

УДК 612.133

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109

Е. С. ПРОЦАК¹, Ю. Ю. БОРЩЕВ¹, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}

Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: egor-protsak@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.11.22 г.; принята к печати 27.01.23 г.

Резюме

В лекции представлен анализ данных литературы об оценке параметров системной гемодинамики в экспериментах на лабораторных животных. Освещаются вопросы влияния условий содержания, частоты контакта с человеком, хэнд-линга, проведения хирургической модификации животного и фармакологического сопровождения в периоперационном периоде на артериальное давление и частоту сердечных сокращений, которые являются наиболее часто регистрируемыми параметрами как в эксперименте, так и в клинической практике. Сведения из литературных источников необходимо учитывать при планировании и подготовке эксперимента с использованием биомедицинских моделей на животных, а также при разработке и представлении протокола на биоэтической комиссии. Оценка системной гемодинамики является неотъемлемой частью физиологического мониторинга при проведении любых хирургических вмешательств на животных, что позволяет лучше стандартизировать конечные экспериментальные точки и своевременно корректировать возможные отклонения от нормы.

Ключевые слова: эксперимент, моделирование, кардиология, гемодинамика, телеметрия, артериальное давление, частота сердечных сокращений

Для цитирования: Процак Е. С., Борщев Ю. Ю., Галагудза М. М. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(1):103–109. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.

UDC 612.133

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109

Е. С. PROTSAK¹, Yu. Yu. BORSCHEV¹, M. M. GALAGUDZA^{1, 2}

The role of the main hemodynamic parameters assessing in modern experimental practice

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: egor-protsak@yandex.ru

Received 10.11.22; accepted 27.01.23

Summary

We report an analysis of published data concerning the measurement of systemic hemodynamic parameters in experiments on laboratory animals. The article highlights the influence of such issues as housing and husbandry, handling, the frequency of person contact, animal surgical modification and pharmacological support in the perioperative period on blood pressure and heart rate, the most frequently recorded parameters both in experiment and clinic. Published data should be taken into account when planning and preparing an experiment using biomedical animal models, as well as when developing and submitting a protocol to the bioethical commission. Assessment of systemic hemodynamics is an integral part of physiological monitoring in any surgery of animals allowing better standardization of experimental endpoints and timely correction of possible deviations.

Keywords: experiment, simulation, cardiology, hemodynamics, telemetry, blood pressure, heart rate

For citation: Protsak E. S., Borshev Yu. Yu., Galagudza M. M. The role of the main hemodynamic parameters assessing in modern experimental practice. 2023;22(1):103–109. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.

Введение

Эксперименты на животных являются неотъемлемой частью современной медицинской науки. Как и любая другая модель, эксперимент с использованием биологической тест-системы предполагает упрощения и допущения, которые необходимо учитывать при интерпретации и экстраполяции результатов. При проведении эксперимента на животных, в отличие от других типов экспериментов, появляются дополнительные факторы, затрудняющие планирование и выполнение экспериментов, а также обработку результатов. К таким факторам можно отнести проблемы трансляции результатов на человека, выбор вида и породы экспериментального животного, определение размера групп, влияние техники проведения эксперимента на результат и др. [1]. Особенности проведения эксперимента оказывают существенное влияние на различные физиологические системы, в том числе на систему кровообращения. Учет влияния экспериментальной техники на гемодинамику приобретает особенно важное значение в том случае, когда основной целью эксперимента является изучение различных аспектов функции сердечно-сосудистой системы, в том числе при моделировании ее заболеваний. В тех случаях, когда эксперименты непосредственно не связаны с изучением системы кровообращения, оценка гемодинамики приобретает важное вспомогательное значение в рамках концепции физиологического мониторинга.

В представленном обзоре на основе анализа научных публикаций обобщены данные по влиянию техники проведения эксперимента на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), как на наиболее часто измеряемые параметры гемодинамики в эксперименте и клинической практике. Под техникой проведения эксперимента обобщенно подразумевается весь период от начала содержания животного в виварии с целью научных исследований до выведения животного из эксперимента.

Влияние хирургической модификации на системную гемодинамику

Хирургическая модификация может оказывать различное по интенсивности влияние на сердечно-сосудистую систему в зависимости от объема вмешательства и техники проведения конкретной манипуляции в рамках экспериментальной группы. Основными факторами, приводящими к изменению показателей АД и ЧСС в рамках оперативного вмешательства, являются кровопотеря, боль, асептическое воспаление и нарушения терморегуляции в условиях общей анестезии.

Массивная кровопотеря встречается в эксперименте редко; чаще такой вариант встречается в клинике в виде кровотечений, например, из варикозно расширенных вен пищевода или при дисфункциональных маточных кровотечениях. В эксперименте изолированная кровопотеря, которая не является исследуемым фактором, зачастую приводит к исключению животного из эксперимента и встречается только вместе с другими последствиями, сопровождающими оперативное вмешательство.

Кровопотеря уменьшает венозный возврат, что снижает наполнение сердца кровью и, в свою очередь, ведет к уменьшению ударного объема и пульсового давления. В ответ на снижение давления активируются артериальные барорецепторы [2]. Физиологический ответ на кровопотерю – двухфазный [3]. Первая фаза – потеря менее 20 % объема циркулирующей крови (ОЦК). При такой кровопотере активация барорецепторов приводит к возникновению компенсаторной тахикардии из-за угнетения блуждающего нерва, а также возрастает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [4, 5].

При потере 20–30 % ОЦК тахикардия сменяется брадикардией, ОПСС и артериальное давление снижаются. Снижение ОПСС и АД происходит на фоне повышенной чувствительности барорецепторов [6]. В настоящее время снижение давления во второй фазе объясняется активацией рефлексов, афферентные пути которых остаются неизвестными [7, 8].

Следующим фактором, влияющим на гемодинамику вследствие хирургической модификации, является боль. Боль в эксперименте должна быть исключена (согласно биоэтическим принципам) [9]. Во время общей анестезии это условие соблюдается, однако в послеоперационном периоде, зачастую, возможна только минимизация болевых ощущений животного. Таким образом, влияние боли исключается не полностью и добавляются фармакологические воздействия на гемодинамику из-за использования общих анестетиков и анальгетиков. В ответ на активацию ноцицепторов происходит возрастание ЧСС и ОПСС, что приводит к увеличению артериального давления [10]. Данный эффект обусловлен активацией симпатической нервной системы.

При одновременном воздействии на организм болевых стимулов и кровопотери их негативные эффекты на трофику тканей суммируются. Кровопотеря снижает доставку кислорода к тканям, что вызывает гипоксию и переход на анаэробный путь окисления глюкозы. Активация ноцицепторов усугубляет данный процесс, повышая уровень потребности тканей в кислороде, что усиливает гипоксию и повреждение тканей [11]. Переход на анаэробный путь окисления глюкозы приводит к накоплению лактата. В эксперименте развитие метаболического ацидоза по данному механизму, как правило, не наблюдается, так как такой значительный уровень кровопотери приведет к исключению животного, однако небольшие метаболические сдвиги, обусловленные одним эффектом в совокупности с действием других факторов, могут привести к заметным и непрогнозируемым изменениям в исследуемых показателях.

При развитии хронической боли, что является редкостью в экспериментальной практике, также отмечаются сдвиги гемодинамических параметров. К повышению АД при хронической боли приводит повышенная чувствительность к острым болевым воздействиям, что приводит к большему, чем в норме, повышению давления по механизму реакции на острую боль [12]. Повышенное давление, в свою очередь, приводит к дисфункции барорефлекса, который в норме при повышении давления активирует нисхо-

**Основные причины артериальной гипотензии в эксперименте на грызунах в условиях общей анестезии
(в порядке значимости и частоты возникновения)**

**The main causes of arterial hypotension in rodent models under general anesthesia
(in order of significance and frequency of occurrence)**

№	Причина артериальной гипотензии	Механизм развития
1	Гипоксия вследствие подавления функции дыхательного центра при общей анестезии (при спонтанном дыхании)	Системная вазодилатация и снижение общего периферического сопротивления
2	Кровопотеря и плазмопотеря при выраженной экссудации	Дефицит объема циркулирующей крови
3	Гипервентиляция при искусственной вентиляции легких	Газовый алкалоз и электролитные нарушения
4	Избыточная глубина общей анестезии	Угнетение сосудодвигательного центра, нарушения центральной регуляции АД
5	Недостаточная глубина общей анестезии	Болевой шок; нарушения центральной регуляции АД
6	Гипотермия (<26–28 °С)	Угнетение сократимости миокарда, уменьшение ЧСС, электрофизиологические нарушения

дающие ингибиторные пути, снижая ноцицептивную чувствительность [13]. Таким образом, возникает порочный круг. При хронической боли повышается давление, которое приводит к дисфункции барорецепторов каротидного синуса, что увеличивает болевую чувствительность как острых, так и хронических болевых стимулов.

Влияние общих анестетиков на гемодинамику

Купирование боли при оперативном вмешательстве обеспечивается за счет общих анестетиков, что вносит дополнительный фактор, влияющий на гемодинамику и, в целом, на результаты эксперимента [14, 15]. Влияние анестетиков на результаты наблюдается преимущественно в остром эксперименте, во время действия максимальных доз препаратов.

В качестве общего анестетика в экспериментальной практике широко используется ингаляционный анестетик изофлюран. Данный анестетик оказывает кардиопротективное действие [16, 17]. Действие изофлюрана осуществляется через клеточные пути, включающие протеинкиназы C и G, АТФ-зависимые K⁺ каналы, эндотелиальную NO-синтазу. Также изофлюран ингибирует каспаза-зависимый апоптоз, что в совокупности оказывает действие, сходное с ишемическим preconditionированием, и, в связи с этим, рассматривается в рамках концепции фармакологического preconditionирования [18]. Реперфузионное повреждение при использовании изофлюрана уменьшается из-за снижения адгезии нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию, а также уменьшения продукции активных форм кислорода. Данные эффекты могут опосредованно влиять на параметры гемодинамики в моделях, предполагающих повреждение миокарда. Аналогичные результаты имеются в отношении десфлюрана [19]. При этом кардиопротективное действие десфлюрана исследовано и при использовании эмульсии [20], хотя данная лекарственная форма препарата не вызывает общую анестезию. В целом, кардиопротективное действие описано для многих ингаляционных анестетиков, однако необходимо учитывать влияние видовой и половой принадлежности животного на развитие данного эффекта.

Например, описано снижение кардиопротективного действия изофлюрана при его использовании на самках кроликов, т.к. эстрогены угнетают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, в результате чего кардиопротективного влияния изофлюрана не наблюдается [21].

Кардиопротективными анестетиками также являются благородные газы. Наиболее исследованным представителем данной группы является ксенон. В исследованиях на крысах он показывает эффективность, сравнимую с изофлюраном [22], однако его рутинное использование затруднено из-за необходимости наличия специального оборудования и высокой стоимости. В клинической практике данный анестетик с точки зрения преимуществ в кардиохирургии не выделяется на фоне уже существующих общих анестетиков [23].

Прямое влияние общих анестетиков на гемодинамику зависит от конкретного препарата, а степень эффекта изменяется у разных видов животных. Такие распространенные в экспериментальной практике общие анестетики и комбинации общих анестетиков с миорелаксантами, как фенobarбитал, изофлюран, кетамин-ксилазин, уретан снижают давление у крыс стока Wistar, не изменяя ЧСС. Те же препараты при использовании на спонтанно гипертензивных крысах (SHR) показывают другие эффекты. Изофлюран, кетамин-ксилазин, уретан снижают АД, а кетамин-ксилазин кроме снижения АД также вызывает уменьшение ЧСС [24]. В таблице представлены основные причины снижения АД в экспериментах, проводимых в условиях общей анестезии, в порядке частоты их встречаемости.

Влияние послеоперационной аналгезии на гемодинамику

Препараты, используемые для контроля боли в периоперационном периоде, также могут влиять на степень повреждения миокарда в эксперименте, гемодинамику и лабораторные показатели. В качестве обезболивающих препаратов часто используются опиаты. Опиаты оказывают кардиопротективный эффект за счет различных механизмов. Активация

μ-опиатных рецепторов приводит к уменьшению воспаления в зоне повреждения, что снижает ишемически-реперфузионное повреждение [25]. Активация κ-опиатных рецепторов приводит к изменению проводимости K, Na и Ca каналов, что в периоде реперфузии уменьшает повреждение миокарда за счет снижения перегрузки кардиомиоцита натрием и кальцием. В рамках данного механизма опиаты оказывают и антиаритмогенное действие [26]. Опиаты через активацию различных сигнальных путей могут действовать на митохондрии, в частности на митохондриальную Ca^{2+} зависимую пору или АТФ-зависимый K^+ канал, увеличивая устойчивость кардиомиоцита к ишемии, что позволяет использовать их как кондиционирующий фактор [27].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), часто используемые для купирования боли, также могут влиять на гемодинамику в эксперименте. За счет уменьшения температуры тела снижается ЧСС, что может уменьшить нагрузку на сердце и снизить его повреждение в реперфузионном периоде. Уменьшение воспаления за счет ингибирования ЦОГ-2 снижает повреждение в реперфузионном периоде [28].

Содержание в неволе

Содержание в неволе существенным образом влияет на получаемые результаты, т. к. не является физиологичным и может оказывать различные эффекты на лабораторное животное. В лаборатории животное помещено в среду, в которой нет факторов, характерных для естественной среды обитания, и при этом присутствуют факторы искусственной среды обитания, такие как размер и тип клетки, концентрация углекислого газа, аммиака в воздухе, вентиляция, освещение (интенсивность, спектр, период освещенности) и многие другие. Также в лабораторных условиях неизбежен контакт с человеком [29, 30]. Возможное изменение результатов опыта зависит от видовой и индивидуальной адаптируемости животного. Если животное не может адаптироваться к факторам окружающей среды и поддерживать свой гомеостаз за счет поведенческих и физиологических реакций, развивается дистресс [29].

При стрессорных воздействиях на организм активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, симпатическая и парасимпатическая системы, оказывающие прямое действие на сердечно-сосудистую систему [31–33]. Повышается уровень гормонов стресса, таких как кортизол и кортикостерон. Повышенные уровни глюкокортикостероидов, увеличивая чувствительность адренорецепторов, значительно повышают частоту сердечных сокращений, артериальное давление и уровни других гормонов [34, 35].

Вышеописанные изменения, вызываемые стрессом, оказывают прямое воздействие на систему врожденного и приобретенного иммунитета, центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и репродуктивную системы [36, 37], что приводит к разнообразным и труднопредсказуемым (по степени экспрессии) последствиям для здоровья животного.

Отсутствие контроля за уровнем стресса лабораторных животных приводит к получению искаженных результатов как в остром, так и хроническом эксперименте. В хроническом эксперименте искажение параметров гемодинамики может произойти из-за выбора метода регистрации показателей гемодинамики и взаимодействия с сотрудниками вивария. Обездвиживание крысы для регистрации АД повышает уровень артериального давления на 30 мм рт. ст., а хэндлинг повышает АД на 40 мм рт. ст. Степень выраженности прессорного ответа зависит от типа захвата. Наиболее выраженное повышение АД отмечается у грызунов при хвостовом захвате, а минимальное – при чашечном. Возврат к нормальным цифрам АД происходит через 20 минут после прекращения процедуры [38].

Роль телеметрии как «золотого стандарта» длительного измерения параметров гемодинамики

Для снижения влияния вышеописанных и трудноучитываемых экспериментаторами факторов при проведении хронического эксперимента, в котором контакт лабораторных животных с персоналом максимален, возможно использование рекомендованного сейчас метода длительного мониторинга гемодинамики в эксперименте – телеметрической системы [39]. Телеметрическая система (ТС) представляет собой программно-аппаратный комплекс, включающий в себя имплантируемую часть и оборудование для приема и обработки информации. Имплантируемая часть состоит из батареи, процессора, преобразователя сигнала, радиопередатчика и самих датчиков. Информация с датчиков передается удаленно на антенну-приемник и обрабатывается на компьютере. Первые системы для телеметрии в эксперименте появились в начале второй половины XX века и позволяли регистрировать ЭКГ и частоту сердечных сокращений [40–42].

В настоящее время при относительно небольших размерах телеметрические системы обеспечивают длительный период работы, качественную передачу данных и легкую работу с ними [43]. Современные ТС являются «полностью имплантируемыми», т. е. после установки датчика в тело животного нет необходимости в его извлечении для получения данных. При соблюдении асептических условий имплантации в дальнейшем исключается риск инфекционных осложнений, связанных с ТС, а состав, покрывающий ТС, сводит к минимуму реакцию организма на инородное тело. Какой-либо общепринятой классификации ТС в литературе не описано, однако их можно разделить по сферам применения (экспериментальная кардиология, неврология, офтальмология), а значит, и по набору датчиков. Возможно деление по техническому принципу, например, по методу передачи данных (радиоволны, bluetooth) или по типу батареи (заряжаемые и не заряжаемые).

В выборе характеристик ТС необходимо опираться на требования конкретной экспериментальной модели. Непрерывное длительное мониторирование могут обеспечить модели ТС с незаряжаемыми батареями и

низкой частотой записи (100–500 Гц). Такие модели могут вести как непрерывную запись, так и запись «по расписанию», что увеличивает время службы ТС, но снижает количество получаемых данных. В зависимости от режима подобные ТС могут работать от месяца до года. При отсутствии необходимости в постоянной регистрации показателей можно выбрать заряжаемые системы, которые работают 3–6 часов, с необходимостью последующей подзарядки. Зарядка осуществляется беспроводным путем без дополнительных манипуляций с животными, а частота записи данных может достигать 1 кГц. В зависимости от моделей радиус передачи данных варьирует от 2,5 до 10 метров. Количество имплантированных датчиков, которые могут одновременно передавать данные на 1 антенну, лимитировано 16 датчиками.

ТС могут снабжаться датчиками давления, позволяющими регистрировать АД животного, внутрижелудочковое давление, венозное давление, давление ликвора, датчиками ЭКГ/ЭМГ/ЭЭГ, температуры, акселерометром, датчиками активности симпатических нервов и тканевого кислорода. Современные модели могут быть снабжены одновременно датчиком для измерения артериального давления, внутрижелудочкового давления и ЭКГ [44]. Стандартный набор датчиков обычно включает в себя датчики АД, ЭКГ, температуры и акселерометр.

В предоперационном периоде перед имплантацией телеметрических датчиков целесообразно введение антибиотиков, НПВС и опиатных анальгетиков. Терапию антибактериальными препаратами и НПВС продолжают до 7 дней после оперативного вмешательства. Восстановление АД у крыс Wistar и спонтанно гипертензивных крыс происходит через 2 недели после имплантации устройства [45]. В литературе описаны следующие варианты анестезиологического пособия у крыс: внутримышечное введение кетамина и ксилазина в дозе 100 мг/кг и 10 мг/кг соответственно, цефуроксим 20 мг/кг/день, кетопрофен 5 мг/кг/день [46]; ингаляционная анестезия изофлюраном с использованием следующих параметров: индукция 4 % изофлюраном в смеси с 100 % кислородом, поддерживающая анестезия – 1,5–2,0 % изофлюран в смеси с 100 % кислородом [47]; описано использование 5 % изофлюрана для индукции и 3 % изофлюрана для поддерживающей анестезии (бупренорфин 0,005 мг/кг до 48 часов после операции, триметоприм 30 мг/кг в течение семи дней) [48]; медетомидин + мидазолам + фентанил в количестве 0,15 мг/кг⁻¹ + 2,0 мг/кг⁻¹ + 0,005 мг/кг⁻¹ [49]. Для крупных животных целесообразно использовать комбинированный внутривенный и эндотрахеальный наркоз. В качестве индукции описано использование кетамина в сочетании с ксилазином; кетамина, мидазолама и пропופола. Поддерживающий эндотрахеальный наркоз – 1–3 % изофлюран [50].

Заключение

При проведении эксперимента на животных и анализе данных необходимо учитывать, что технические аспекты проведения эксперимента влияют на результаты не по отдельности. Их суммация может

привести к значительным искажениям исследуемых параметров. Изменения могут произойти как с общим результатом эксперимента, так и с показателями отдельного животного, что может привести к исключению животного из эксперимента и повлиять на мощность исследования.

Исходя из вышесказанного, при планировании и проведении эксперимента на лабораторных животных следует тщательно учитывать и минимизировать действующие на гемодинамику факторы. При этом, в соответствии с современными требованиями ARRIVE, при публикации результатов исследования необходимо подробно описывать условия содержания животных, анестезиологическое пособие и фармакологическое обеспечение, а также лабораторное оборудование. Это позволяет лучше стандартизировать проведение экспериментов, обеспечить повышение их воспроизводимости и «трансляционного потенциала».

Финансирование / Acknowledgments

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00153). / The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 18-15-00153).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Pound P., Ebrahim S., Sandercock P., Bracken M.B., Roberts I. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *Brit. Med. J.* 2004;328(7438):514–517. DOI: 10.1136/bmj.328.7438.514.
2. Angell James J.E. The effects of altering mean pressure, pulse pressure and pulse frequency on the impulse activity in baroreceptor fibres from the aortic arch and right subclavian artery in the rabbit. *J. Physiol (Lond).* 1971;214:65–88.
3. Barcroft H., Edholm O.G., McMichael J., Sharpey Schaffer E.P. Post haemorrhagic fainting: study by cardiac output and forearm blood flow. *Lancet.* 1944;1:489–491.
4. Secher N.H., Bie P. Bradycardia during reversible haemorrhagic shock a forgotten observation? *Clin. Physiol.* 1985;5(4):315–323. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1985.tb00752.x.
5. Little R.A., Marshall H.W., Kirkman E. Attenuation of the acute cardiovascular responses to haemorrhage by tissue injury in the conscious rat. *Q. J. Exp. Physiol.* 1989;74(6):825–833. DOI: 10.1113/expphysiol.1989.sp003352.
6. Scherrer U., Vissing S., Morgan B.J., Hanson P., Victor R.G. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient. *new Engl. J. Med.* 1990;322(9):602–604. DOI: 10.1056/NEJM199003013220906.
7. Russell W.M.S., Burch R.L. The Principles of Humane Experimental Technique. London: Methuen & Co. Ltd.; 1959: 238 p.
8. Redfern W.S., Little R.A., Stoner H.B., Marshall H.W. Effect of limb ischaemia on blood pressure and the blood pressure-heart rate reflex in the rat. *Q. J. Exp. Physiol.* 1984;69(4):763–779. DOI: 10.1113/expphysiol.1984.sp002867.
9. Kirkman E., Zhang H., Spapen H., Little R.A., Vincent J.L. Effects of afferent neural stimulation on critical oxygen delivery: a hemodynamic explanation. *Amer. J.*

Physiol. 1995;269:R1448–1454. DOI: 10.1152/ajpregu.1995.269.6.R1448.

12. Maixner W., Fillingim R., Kincaid S., Sigurdsson A., Harris M.B. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom. Med.* 1997;59(5):503–511. DOI: 10.1097/00006842-199709000-00007.

13. Brody S., Angrilli A., Weiss U., Birbaumer N., Mini A., Veit R., Rau H. Somatosensory evoked potentials during baroreceptor stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Int J Psychophysiol.* 1997;25(3):201–210. DOI: 10.1016/S0167-8760(96)00740-4.

14. Carbone L. Pain in laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives. *PLoS One.* 2011;6(9):e21578. DOI: 10.1371/journal.pone.0021578.

15. National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. *Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.

16. Belhomme D., Peynet J., Louzy M., Launay J.M., Kitakaze M., Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 1999;100(19):340–344. DOI: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-340.

17. Landoni G., Fochi O., Torri G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008;6(2):108–111. DOI: 10.2174/157016108783955284.

18. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124–1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.

19. Smul T.M., Redel A., Stumpner J., Lange M., Lotz C., Roewer N., Kehl F. Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010;24(1):91–98. DOI: 10.1053/j.jvca.2009.03.006.

20. Chiari P.C., Pagel P.S., Tanaka K., Krolkowski J.G., Ludwig L.M., Trillo R.A. Jr., Puri N., Kersten J.R., Warltier D.C. Intravenous emulsified halogenated anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. *Anesthesiology.* 2004;101(5):1160–1166. DOI: 10.1097/00000542-200411000-00016.

21. Wang C., Chiari P.C., Weihrauch D., Krolkowski J.G., Warltier D.C., Kersten J.R., Pratt P.F. Jr., Pagel P.S. Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: potential role of endothelial nitric oxide synthase. *Anesth. Analg.* 2006;103(2):274–280. DOI: 10.1213/01.ANE.0000230389.76351.0C.

22. Weber N.C., Toma O., Wolter J.I., Obal D., Müllenheim J., Preckel B., Schlack W. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Brit. J. Pharmacol.* 2005;144(1):123–132. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706063.

23. Hofland J., Ouattara A., Fellahi J.L., Gruenewald M. et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release: An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology.* 2017;127(6):918–933. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001873.

24. Bencze M., Behuliak M., Zicha J. The impact of four different classes of anesthetics on the mechanisms of blood pressure regulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Physiol. Res.* 2013;62(5):471–478. DOI: 10.33549/physiolres.932637.

25. Zhang Y., Irwin M.G., Wong T.M. Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology.* 2004;101(4):918–923. DOI: 10.1097/00000542-200410000-00017.

26. Pugsley M.K., Saint D.A., Hayes E.S., Kramer D., Walker M.J. Sodium channel-blocking properties of spiradoline, a kappa receptor agonist, are responsible for its antiarrhythmic action in the rat. *J. Cardiovas. Pharmacol.* 1998;32(6):863–874. DOI: 10.1097/00005344-199812000-00002.

27. Wojtovich A.P., Nadtochiy S.M., Brookes P.S., Nehrke K. Ischemic preconditioning: the role of mitochondria and aging. *Exp. Geront.* 2012;47(1):1–7. DOI: 10.1016/j.exger.2011.11.001.

28. Shinmura K., Tang X.L., Wang Y., Xuan Y.T., Liu S.Q., Takano H., Bhatnagar A., Bolli R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc. nat. Acad. Sci. U S A.* 2000;29;97(18):10197–10202. DOI: 10.1073/pnas.97.18.10197.

29. Koolhaas J.M., Baumans V., Blom H.J.M., von Holst D., Timmermans P.J.A., Wiepkema P.R. Behaviour, stress and well-being // In: Van Zutphen L.F.M., Baumans V., Beynen A.C. (eds.) *Principles of Laboratory Animal Science: A Contribution to the Humane Use and Care of Animals and to the Quality of Experimental Results* (2nd edn.). Amsterdam: Elsevier Science BV; 2001: 77–102.

30. Clough G. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 1982;57:487–523. DOI: 10.1111/j.1469-185x.1982.tb00705.x.

31. Tracey K.J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9(6):418–428. DOI: 10.1038/nri2566.

32. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(4):318–328. DOI: 10.1038/nri1810.

33. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(3):243–251. DOI: 10.1038/nri1571.

34. Altholtz L.Y., Fowler K.A., Badura L.L., Kovacs M.S. Comparison of the stress response in rats to repeated isoflurane or CO₂/O₂ anesthesia used for restraint during serial blood collection via the jugular vein. *J. Amer. Ass. Lab. Anim. Sci.* 2006;45(3):17–22.

35. Meijer M.K., Sommer R., Spruijt B.M., van Zutphen L.F., Baumans V. Influence of environmental enrichment and handling on the acute stress response in individually housed mice. *Lab Anim.* 2007;41(2):161–173. DOI: 10.1258/002367707780378168.

36. Gurfein B.T., Stamm A.W., Bacchetti P., Dallman M.F., Nadkarni N.A., Milush J.M., Touma C., Palme R., Di Borgo C.P., Fromentin G., Lown-Hecht R., Konsman J.P., Acree M., Premenko-Lanier M., Darcel N., Hecht F.M., Nixon D.F. The calm mouse: an animal model of stress reduction. *Molec. Med.* 2012;18(1):606–617. DOI: 10.2119/molmed.2012.00053.

37. Obernier J.A., Baldwin R.L. Establishing an appropriate period of acclimatization following transportation of laboratory animals. *ILAR J.* 2006;47(4):364–369. DOI: 10.1093/ilar.47.4.364.

38. Irvine R.J., White J., Chan R. The influence of restraint on blood pressure in the rat. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1997;38(3):157–162. DOI: 10.1016/S1056-8719(97)00081-6.

39. Kurtz T.W., Griffin K.A., Bidani A.K., Davisson R.L., Hall J.E.; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association council on high blood pressure research. *Hypertension.* 2005;45(2):299–310. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150857.39919.cb.

40. Bohus B. Telemetered heart rate responses of the rat during free and learned behavior. *Biotelemetry*. 1974;1(4):193–201.
41. Diamant M., van Wolfswinkel L., Altorffer B., de Wied D. Biotelemetry: adjustment of a telemetry system for simultaneous measurements of acute heart rate changes and behavioral events in unrestrained rats. *Physiol. Behav.* 1993;53(6):1121–1126. DOI: 10.1016/0031-9384(93)90368-p.
42. Eisermann K., Stöhr W. Diurnal Heart Rate Rhythms in Small Mammals: Species-Specific Patterns and Their Environmental Modulation // In: Schmidt T.F.H., Engel B.T., Blümchen G. (eds). *Temporal Variations of the Cardiovascular System*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1992. DOI: 10.1007/978-3-662-02748-6_3
43. Markert M., Trautmann T., Krause F., Cioaga M., Mouriot S., Wetzel M., Guth B.D. A new telemetry-based system for assessing cardiovascular function in group-housed large animals. Taking the 3Rs to a new level with the evaluation of remote measurement via cloud data transmission. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2018;93:90–97. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.03.006.
44. Segreti J.A., Polakowski J.S., Blomme E.A., King A.J. Simultaneous measurement of arterial and left ventricular pressure in conscious freely moving rats by telemetry. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2016;79:23–33. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.01.003.
45. Gao Y., Yang J., Wang S. Effects of telemetry implantation surgery on blood pressure and its underlying mechanism. *Clin. exp. Hypertens.* 2016;38(4):359–364. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116545.
46. Kotańska M., Kulig K., Marcinkowska M., Bednarski M., Malawska K., Zaręba P. Metabolic benefits of 1-(3-(4-(o-tolyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidin-2-one: a non-selective α -adrenoceptor antagonist. *J. Endocrin. Invest.* 2018;41(5):609–619. DOI: 10.1007/s40618-017-0779-7.
47. To cite this article: Lubos Molcan, Anna Vesela & Michal Zeman. Influences of phase delay shifts of light and food restriction on blood pressure and heart rate in telemetry monitored rats. *Biol. Rhythm Res.* 2016;47(2):233–246. DOI: 10.1080/09291016.2015.1103945.
48. Nicole J., Gentner N.J. Using blood pressure telemetry to assess acute changes in arterial stiffness in rats after nitric oxide synthase inhibition or environmental tobacco smoke exposure. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 88(9):918–928. DOI: 10.1139/Y10-066.
49. Albrecht M., Henke J., Tacke S., Markert M., Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res.* 2014;10:198. DOI: 10.1186/s12917-014-0198-3.
50. Markert M., Klumpp A., Trautmann T., Mayer K., Stubhan M., Guth B. The value added by measuring myocardial contractility 'in vivo' in safety pharmacological profiling of drug candidates. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2007;56(2):203–211. DOI: 10.1016/j.vascn.2007.03.004.

Информация об авторах:

Протсак Егор Сергеевич – лаборант-исследователь, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Боршев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией токсикологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: niscon@mail.ru.

Галагузда Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ИЭМ, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Authors information:

Protsak Egor S. – laboratory assistant, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Borshchev Yuri Yu. – Ph. D. of Biological Sciences, Head of the Department of toxicology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: niscon@mail.ru.

Galagoudza Michael M. – holder of an Advanced Doctorate in medicine, Professor, Director, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.