

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНЕСТЕТИКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ГРЫЗУНОВ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Р. Р. Казакова¹, Т. З. Льюнг²

Выбор анестетика для проведения магнитно-резонансной томографии у грызунов является сложной и важной задачей. В обзоре проанализированы экспериментальные данные, полученные при исследованиях на мелких лабораторных животных. Описаны частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление и частота дыхания во время эксперимента под анестезией, выполненной различными средствами для наркоза. Поскольку анестетики оказывают влияние на физиологическое состояние животного, то косвенно они влияют и на результаты исследования. В связи с этим перед проведением экспериментов необходимо осуществлять литературный поиск, чтобы подобрать средства для наркоза, которые в меньшей степени влияют на изучаемые параметры.

Ключевые слова: магнитно-резонансные исследования; наркоз; грызуны; крысы; мыши; частота сердечных сокращений; артериальное давление; частота дыхания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует большое число препаратов для наркоза. Используемые средства для наркоза, в зависимости от путей введения, можно разделить на средства для ингаляционного наркоза в виде летучих жидкостей (галотан, энфлуран, изофлуран, севофлуран, диэтиловый эфир), газообразных веществ (динитроген оксид, ксенон) и средства для неингаляционного наркоза (тиопентал натрия, пропофол, кетамин, натрия оксibuтират) [1].

Изофлуран — общий анестетик (галогенизированный углеводород), который усиливает тормозные влияния на ЦНС, повышая чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, глициновых рецепторов к глицину. Для изофлурана характерны быстрое начало действия наркоза, изменение глубины в зависимости от концентрации, при этом у людей он вызывает повышение внутричерепного давления, гипотонию, вазодилатацию, выраженную миорелаксацию, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, угнетение дыхания, незначительное увеличение секреции желез дыхательных путей. Изофлуран применяется в смеси с кислородом при помощи наркозного аппарата со специальным испарителем. Другой анестетик со схожим механизмом действия — галотан, который в отличие от изофлурана вызывает отрицательные ино- и хроно-

тропный эффекты. Анестезия под действием изофлурана развивается и прекращается быстрее, чем при использовании галотана [3].

Кетамин — общий анестетик, антагонист NMDA-рецепторов, вызывающий диссоциативную анестезию, мышечную ригидность, повышение внутричерепного давления, транзиторное повышение артериального давления (АД), ЧСС с кардиодепрессивным действием при повторных введениях, а при быстром введении и апноэ. Депрессивное влияние на дыхание отсутствует, у людей применяют внутривенно и внутримышечно, у грызунов — чаще внутрибрюшинно [3].

В последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ) находит все большее применение в экспериментах с грызунами. Она позволяет неинвазивно измерять анатомические и функциональные изменения тока крови в головном мозге (CBF — cerebral blood flow), сердце и других органах; определять уровень кислорода (BOLD — blood oxygen level dependent) и метаболитов в тканях при различных заболеваниях.

К анестетикам, применяемым в МРТ для грызунов, предъявляются жесткие требования: анестетик должен обладать минимальным числом побочных эффектов, гарантировать пробуждение после наркоза при длительном эксперименте, а также обеспечивать двигательный покой для улучшения качества полученной томограммы. Когда мы столкнулись с проблемой выбора анестетика для проведения МРТ, в доступной литературе обнаружили лишь обзор [33], который посвящен анестезии животных во время проведения магнитно-резонансных исследований на основе анализа 293 статей за период 1997 – 2001 гг. В обзоре описаны различные анестетики, частота их применения и дозы.

¹ Научно-образовательный центр фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета (К(П)ФУ), Россия, Казань.

² Институт фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская 18; e-mail: kazakova.renata@mail.ru.



Схема отбора исследований для анализа.

Представляло интерес выяснить, что изменилось в этой области за последние 14 лет, и какие анестетики применяются в настоящее время.

В связи с этим цель нашего обзора — выбор оптимального анестетика для грызунов во время проведения магнитно-резонансного исследования. Для этого необходимо сравнить эффективность и безопасность применяемых анестетиков на основе анализа доступных литературных данных.

МЕТОД ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Мы провели систематический поиск в базе данных “PubMed” по ключевым словам: “magnetic resonance imaging”, “anesthesia”, “rodents”, а также в русскоязычных базах данных “e-library” и “East View” по ключевым словам: “магнитно-резонансная томография”, “анестезия”, “грызуны”. В базе данных “Pubmed” найдено 332 источника с 1986 г. по май 2015 г., в “e-LIBRARY” 23 статьи из 20744276, в базе данных “East View” статей, соответствующих запросу, не найдено. Критериями исключения были:

- 1) неэкспериментальные исследования;
- 2) исследования, в которых эксперименты проведены не на грызунах;
- 3) исследования, не содержащие в названии “магнитный резонанс”;
- 4) исследования, не использовавшие анестетик;
- 5) обзоры;
- 6) резюме встреч;
- 7) исследования, для которых в открытом доступе доступен только абстракт и в нем не указан анестетик;
- 8) исследования, для которых в открытом доступе доступен только абстракт и анестетик указан без дозы;
- 9) исследования без указания анестетика;
- 10) исследования без указания дозы;
- 11) статьи, доступ к которым возможен только на платной основе;
- 12) исследования, в которых авторы применяли несколько разных анестетиков;
- 13) исследования, в которых отсутствовали описания витальных функций;
- 14) исследования, которые сравнивают анестетики, но не описывают витальные функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, мы включили статьи, в которых, во-первых, описано состояние организма грызунов (46), во-вторых, статьи, в которых проводилось сравнение анестетиков (19) и, наконец, статьи, в которых сравнивали состояние грызунов в бодрствовании и под действием анестетика (3) (рисунк).

Частоту применения препарата для наркоза оценивали в исследованиях, применявших 1 анестетик с описанием (46 статей) и без описания (129 статей) витальных функций.

Самым часто используемым препаратом для анестезии грызунов является изофлуран (57,8 %), тогда как по данным [33] процент исследований с использованием изофлурана составлял всего 13 % и занимал 3 место по частоте использования. Галотан — наиболее

Таблица 1. Частота использования анестетиков в 175 исследованиях

Частота использования		Анестетик	% исследований, использовавших его
Наши данные	2003 [33]		
1	3	Изофлуран	55,7
2	7	α -Хлоралоз	7,4
2	1	Галотан	7,4
3	5	Кетамин/ксилазин	6,8
4	6	Пропофол	2,8
5		Медетомидин	2,2
6	7	α -Хлоралоз/уретан	1,7
6	2	Пентобарбитал	1,7
7		Галотан/фенобарбитал	1,1
7		Дексметодимидин	1,1
7		Тиобарбитал (инактин)	1,1
7		Уретан	1,1
8	6	Кетамин	0,5
8		Кетамин/диазепам	0,5
8	10	Кетамин/медазолам	0,5
8		Нембутал	0,5
8		Севофлуран	0,5
8	9	Тиопентал	0,5
8		Трибромэтанол (аверин)	0,5
8	10	Фентанил/дроперидол	0,5
8		Фенобарбитал	0,5
8	9	Хлоралгидрат	0,5
8		Энфлуран	0,5
8		Этанол	0,5

часто используемый анестетик [33] (17 %), по нашим же данным его применяли в 7,5 % случаев, равно как и альфа-хлоралоз, занимающий 2 место по частоте применения (табл. 1). Изофлуран и галотан существуют на фармацевтическом рынке достаточно давно и в Кокрейновской библиотеке упоминаются с 1975 г. и 1974 г. соответственно. Несмотря на высокую стоимость изофлурана, увеличение частоты его применения за последнее десятилетие объясняется, скорее всего, хорошим маркетингом данного препарата. Альфа-хлоралоз известен тем, что его применяют в качестве химического препарата для борьбы с сорняками, вредителями и с болезнями растений. При применении альфа-хлоралоза в качестве средства для наркоза получают хороший BOLD ответ, но его использование ограничивается не стопроцентным выходом животных из наркоза [5].

Практически во всех исследованиях температуру тела у грызунов поддерживали около 37 °С, иногда для усиления миорелаксации вводили тубокурарин или панкуроний. В экспериментах встречались как искусственная вентиляция легких животных, так и самостоятельное (спонтанное) дыхание. Мы анализировали частоту дыхания (ЧД) при самостоятельном дыхании. По разным данным в норме ЧСС крыс 250 – 300/500 уд/мин, ЧД 66 – 80/100 – 150 вдохов/мин

Таблица 2. Физиологические параметры крысы под действием изофлурана и при бодрствовании

Показатель (норма)	Изофлуран	Бодрствование	Источник
ЧСС, уд/мин (250 – 500)	388,5	422,8	[16] [#]
	353 ± 25	427 ± 6	[41] [#]
	233 ± 10	332 ± 29	[10] [#]
АД _{ср} , мм рт. ст. (110)	114,3	137,5	[16]
	110 ± 17	137 ± 5	[41]
ЧД, вд/мин (66 – 150)	63	112	[16]
	54 ± 8	106 ± 1	[41]
	30 ± 2	97 ± 2	[10]

Данные представлены в виде: [#] (M ± SD). [16] — данные получены путем экстраполяции с рисунка.

[4, 7]. АД зависит от способа измерения и при использовании хвостовой манжеты составляет 86/90 – 116/128 мм рт. ст., а при измерении в сонной артерии — 100 – 130 мм рт. ст. [2, 7]. Среднее артериальное давление (АД_{ср}), рассчитанное по формуле АД_{ср} = (2 · Диастолическое давление + Систолическое давление)/3 [37], для давления, измеренного хвостовой манжетой, составит 98,7/100 мм рт. ст., а для сонной артерии — 110 мм рт. ст.

Во время проведения МРТ целью 3 исследований было сравнение различных параметров у крысы под действием изофлурана и в состоянии бодрствования. Стоит отметить, что Duong T. являлся автором одной и соавтором 2 других статей (табл. 2). В этих исследованиях при бодрствовании ЧСС, АД_{ср} находились в пределах физиологической нормы, под действием 2 % изофлурана статистически значимо уменьшались, но находились в пределах нормы. ЧД значительно реже изменялась, оставаясь в пределах нормы в 2 исследованиях. При применении изофлурана получены различные результаты: как отсутствие дозозависимости [5], так и дозозависимое усиление ответа CBF [16, 35, 41]. BOLD-сигнал, наоборот, сильнее у бодрствующих животных, что связано с большим кровотоком, а к недостатку можно отнести повышение базового уровня помех вследствие артефактов движения [10, 41].

Мы сгруппировали данные 30 исследований, целью которых было сравнение анестетиков, в табл. 3. Интересно, что АД_{ср} под действием галотана различалось у разных пород крыс: Lister Hooded и Sprague-Dawley 80 – 90 мм рт. ст. (120 – 130 мм рт. ст. с изофлураном), Wistar 100 – 120 мм рт. ст. [17]. При анестезии комбинацией медетимидин/кетамин ЧС и ЧД у крыс породы Wistar снижается больше, чем у Sprague-Dawley [8]. В 3 исследованиях, сравнивавших изофлуран и альфа-хлоралоз, значения ЧСС не отличались [5, 15, 32], в 1 из них изофлуран снижал [32], а в другом не влиял на АД_{ср} [15]. Представлены базовые данные для изофлурана и галотана: при бодрствовании ЧСС (424 ± 13) уд/мин, АД_{ср} (99 ± 9) мм рт. ст., ЧД (97 ±

Таблица 3. Физиологические параметры крыс под действием анестетиков ($M \pm m$)

Анестетик	Доза, %, вводная мг/кг/ базовая мг/кг/ч	ЧСС, уд/мин	АД _{ср} , мм рт. ст.	ЧД, вл/мин
Изофлуран	2 %/1,5 % [15]*	382 ± 29 [15]	132 ± 19 [15]	60 ± 9 [5]
	5 %/2 % [32] [#]	261 ± 22 ^b [32]	93 ± 18 [32]	91 ± 2 [34]
	1 – 1,2 % 10 [34] [#]	390 ± 63 [5]	84 ± 7 [34]	80 ± 3,6 [13]
	2 % [13]	408 ± 10 [34]	120 – 130 [17]	62 ± 7 [22]
	5 %/2 % – 3 % [46] [#]	346,9 ± 23,7 ^c [46]	117 ± 17 [19]	75 ± 5 [8]
	5 – 1,1 % [17]*	369 ± 26 [22]		59 ± 9 [27]
	1 % [19] [#]	415 ± 22 [8]		
	2,5 – 3 % [22] [#]	370 ± 28 [27]		
	3 %/1,5 – 2 % [8] [#]			
	2 – 2,5 % [27] [#]			
α-Хлоралоз	80 – 28 в/в [15]	388 ± 58 [15]	142 ± 13 [15]	49 ± 1 [5]
	80 – 27 в/в [32]	344 ± 6 [32]	150 ± 6 [32]	
	80 – 40 в/бр [21] [#]	300 ± 49 [5]	78,1 ± 15,6 [30]	
	80 – 40 в/в [30] [#]	313 ± 29,2 [30]	88 ± 7 [21]	
Тиопентал	50 – 80, в/в [15]	335 ± 23 [15]	120 ± 18 [15]	
Галотан	0,8 % [34]	331,54 ± 34,6 [30]	71,2 ± 5,8 [30]	97 ± 7 [34]
	3 % – 0,8 % [17]	395 ± 13 [34]	87 ± 6 [34] 80 – 90 [17]	
Медетомидин	0,3 в/в [13] 0,05/0,1 п/к [46]	272,5 ± 24,3 [46]	87,0 ± 9,3 [13]	
Кетамин/ксилазин	100/10 в/в [21]		69,9 ± 3,6 [21]	
Морфин	50/50 в/бр [21]		95 ± 7 [21]	
Фентанил	10/50 в/в [19]		167 ± 11 ^d [19]	
Пентобарбитал	50 в/в [19], 75 в/бр [22]	387 ± 34 [22]	150 ± 23 ^d [19]	110 ± 25 ^e [22]
Медетомидин/кетамин	0,4/60 в/в [8]	271 ± 18 ^f [8]		74 ± 21 ^f [8]

Примечание: в квадратных скобках — литературная ссылка. В исследовании данные представлены в виде: [#] ($M \pm SD$), * ($M \pm SEM$). ^b В сравнении с α-хлоралозом, $p < 0,05$; ^c в сравнении с медетомидином, $p < 0,01$; ^{d, e} в сравнении с изофлураном; $p < 0,0001$, ^{d, f} — в сравнении с изофлураном, $p < 0,05$.

7) вл/мин, показатели не отличались и были в пределах нормы [34]. СВФ под анестезией изофлураном выше, чем у фентанила и пентобарбитала [19]. ЧСС не отличается, а ЧД учащается при применении пентобарбитала почти в 2 раза в сравнении с изофлураном.

Сердечный кровоток и выброс крови увеличен при применении изофлурана в сравнении с пентобарбиталом [22].

В норме у мышей ЧСС равно 310 – 840 уд/мин, в сонной артерии АД_{ср} (102 ± 2) мм рт. ст, ЧД 140 –

Таблица 4. Физиологические параметры мышей под действием анестетиков

Анестетик	Доза, %, вводная мг/кг/ базовая мг/кг/ч (мин) ^h	ЧСС, уд/мин	АД _{ср} , мм рт. ст.	ЧД, вл/мин
Изофлуран	3 %/1,25 %, 2 % [28] [#] ,	519 ± 47 ^b , 541 ± 46 ^b [28]	117 ± 8 [31]	104 ± 20 ^b , 44 ± 9 ^b [28]
	[29] [#] 5 %/1,1 % [36] [#]	516 ± 45 ^g , 527 ± 34 ^g [29]		104 ± 22 ^g , 44 ± 9 ^g [29]
	4 %/1,5 % [43]* 1 %	455 ± 10 [43]		115 [36]
	[31] [#] , [40] [#]	372, 340 [18]		
	2 %/1,75 %, 3 % [18] [#]	502,1 ± 25,2 ^r [40]		
Кетамин/ксилазин	100/5	264 ± 48 [28]		168 ± 25 [28]
	в/бр [28], [29]	275 ± 52 [29]		170 ± 20 [29]
	100/10 в/бр [36]			95 [36]
Пропофол	100/20 в/в [43]	261 ± 13 [43]		
Этаmidат	0,6/0,03 в/в [31]		146 ± 15 ^h [31]	
Фентанил/медетомидин/мидазолам	0,01/1/2в/бр [18]	198 ± 51 ⁱ [18]		
Медетомидин	0,1/0,2 в/в [40]	331,3 ± 20,7 [40]		
Пропофол	30/120/150/187/225 в/в [40]	517,1 ± 27,5 ^r [40]		
Уретан	1500/1200 в/бр [40]	648,5 ± 16,0 ^r [40]		

В квадратных скобках указана литературная ссылка. Данные представлены в виде: [#] ($M \pm SD$), * ($M \pm SEM$). ^{b, g} В сравнении с кетамин/ксилазином, $p < 0,05$; ^r в сравнении с медетомидином, $p < 0,05$; ^h в сравнении с изофлураном, $p < 0,05$; ⁱ в сравнении с изофлураном, $p = 0,07$.

Таблица 5. Примеры применения изофлурана у крыс ($M \pm m$)

Доза вводная/базовая	ЧСС, уд/мин	АД _{ср} , мм рт. ст.	ЧД, вл/мин	Источник
3%/1,5%	–	79 ± 6	68 ± 7	[45] [#]
4%/2%	442 ± 25	–	57 ± 6	[39] [#]
5%/1,1 – 1,3%	–	–	65 ± 1	[6] [*]
1,5%	329 ± 31	113 ± 8	–	[23] [#]
2%/1,1 – 1,2%	383 ± 11	135 ± 09	67 ± 2	[42] [#]
5%/1 – 2%	–	–	60	[20]
2%/1,8%	300	100	–	Перенос данных с рисунка [12] [*]
5%/1,3 – 1,5%	–	89 ± 10	–	Перенос данных с рисунка [26] [#]
1,2%	–	110 ± 10	–	[25] [#]
1,5%	–	120 ± 21	–	[44] [#]
2,5%/1,1%	405 ± 49	113 ± 14	81 ± 7	[38] [*]
2%/0,8%	–	100 ± 5	–	[24] [*]
3 – 5%/1,5%	475 ± 17,9	–	–	[14] [#]
3%/2,5 – 2,8%	280 – 330	–	60	[11] [#]

В квадратных скобках указана литературная ссылка. Данные представлены в виде: [#] ($M \pm SD$), ^{*} ($M \pm SEM$).

210 вл/мин [2, 9]. В табл. 4 собраны результаты исследования на мышах, позволяющие сравнить разные анестетики при МРТ. При анализе сердечной функции у мышей с кетамин/ксилазином и изофлураном оказалось, что комбинация кетамин/ксилазин оказывает кардиодепрессивный эффект (ЧСС значительно ниже), который компенсируется увеличенным ударным объемом [22]. Применение изофлурана вызывает вазодилатацию, и кровоток в сердечной мышце концентрационно-зависимо возрастает, а ЧД урежается [28, 29]. Перфузия миокарда при применении изофлурана также выше по сравнению с пропофолом, ЧСС значительно урежается [43].

При изучении кровообращения в сетчатке глаза с использованием кетамина/ксилазина получены более качественные снимки, чем с изофлураном, возможно, вследствие того, что ксилазин также оказывает миорелаксирующее действие [36]. Комбинация фентанил/медетомидин/мидазолам в сравнении с изофлураном оказывает кардиодепрессивное действие [18]. Изучение действия анестетиков на протяжении 2 ч показало, что ЧСС с медетомидином реже и постепенно учащается ($390,9 \pm 27,4$), в сравнении с изофлураном ($546,0 \pm 17,5$), уретаном ($639,8 \pm 12,3$) и пропофолом ($582,8 \pm 111,6$). Более стабильную ЧСС на протяжении 2 ч продемонстрировал изофлуран и уретан [40].

Также мы проанализировали исследования, в которых не ставились задачи сопоставления анестетиков. Оказалось, что применение изофлурана не влияет значительно на ЧСС и АД_{ср}, а приводит к урежению ЧД до нижней границы нормы, что соотносится с литературными данными (табл. 5).

Таким образом, в связи с выраженным влиянием выбранного анестетика на результаты МРТ необходимо с большой осторожностью интерпретировать полученные данные, а также внимательно выбирать анестетик для магнитно-резонансного протокола, в котором перфузия играет важную роль. При этом на основе имеющихся в литературе данных давать какие бы то ни было рекомендации к применению конкретного анестетика для конкретного вида магнитно-резонансных исследований явно преждевременно. Поэтому для осуществления мета-анализа необходимо проведение дополнительных экспериментов, целью которых будет сравнение влияния средств для наркоза на различные физиологические параметры и между собой.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время наиболее часто используемым анестетиком для магнитно-резонансных исследований у экспериментальных животных является изофлуран.
2. По литературным данным изофлуран не влияет значительно на сердечную функцию, а иногда вызывает гипотензию, наш обзор подтвердил отсутствие существенного влияния препарата на ЧСС и АД.
3. По литературным данным изофлуран снижает ЧД, наш обзор подтвердил это.
4. Давать рекомендации к применению конкретного анестетика для конкретного вида магнитно-резонансных исследований явно преждевременно.
5. Подбирать анестетик следует после проведения литературного поиска, выбор зависит от того, какие именно из побочных эффектов нежелательны для данного вида исследований.

Благодарим д.м.н., профессора, зав. отделом клинической фармакологии и контроля качества НОЦ фармацевтики К(П)ФУ Зиганшину Л. Е. за идею написания этой статьи и консультацию в процессе работы.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Н. Аляутдин, *Фармакология*, Москва, ГЭОТАР-Медиа (2010).
2. И. П. Западнюк, *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*, Вища школа. Головное изд-во, Киев (1983).
3. *Большой справочник лекарственных средств*, Л. Е. Зиганшина, В. К. Лепехин, В. И. Петров, Р. У. Хабриев (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2011).

4. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Москва, Гриф и К (2012).
5. B. de C. Alonso, T. Makarova, A. Hess, *J. Neurosci. Methods*, **195**(2), 236 – 240 (2011).
6. B. de C. Alonso, M. Sergeyeval, K. Brune, A. Hess, *Neuroimage*, **62**(3), 2101 – 2109 (2012).
7. H. J. Baker, J. R. Lindsey, S. H. Weisbroth, *The Laboratory Rat*, Vol. I: Biology and Disease Hardcover, Academic Pr. (1979).
8. D. Z. Balla, S. Schwarz, H. M. Wiesner, et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **70**(1), 35 – 39 (2014).
9. D. A. Blizard, R. Welty, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **77**(2), 337 – 344 (1971).
10. M. E. Brevard, T. Q. Duong, J. A. King, C. F. Ferris, *Magn. Reson. Imaging*, **21**(9), 995 – 1001 (2003).
11. B. E. Cairns, G. Gambarota, P. S. Dunning, et al., *Anesthesiology*, **98**(2), 521 – 529 (2003).
12. R. Canese, W. Adriani, E. M. Marco, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **203**(1), 143 – 153 (2009).
13. L. Ciobanu, O. Reynaud, L. Uhrig, et al., *PLoS One*, **7**(3), e32645 (2012).
14. C. Constantinides, S. Angeli, R. Mean, *Ann. Biomed. Eng.*, **39**(11), 2706 – 2720 (2011).
15. J. M. Duarte, R. Gruetter, *J. Neurochem.*, **121**(3), 396 – 406 (2012).
16. T. Q. Duong, *Brain Res.*, **1135**(1), 186 – 194 (2007).
17. L. Ferrari, G. Turrini, V. Crestan, et al., *J. Neurosci. Methods*, **204**(1), 9 – 18 (2012).
18. U. Grabmaier, H. D. Theiss, A. Keithahn, et al., *PLoS One*, **9**(4), e94615 (2014).
19. K. S. Hendrich, P. M. Kochanek, J. A. Melick, *Magn. Reson. Med.*, **46**(1), 202 – 206 (2001).
20. A. Hess, M. Sergejeva, L. Budinsky, et al., *Eur. J. Pain.*, **11**(1), 109 – 119 (2007).
21. F. Hyder, R. P. Kennan, I. Kida, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**(3), 485 – 498 (2000).
22. I. Iltis, F. Kober, C. Dalmaso, et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, **22**(2), 242 – 247 (2005).
23. S. Ishikawa, K. Yokoyama, T. Kuroiwa, K. Makita, *Br. J. Anaesth.*, **87**(3), 469 – 476 (2001).
24. S. C. Jones, A. Kharlamov, B. Yanovski, et al., *Stroke*, **37**(3), 883 – 888 (2006).
25. S. S. Kannurpatti, B. B. Biswal, Y. R. Kim, B. R. Rosen, *Neuroimage*, **40**(4), 1738 – 1747 (2008).
26. T. Kim, K. Masamoto, M. Fukuda, et al., *Neuroimage*, **52**(1), 224 – 233 (2010).
27. F. Kober, I. Iltis, M. Izquierdo, *Magn. Reson. Med.*, **51**(1), 62 – 67 (2004).
28. F. Kober, I. Iltis, P. J. Cozzone, M. Bernard, *MAGMA*, **17**(3 – 6), 157 – 161 (2004).
29. F. Kober, I. Iltis, P. J. Cozzone, M. Bernard, *Magn. Reson. Med.*, **53**(3), 601 – 606 (2005).
30. J. Lawrence, P. W. Stroman, K. L. Malisza, *Neuroimage*, **34**(4), 1665 – 1672 (2007).
31. C. Leithner, K. Gertz, H. Schrock, et al., *J. Exp. Neurol.*, **210**(1), 118 – 27 (2008).
32. R. F. Leoni, E. F. Paiva, E. C. Henning, et al., *Neuroimage*, **58**(1), 75 – 81 (2011).
33. V. Lukasik, R. J. Gillies, *NMR in Biomedicine*, **16**(8), 459 – 467 (2003).
34. F. Luo, Z. Li, S. N. Treistman, et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, **26**(3), 557 – 563 (2007).
35. K. Masamoto, M. Fukuda, A. Vazquez, S. G. Kim, *Eur. J. Neurosci.*, **30**(2), 242 – 250 (2009).
36. E. R. Muir, T. Q. Duong, *NMR Biomed*, **24**(2), 216 – 223 (2011).
37. R. Rhoades, *Human Physiology*, Thomson (2003).
38. K. F. Schmidt, M. Febo, Q. Shen, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **185**(4), 479 – 486 (2006).
39. J. E. Schneider, T. Lanz, H. Barnes, et al., *Magn. Reson. Med.*, **59**(3), 636 – 641 (2008).
40. A. Schroeter, F. Schlegel, A. Seuwen, et al., *Neuroimage*, **94**, 372 – 384 (2014).
41. K. Sicard, Q. Shen, M. E. Brevard, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**(4), 472 – 481 (2003).
42. K. M. Sicard, T. Q. Duong, *Neuroimage*, **25**(3), 850 – 858 (2005).
43. J. U. Streif, M. Nahrendorf, K. H. Hiller, et al., *Magn. Reson. Med.*, **53**(3), 584 – 592 (2005).
44. Y. Tanaka, H. Ishii, M. Hiraoka, et al., *Brain Res.*, **1165**, 135 – 143 (2007).
45. S. Wegener, E. C. Wong, *NMR Biomed*, **21**(7), 696 – 703 (2008).
46. K. A. Williams, M. Magnuson, W. Majeed, et al., *Magn. Reson. Imaging*, **28**(7), 995 – 1003 (2010).

Поступила 04.12.15

ANESTHETICS FOR MAGNETIC RESONANCE STUDIES IN RODENTS (SYSTEMATIC REVIEW OF EXPERIMENTAL RESULTS)

R. R. Kazakova^{1*} and D. T. Luong²

¹ Pharmaceutic Science and Education Center, Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, ul. Kremlevskaya 18, Kazan Federal University, Kazan, Russia, 420008

* e-mail: kazakova.renata@mail.ru.

The choice of anesthetics for magnetic resonance imaging in rodents is a difficult and important task. Experiments carried out on small laboratory animals are analyzed in this review. Heart rate, mean arterial pressure, and respiratory rate measured during the experiment under anesthesia of various types are described. Since anesthetics affect the physiological state of animals, they indirectly influence the results of investigation. Therefore, prior to the start of experiment, a literary search has to be carried out in order to choose a method of anesthesia least affecting the parameters studied.

Keywords: magnetic resonance studies; anesthesia; rodents; rats; mice; heart rate; blood pressure; breath rate.