амплитуда пульсовых колебаний мозгового кровотока (у.е.)	0,445 ± 0,042	0,423 ± 0,030	0,825 ± 0,078*	1,220 ± 0,080*	0,815 ± 0,062*	—

Примечание: статистическая значимость отличий от соответствующего контроля ($p < 0,05$) обозначена *.

У 4-й группы животных в агональной стадии (дыхание отсутствует, сердцебиение сохранено) большинство анизоморфонов СК было представлено фрагментами сферолитов с отсутствием лучистого строения. Эти фрагменты имели следующие структурные особенности: многочисленные полосы и ветвистые образования с высокой анизотропией (рис. 4, А); разветвлённая сеть извилистых изотропных бороздок с единичными широкими изотропными зонами (рис. 4, Б); множественные разломы с изъеденными границами (рис. 4, В).

Суммарно данные по распределению анизоморфонов СК крыс в группах экспериментальных животных представлены в табл. 2.

В сравнительном аспекте было проведено исследование анизоморфонов СК шести пациентов на вторые/третьи сутки после ишемического инсульта. Ранее нами было показано, что основными анизоморфонами СК здорового человека являются сферолиты с чёткой структурой (рис. 5, А).

У шести пациентов с инсультом основные анизоморфоны были представлены фрагментированными сферолитами с множественными изотропными точечными включениями, бороздками и разломами (рис. 5, Б; 5, В). Эти структуры имели определённое сходство с анизоморфонами СК экспериментальных животных 4-й группы в стадии глубокого наркоза (рис. 3, А; 3, Б).

Обсуждение

Строение анизоморфонов определяется особенностями структуры белковых молекул СК. При этом структура молекул меняется в соответствии с изменением метаболизма при переходе организма от нормального к патологическому состоянию. Вместе с тем следует подчеркнуть, что метаболизм представляет собой многофакторный процесс, в котором переплетаются элементы нормы и различные варианты патологических реак-

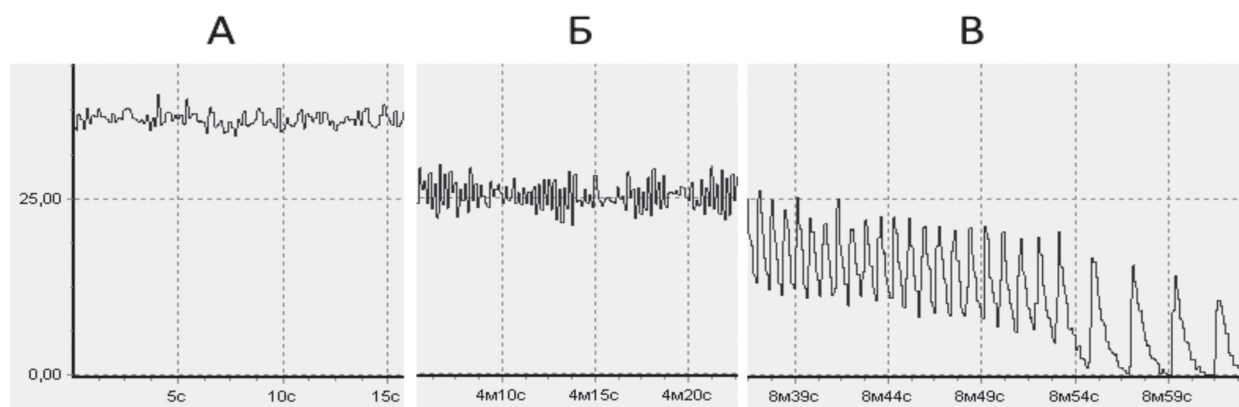


Рис. 1. Изменение МК (в у.е.) в неокортексе крысы по мере углубления наркоза: А – МК при дозе наркоза 400 мг/кг; Б – МК при дозе наркоза 500 мг/кг; В – МК при дозе наркоза 600 мг/кг. По горизонтальной оси – время от начала эксперимента.



Рис. 2. Основные анизоморфоны сыворотки крови контрольной группы животных: А – сферолит; Б – веерная структура. $\times 200$. Микроскопия в поляризованном свете.

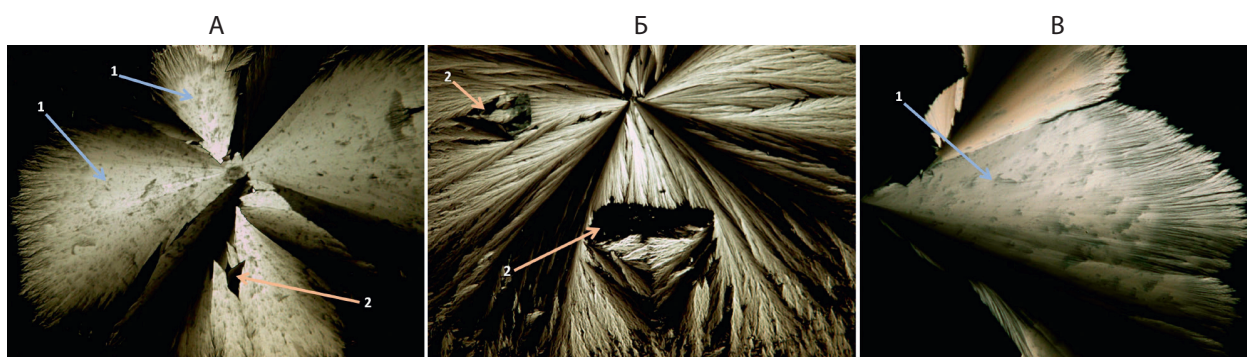


Рис. 3. Основные анизоморфны сыворотки крови животных 4-й группы (стадия глубокого наркоза): сферолиты с множественными изотропными точечными включениями (стрелки 1) и разломами (стрелки 2). $\times 400$. Микроскопия в поляризованном свете.

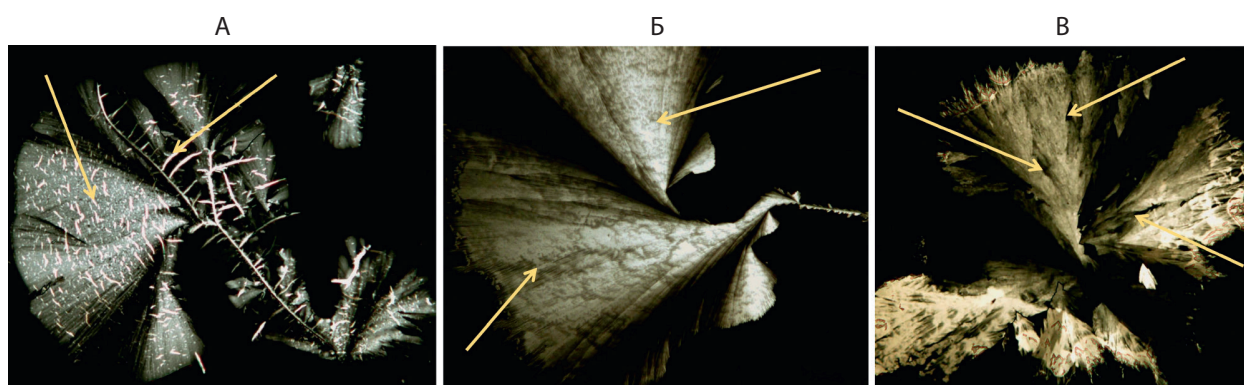


Рис. 4. Основные анизоморфны сыворотки крови 4-й группы животных в агональной стадии. Фрагменты сферолитов: А – с высокоанизотропной исчерченностью (стрелки); Б – с разветвлённой сетью изотропных трещин (стрелки); В – с множественными разломами (стрелки). $\times 400$. Микроскопия в поляризованном свете.

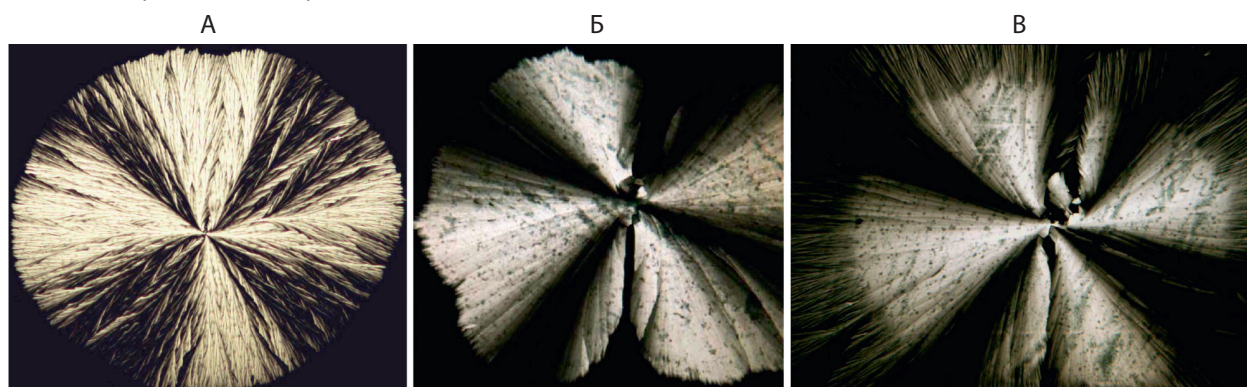


Рис. 5. Анизоморфны сыворотки крови: А – здорового человека; Б, В – двух пациентов с инсультом (кровь взята на третьи сутки после ишемического инсульта). Фрагментированные сферолиты с изотропными включениями в виде точек, бороздок и разломов. $\times 400$. Микроскопия в поляризованном свете.

Таблица 2

Анизоморфны сыворотки крови крыс в норме и при различных стадиях наркоза (в скобках значения критерия Хи-квадрат)

Группы экспериментальных животных (число исследованных анизоморфонов)	Анизоморфны сыворотки крови				
	Структуры нормы (n, %)	Структуры патологии в виде фрагментов сферолитов (n, %) с:			
		сферолиты и веерные структуры	изотропными точечными включениями	высокоанизотропной исчерченностью	разветвлёнными изотропными включениями
2-я (400)	372 (93%)	0	28 (7%)	0	0
4-я – в стадии глубокого наркоза (400)	48 (12%)	236 (59%) * (482)	28 (7%)	20 (5%) * (114)	76 (19%) * (269)
4-я – в агональной стадии (400)	16 (4%)	32 (8%) *# (126)	52 (13%)	184 (46%) *# (504)	116 (29%) * (424)

Примечание: статистическая значимость отличий от соответствующего контроля ($p < 0,01$) обозначена *, от 4-й группы в стадии глубокого наркоза ($p < 0,01$) обозначена #.

ций, протекающих в организме. В результате в СК экспериментальных животных одновременно присутствуют анизоморфоны различной структурной организации. Следует подчеркнуть, что компонента нормы (маркерная структура – сферолит) всегда сохраняется в процессе метаболизма при любой патологии, однако частота её встречаемости в процентном отношении снижается по мере повышения тяжести заболевания (табл. 2). Так, в СК крыс 2-й группы животных (контроль) сферолитам и веерным образованиям (структуры нормы) принадлежит 93% от всех выявленных анизоморфонов. В то же время в СК животных, находящихся в стадии глубокого наркоза (дыхание и сердцебиение сохранены), наиболее часто (59%) встречались анизоморфоны в виде сферолитов и их фрагментов с множественными изотропными точечными включениями – ранее установленным нами маркёром ишемии [18]. Структуры нормы у этих животных составляли только 12% от всех выявленных анизоморфонов. В СК животных, находящихся в агональной стадии после введения наркоза структуры нормы составляли лишь 4%, а чаще всего выявлялись анизоморфоны в виде фрагментов сферолитов с множественными разветвлёнными изотропными включениями и широкими изотропными зонами (46%); также достаточно часто встречались фрагменты сферолитов с грубыми разломами (29%). Перечисленные анизоморфоны относились к деструктивным формам, образующимся в результате глубокой и длительной ишемии, развивающейся в агональной стадии. Таким образом, частота выявления среди структур твёрдой фазы СК экспериментальных животных анизоморфонов с различными видами деструкции позволяет судить о глубине действия наркоза.

Следует отметить, что сравнение структур твёрдой фазы СК наркотизированных крыс с данными, выявленными нами ранее в СК животных при экспериментальной ишемии, вызванной билатеральной окклюзией сонных артерий [18], а также с представленными данными пациентов с инсультом, показали аналогию строения анизоморфонов при этих состояниях. Полученные данные свидетельствуют о том, что одним из важнейших факторов опосредованного влияния наркотизирующего средства на головной мозг является ишемия.

Заключение

Динамика морфофункциональных показателей экспериментальных животных в результате воздействия наркотизирующих средств определяется перестройкой, возникающей в структуре белковых молекул, особенности строения которых визуализируются при переводе СК в твёрдую фазу путём краевой дегидратации. Частота встречаемости патологических структур твёрдой фазы СК указывает на глубину наркотизации организма. При этом изменения показателей состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем экспериментальных животных после наркотизации согласуются

по своей значимости с маркёрными структурами анизоморфонов СК.

Полученные данные могут быть использованы в дальнейших экспериментальных исследованиях действия наркотических средств на организм животных. Результаты проведенного исследования указывают на возможность применения анализа структур твёрдой фазы СК при ретроспективной оценке динамики мозгового кровообращения, глубины наркотизации и побочных эффектов, вызываемых различными наркотизирующими средствами у пациентов с последующим использованием этих данных для выбора вида и оптимальной дозы наркотизирующего вещества при предстоящих хирургических вмешательствах.

Список литературы

1. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011; 70(2): 200-227. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018
2. Шнайдер Н.А., Саямина А.Б. *Неврологические осложнения общей анестезии*. М.: Медика, 2009. 280 с.
3. Lee U., Ku S., Noh G., Baek S., Choi B., Mashour G.A. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013; 118(6): 1264-1275. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829103f5
4. Wollstadt P., Sellers K.K., Hutt A., Fröhlich F., Wibral M. Anesthesia-related changes in information transfer may be caused by reduction in local information generation. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015; 2015: 4045-44048. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319282
5. Hudetz A.G. Suppressing consciousness: mechanisms of general anesthesia. *Semin. Anesth.* 2006; 25(4): 196-204. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2545-17.2018
6. Vutskitsa L., Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2017; 30: 337-342. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000461
7. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4(83): 9-15. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418
8. Fodale V., Tripodi V.F., Penna O., Famà F., Squadrito F., Mondello E., David A. An update on anesthetics and impact on the brain. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16(9): 997-1008. DOI: 10.1080/14740338.2017.1351539
9. Meng T., Ren X., Chen X., Yu J., Agrimi J., Paolocci N., Gao W.D. Anesthetic Agents Isoflurane and Propofol Decrease Maximal Ca²⁺-Activated Force and Thus Contractility in the Failing Myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019; 371(3): 615-623. DOI: 10.1124/jpet.119.259556
10. Ring L., Landau R., Delgado C. The Current Role of General Anesthesia for Cesarean Delivery. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2021; 24: 1-10. DOI: 10.1007/s40140-021-00437-6
11. Alkire M.T., Hudetz A.G., Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008; 322(5903): 876-880. DOI: 10.1126/science.1149213
12. Jordan D., Ilg R., Riedl V., Schorer A., Grimberg S., Neufang S., Omerovic A., Berger S., Untergehrer G., Preibisch C., Schulz E., Schuster T., Schröter M., Spoomaker V., Zimmer C., Hemmer B., Wohlschläger A., Kochs E., Schneider G. Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013; 119(5): 1031-1042. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a7ca92
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М. Медицина; 2001: 328 с.
14. Armstrong R., Xu F., Arora A., Rasic N., Syed N. General anesthetics and cytotoxicity: possible implications for brain health. *Drug Chem. Toxicol.* 2017; 40(2): 241-249. DOI: 10.1080/01480545.2016.118830
15. Шагохина С.Н., Кузнецова Н.А., Шабалин В.Н. Твёрдофазные структуры спинномозговой жидкости в диагностике раннего

- асимптомного нейросифилиса. *Патогенез*. 2017; 15(4): 56-61. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9750
16. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): *National Academies Press* (US); 2011; 85. DOI: 10.17226/12910
 17. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. *Функциональная морфология неклочных тканей человека*. М.: РАН; 2019, 360 с.
 18. Шатохина С.Н., Александрин В.В., Шатохина И.С., Кубатиев А.А., Шабалин В.Н. Маркер ишемии головного мозга в твёрдофазных структурах сыворотки крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164; 9: 351-355.
- References**
1. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011; 70(2): 200-227. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018
 2. Schneider N.A., Sayamina A.B. [*Neurological complications of general anesthesia. 2nd edition (revised and enlarged)*]. Moscow: Medica, 2009. 280 p. (in Russian)
 3. Lee U., Ku S., Noh G., Baek S., Choi B., Mashour G.A. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013; 118(6): 1264-1275. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829103f5
 4. Wollstadt P., Sellers K.K., Hutt A., Fröhlich F., Wibral M. Anesthesia-related changes in information transfer may be caused by reduction in local information generation. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015; 2015: 4045-44048. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319282
 5. Hudetz A.G. Suppressing consciousness: mechanisms of general anesthesia. *Semin. Anesth.* 2006; 25(4): 196-204. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2545-17.2018
 6. Vutskitsa L., Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2017; 30: 337-342. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000461.
 7. Novitskaya-Usenko L.V. [Postoperative cognitive dysfunction in the practice of an anesthesiologist]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy [Emergency medicine]*. 2017; 4 (83): 9-15. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418 (in Russian)
 8. Fodale V., Tripodi V.F., Penna O., Famà F., Squadrito F., Mondello E., David A. An update on anesthetics and impact on the brain. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16(9): 997-1008. DOI: 10.1080/14740338.2017.1351539
 9. Meng T., Ren X., Chen X., Yu J., Agrimi J., Paolocci N., Gao W.D. Anesthetic Agents Isoflurane and Propofol Decrease Maximal Ca²⁺-Activated Force and Thus Contractility in the Failing Myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019; 371(3): 615-623. DOI: 10.1124/jpet.119.259556
 10. Ring L., Landau R., Delgado C. The Current Role of General Anesthesia for Cesarean Delivery. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2021; 24; 1-10. DOI: 10.1007/s40140-021-00437-6
 11. Alkire M.T., Hudetz A.G., Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008; 322(5903): 876-880. DOI: 10.1126/science.1149213
 12. Jordan D., Ilg R., Riedl V., Schorer A., Grimberg S., Neufang S., Omerovic A., Berger S., Untergehrer G., Preibisch C., Schulz E., Schuster T., Schröter M., Spoomaker V., Zimmer C., Hemmer B., Wohlschläger A., Kochs E., Schneider G. Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013; 119(5): 1031-1042. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a7ca92
 13. Gusev E.I., Skvortsova V.I. [*Cerebral ischemia*]. M. Medicine; 2001: 328 p. (in Russian)
 14. Armstrong R., Xu F., Arora A., Rasic N., Syed N. General anesthetics and cytotoxicity: possible implications for brain health. *Drug Chem. Toxicol.* 2017; 40(2): 241-249. DOI: 10.1080/01480545.2016.118830
 15. Shatokhina S.N., Kuznetsova N.A., Shabalin V.N. [Solid-phase structures of cerebrospinal fluid in the diagnosis of early asymptomatic neurosyphilis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2017; 15(4): 56-61. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9750 (in Russian)
 16. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): *National Academies Press* (US); 2011; 85. DOI: 10.17226/12910
 17. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. [*Functional morphology of human non-cellular tissues*]. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. 360 p. (in Russian)
 18. Shatokhina S.N., Alexandrin V.V., Shatokhina I.S., Kubatiev A.A., Shabalin V.N. [Marker of cerebral ischemia in solid-phase structures of blood serum]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2017; 164; 9: 351-355. (in Russian)

Сведения об авторах:

Шатохина Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биокристалломики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-9441-4383>

Александрин Валерий Васильевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-4625-6522>

Шабалин Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории биокристалломики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-1861-759X>