



ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИЙ БОЛЬШОЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У КРЫС

ШАРИПОВА ВИСОЛАТХОН ХАМЗАЕВНА, докт. мед. наук, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: visolat_78@mail.ru

ВАЛИХАНОВ АБРОР АЛИХАНОВИЧ, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: abror_27@mail.ru

АЛИМОВ АЗАМАТ ХАСАНОВИЧ, базовый докторант отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

АБДУЛЛАЕВ ЖАВЛОН ГАЙРАТЖОН УГЛИ, врач-анестезиолог отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: javlon.anestezist@gmail.com

Реферат. Цель – изучение влияния ингаляционной анестезии и операции на когнитивные функции у крыс. **Материал и методы.** Работа выполнена на лабораторных крысах-самцах ($n=80$). Животные были разделены на 4 группы: контрольная, группа анестезии без операции (изофлуран и фентанил), группа малой операции, группа большой операции. Изучение различных видов памяти (рабочая, кратковременная, долговременная) было проведено с использованием тестов на Т-лабиринте и «Открытое поле» с 7-го по 23-й день после операции и/или анестезии. **Результаты и их обсуждение.** Показатели памяти различной длительности у животных, получавших двухчасовую анестезию с изофлураном и фентанилом без хирургического вмешательства, не отличались от результатов контрольной группы. Отмечался дефицит рабочей, кратковременной, а также долговременной памяти в обеих группах (малая операция, большая операция) животных, перенесших операцию. В группе малой операции данный дефицит имел обратимый характер, тогда как в группе большой операции отмечалось более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти. **Выводы.** Анестезия изофлураном и фентанилом в течении 2 ч без хирургического вмешательства не вызывает дефицит памяти у лабораторных крыс. Операции большого травматического объема ассоциируются с более стойкими нарушениями памяти.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, общая анестезия, нарушение памяти, изофлуран, объемные операции.

Для ссылки: Влияние операций большой травматичности на когнитивные функции у крыс / В.Х. Шарипова, А.А. Валиханов, А.Х. Алимов, Ж.Г. Абдуллаев // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.86–92. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).86-92.

THE INFLUENCE OF MAJOR SURGERY ON RAT COGNITIVE FUNCTIONS

SHARIPOVA VISOLATKHON KH., D. Med. Sci., the Head of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: visolat_78@mail.ru

VALIKHANOV ABROR A., junior researcher of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: abror_27@mail.ru

ALIMOV AZAMAT KH., doctoral student of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

ABDULLAEV JAVLON G., attending anesthesiologist of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: javlon.anestezist@gmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the effect of inhalation anesthesia and surgery on cognitive function in rats. **Material and methods.** The study was performed on laboratory male rats ($n=80$). The animals were divided into 4 groups: control group, anesthesia group without surgery (isoflurane and fentanyl), minor surgery group, and major surgery group. Different types of memory (working, short-term, long-term) were studied using T-labyrinth and «Open Field» tests from day 7 to day 23 after the surgery and/or anesthesia. **Results and discussion.** Memory indices of different duration in animals who received two-hour anesthesia with isoflurane and fentanyl without surgery did not differ from the results of the control group. There was a pressure of working, short-term as well as long-term memory in both groups (minor surgery, and major surgery) of the animals that underwent the surgery. In the group of minor surgery such pressure was reversible, whereas in the group of major surgery there was a more persistent deterioration of working and short-term memory. **Conclusion.** Anesthesia with isoflurane and fentanyl for 2 hours without surgery does not cause memory pressure in laboratory rats. Surgeries with greater injury volume are associated with more persistent memory disturbances.

Key words: postsurgical cognitive dysfunction, neuropsychological testing, memory impairment, general anesthesia, isoflurane, major surgery.

Введение. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) на протяжении десятилетий является одной из наиболее распространенных осложнений хирургических больных, особенно преклонного возраста [1]. Пациенты, у которых является ПОКД при выписке из стационара, имеют высокий риск смертности в течение первого года после операции по сравнению с пациентами без этого осложнения [2]. Патофизиологические процессы, которые лежат в основе ПОКД, до сих пор остаются малоизученными. Несмотря на существующее представление о том, что действие общих анестетиков может являться причиной нарушения высшей нервной деятельности, сведения о влиянии общих анестетиков на частоту возникновения послеоперационных когнитивных расстройств весьма противоречивы. Наряду с исследованиями, в которых продемонстрирован апоптогенный эффект ингаляционных анестетиков [3, 4], имеются работы, свидетельствующие о том, что в зависимости от дозы, экспозиции и кратности воздействия анестетиков может выявляться как его отрицательное влияние на нервные клетки, так и его нейропротекторный эффект [5, 6]. Также имеются данные о влиянии неингаляционных анестетиков на когнитивные функции. Вместе с результатами экспериментальных исследований, которые показали нейродегенеративный эффект анестетиков [7, 8], есть исследования, авторы которых наблюдали нейропротекторный эффект некоторых неингаляционных анестетиков [9]. Различия клинических и экспериментальных исследований в подходах к изучению и определению ПОКД затрудняют заимствования их результатов в клиническую практику [10, 11]. Однако экспериментальное моделирование играет важную роль в понимании механизмов развития ПОКД и тем самым

может способствовать разработке эффективных методов профилактики [12].

В предыдущих исследованиях мы изучали влияние разных видов анестезии на способность к обучению у крыс [13, 14]. **Целью данного исследования** явилось изучение роли ингаляционной анестезии и хирургических операций различной травматичности на различные виды памяти лабораторных животных.

Материал и методы. Животные. Исследование проводилось в экспериментальной лаборатории Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Объектами исследования были лабораторные крысы-самцы в возрасте 9 мес ($n=80$). Все лабораторные крысы содержались в стандартных условиях вивария в комнате размером 8×3,5 м. В комнате поддерживалась постоянная температура (21 ± 1)°C. Световое время составляло 12 ч – с 08.00 до 20.00. Животные содержались в индивидуальных клетках (40×30×15 см) с целью имитации социальной изоляции, связанной со стационарным лечением пациентов. Все крысы имели свободный доступ к воде и пище. Пищевой рацион составляли пшеничные зерна, овощи, фрукты и белковые каши (фасоль и другие бобовые). Питьевая вода находилась в специальных баночках с пипеткой. Каждый второй день проводилась смена клеток, подстилочного материала и воды. С целью адаптации животных к исследователю и во избежание реакций страха и тревоги проводилось приучение их к руке. Начиная с 5-го дня до дня анестезии и/или операции (день 0) в дневное время крысы помещались на руку исследователя в течение 2 – 3 мин (рис. 1). За 5 дней адаптации животные прошли 25 таких сеансов (The Laboratory Rat. J.M. Koolhaas, R. Hubrecht, J. Kirkwood, 2010). Когнитивное исследование про-

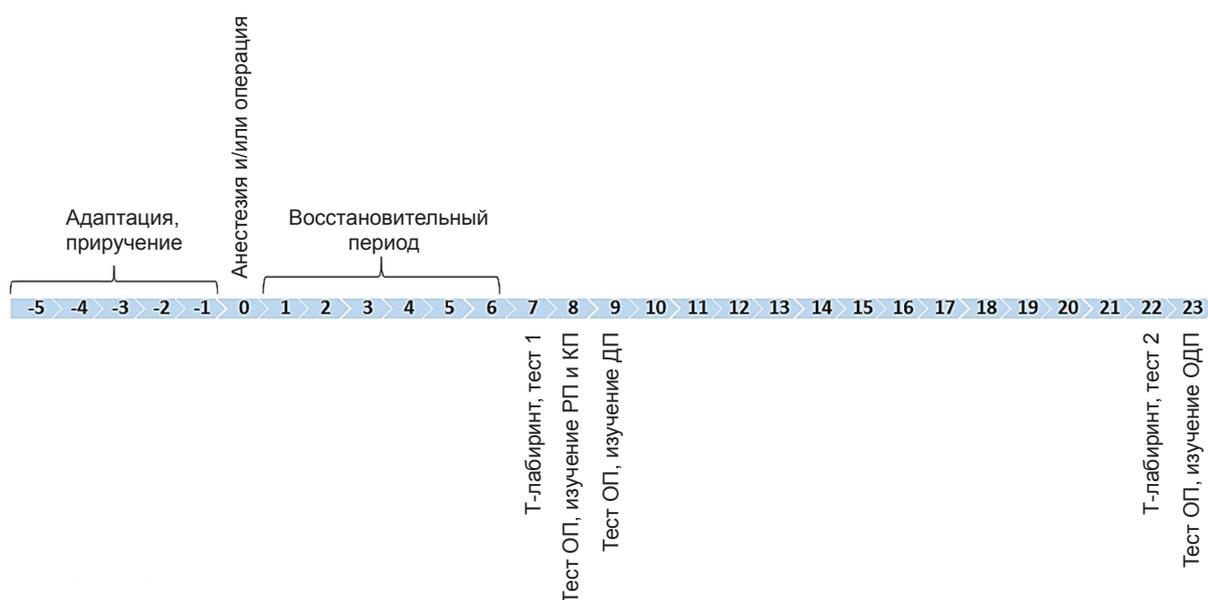


Рис. 1. Схема эксперимента. Срединная ось отражает дни исследования. ОП – «Открытое поле», РП – рабочая память, КП – кратковременная память, ДП – долговременная память, ОДП – отсроченная долговременная память

водилось в дневное время в отдельной «тестовой» комнате размером 4×4 м. Животные были транспортированы в тестовую комнату в своих клетках за 10–15 мин до начала тестирования для адаптации к температурному и световому режиму комнаты. Регистрировался процесс нейропсихологических тестирований, анализ видеоматериала проведен с помощью трекинг-программы «EthoVision XT» версия 13 (Noldus, Нидерланды).

Группы исследования. Животные в случайном порядке были распределены на 4 экспериментальные группы:

Контрольная группа (К, $n=20$): в день операции (день 0) крысы были транспортированы в операционную комнату на 2 ч и без анестезии и операции обратно возвращены в виварий.

Группа анестезии (А, $n=20$): животным проведена общая анестезия с изофлураном и фентанилом в течение 2 ч.

Группа малой операции (МО, $n=20$): животным проведена лапаротомия с последующим ушиванием раны. При этом после окончания операции анестезия продолжалась до достижения общей длительности (2 ч).

Группа большой операции (БО, $n=20$): животным проведена лапаротомия и нефрэктомия. Анестезия проводилась по аналогичной с предыдущей группой методике.

Методика анестезии. Анестезиологическое пособие и хирургические вмешательства проводились в соответствии с международными руководствами и протоколами [15, 16]. Мониторинг жизненно важных функций животных во время анестезии и операции проводился с помощью стандартного монитора для грызунов (*MouseOx Plus, Starr Life Sciences Corp. USA*) путем измерения и регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислорода (SpO_2), частоты дыхания (ЧД) и температуры тела. Во избежание гипотермии во время анестезии и операции под стерильной стилкой устанавливался подогреваемый коврик (*Safe Fast-Heating Carbon Fiber Pad, China*). С целью предотвращения высыхания склер, развития кератита и ослепления исследуемых крыс во время анестезии и операции их глаза были обработаны 1% тетрациклиновой мазью (*Karan healthcare, Индия*). Для индукции анестезии крыс помещали в индукционную камеру, подключенную к наркозному аппарату (*Narkomed*) с испарителем для изофлурана Vapor 2000 (*Drager, Германия*). Для индукции применяли 4 об % изофлурана («*Isoflurane USP*» *Piramal Enterprises Limited, Индия*) на самостоятельном дыхании в потоке кислорода 2 л/мин. После потери двигательной активности крысу помещали на подогреваемый операционный столик и анестезия продолжалась изофлураном 1,5 об % на самостоятельном дыхании в потоке кислорода 1 л/мин с помощью намордной маски. Фентанил 0,2 мг/кг (ООО «Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу», Украина) введен интраперитонеально (ИП), далее по 0,1 мг/кг каждые 30 мин (трехкратно).

Методика хирургических операций. Хирургические вмешательства проводились согласно Меж-

дународным рекомендациям и соблюдением правил асептики и антисептики [17, 18]. После наступления адекватной анестезии в группах МО и БО проводилась подготовка операционного поля: бритье шерсти и обработка кожи раствором повидон-йода (*Бетадин, Mundipharma, Швейцария*). У животных группы МО сделана срединная лапаротомия длиной 2–2,5 см. Затем рана была послойно ушита (внутренний слой – мышцы передней брюшной стенки вместе с брюшиной, наружный слой – кожа) шелковой нитью. Проведена обработка послеоперационной раны раствором повидон-йода.

У животных группы БО после достижения наркоза, бритья операционного поля, обработки и постилки операционного поля выполнена срединная лапаротомия длиной 3–3,5 см. Тупым путем с левой стороны сделан доступ в забрюшинное пространство. Левая почка и левый надпочечник были мобилизованы и был установлен зажим в ножку левой почки. После лигирования была произведена нефрэктомия. Рана была послойно ушита и проведена обработка антисептиком.

У всех животных групп МО и БО в конце операции для послеоперационного обезболивания и антибиотикопрофилактики введен кетопрофен 10 мг/кг и цефтриаксон (*Novopharma Plus, СП ООО, Узбекистан*) 10 мг/кг подкожно. Интраперитонеальные и подкожные инъекции были выполнены 1 мл шприцом с иглой размером 25G (*KDM, Германия*). Инъекции препаратов кетопрофена и цефтриаксона по аналогичной методике выполнены также животным группы К и А [17, 18].

Тест в Т-образном лабиринте. Т-лабиринт представляет собой металлическую конструкцию, размеры которой были следующими: длина каждой «руки» по 50 см, длина основания 50 см и высота 40 см. Для тестирования животное помещалось в конец основания лабиринта так, чтобы голова животного была направлена в обратную сторону от «рук» лабиринта. При этом животное находилось в лабиринте до выполнения 10 проходов в конец любой «руки» лабиринта и было фиксировано количество «чередований рук» (спонтанных альтернатив). С помощью этого теста изучалась пространственная рабочая память на 7-й и 22-й дни эксперимента (тест 1 и тест 2). После каждого сеанса проводилась очистка лабиринта 3% раствором перекиси водорода для удаления ольфакторных сигналов [19].

Тест «Открытое поле» (ОП). Исследование проводилось в пластиковой коробке размерами 70×45×60 см. На дне коробки были проведены линии, разделяющие ее на 40 квадратов (8 по длине и 5 по ширине) размерами 8×8 см. Тестирование включало 5 сеансов по 4 мин: 1 – обучение, 2 – исследование рабочей памяти (через 3 мин после обучения), 3 – исследование кратковременной памяти (через 4 ч после этапа обучения), 4 – исследование долговременной памяти (через 24 ч после обучения), 5 – исследование отсроченной долговременной памяти (через 14 дней после предыдущего сеанса). Тестирование проведено начиная с 8-го дня исследования. Животное помещалось в коробку так, чтобы его голова была направлена в сторону одного

из углов коробки. Во время нахождения животного в коробке регистрировалось количество подъемов на задние лапы (*rearing*) и пересечений отмеченных линий (*crossing*). На всех этапах тестирования проводилась очистка коробки после каждой крысы с помощью 3% раствора перекиси водорода для удаления ольфакторных сигналов.

Анализ данных. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2016. Использован *t*-тест, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Результаты, представленные на графиках, указаны в виде медианы и межквартильного размаха для более адекватной оценки разброса экспериментальных данных [20].

Результаты и их обсуждение. Исходный вес и его прибавление во время эксперимента были сопоставимы во всех группах. Данные интраоперационного мониторинга в группах анестезии, малой операции и нефрэктомии были сравнимы в пределах физиологических норм.

Т-лабиринт. Тестирование проведено на 7-й и 22-й (тест 1 и тест 2) дни исследования. Количество спонтанных альтернатив сравнивались по отношению к контрольной группе. Результат исследования животных, получивших только анестезию (группа А), не отличался от контрольной группы в обоих тестах, $t=0,27$; $p=0,39$ и $t=1,42$; $p=0,08$. В группе МО количество спонтанных альтернатив на 7-й день тестирования при сравнении с контрольной группой было меньше, разница оказалась статистически значимой ($t=2,48$; $p=0,008$), но в динамике отмечалась тенденция к восстановлению функции рабочей памяти, на 22-й день исследования результаты были сопоставимы к результатам контрольной группы ($t=0,98$; $p=0,165$). Дефицит рабочей памяти у животных, перенесших нефрэктомию (группа БО), был значительным при сравнении с контрольной группой на 7-й день ($t=2,15$; $p=0,019$) и данный тренд сохранился и на 22-й день ($t=2,47$; $p=0,009$) (рис. 2, 3).

«Открытое поле». Тест основан на познавательном инстинкте животных, из-за которого жи-

вотное, находясь в новой среде, активно изучает «местность», поднимаясь на задние лапы и активно передвигаясь. Чем больше количество подъемов на задние лапы и пересечений, тем меньше исследуемое животное помнит среду. По результатам данного теста в группах анестезии и малой операции количество подъемов на задние лапы не отличались статистически значимо от контрольной группы во всех сеансах. У животных после большой операции в сеансах, проведенных непосредственно после этапа обучения, через 4 ч после обучения и через 24 ч количество подъемов было значимо больше, чем в контрольной группе. При тестировании через 14 дней не отмечалось значимой разницы по количеству подъемов в группе большой операции по отношению к контрольной (рис. 4). Количество пересечений в группе большой операции также было значительно больше контрольной, данный тренд сохранялся во всех сеансах, включая тестирование через 14 дней (рис. 5).

При изучении рабочей памяти в группе животных, перенесших большую операцию (БО), отмечалась значимая разница по отношению к контрольной группе как в количестве подъемов на задние лапы ($t= -2,44$; $p=0,009$), так и в количестве пересечений ($t= -2,01$; $p=0,026$), что свидетельствовало об ухудшении рабочей памяти у животных данной группы. В группах А и МО данные параметры не отличались от результатов контрольной группы (в группе А: $t=0,57$; $p=0,28$ и $t=1,15$; $p=0,12$; в группе МО: $t= -0,95$; $p=0,174$ и $t=0,24$; $p=0,406$).

Кратковременная память оценивалась через 4 ч после этапа обучения. Количество подъемов на задние лапы у грызунов группы большой операции (БО) было значительно больше, чем в контрольной группе ($t=2,66$; $p=0,006$), а в группах анестезии (А) и малой операции (МО) отличия были незначительными по сравнению с контролем ($t=1,12$; $p=0,133$ и $t= -1,23$; $p=0,112$). При анализе количества пересечений в группе А результат был сопоставим с контрольной ($t=0,37$; $p=0,357$). У животных обеих групп хирургических операций (МО и БО) показа-

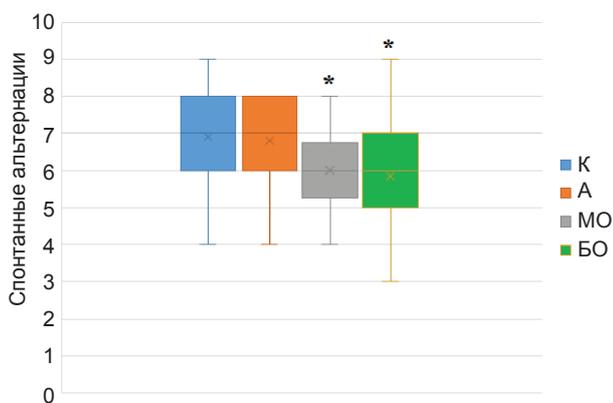


Рис. 2. Количество спонтанных альтернатив в Т-лабиринте, тест 1 (7-й день): К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

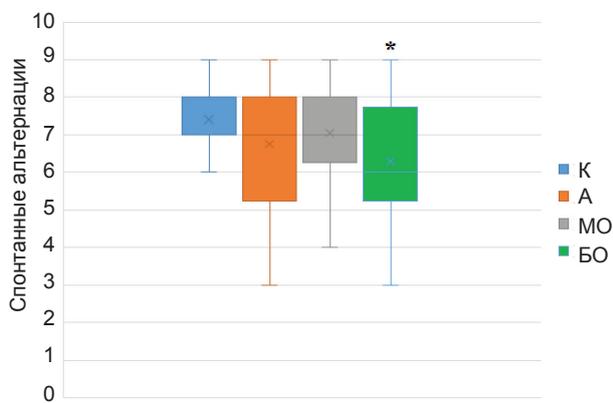


Рис. 3. Количество спонтанных альтернатив в Т-лабиринте, тест 2 (22-й день): К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

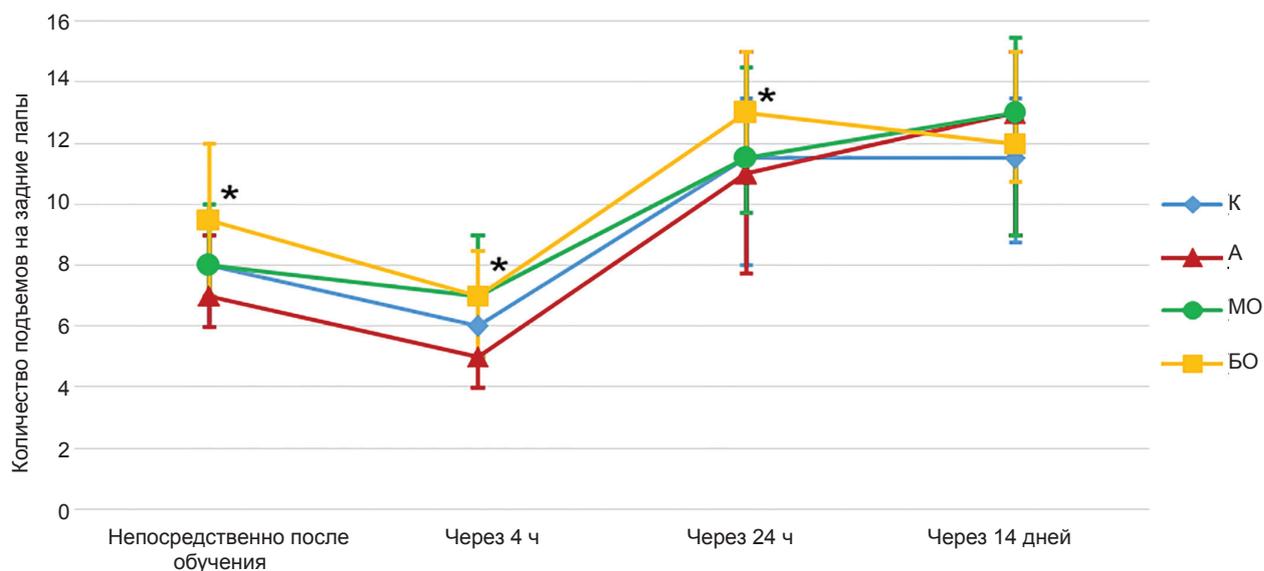


Рис. 4. Количество подъемов на задние лапы (*rearing*) в группах исследования при тестировании «Открытое поле»: К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

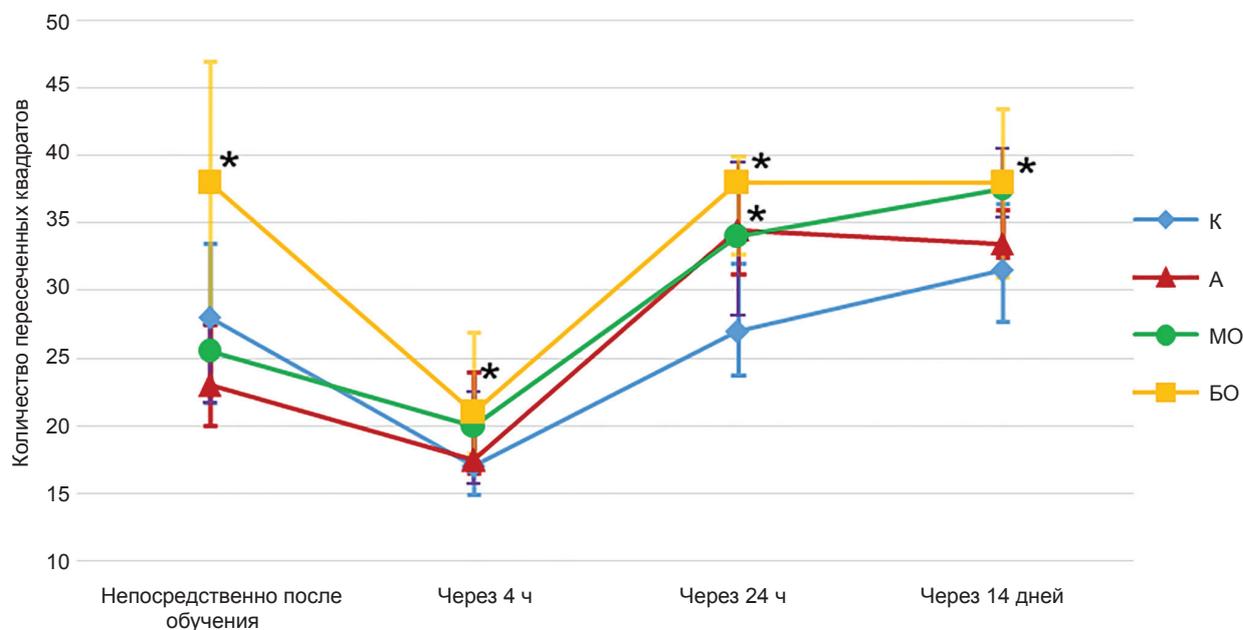


Рис. 5. Количество пересечений квадратов (*crossing*) в группах исследования при тестировании «Открытое поле»: К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

тели были хуже, и разница с контрольной группой была незначимой в группе МО ($t = -0,73$; $p = 0,234$) и значимой в группе БО ($t = -1,73$; $p = 0,046$).

Через 24 ч после этапа обучения путем подсчета количества подъемов на задние лапы и пересечений была оценена долговременная память. В группе А количество подъемов и пересечений не отличалось от данных контрольной группы ($t = -0,83$; $p = 0,205$ и $t = -1,03$; $p = 0,155$). В исследованиях по изучению влияния ингаляционной анестезии на память и поведенческие функции лабораторных грызунов не было обнаружено значимой разницы по сравнению с контрольными животными, кроме тех работ, где

животные подвергались длительной экспозиции анестетиков [21–23]. Результаты количества подъемов на задние лапы показали дефицит долговременной памяти в группе БО ($t = 1,78$; $p = 0,041$). Анализ количества пересечений выявил нарушения долговременной памяти в обеих хирургических группах МО и БО ($t = 1,72$; $p = 0,046$ и $t = -2,76$; $p = 0,004$).

При анализе результатов отсроченной долговременной памяти с помощью теста ОП на 23-й день исследования дефицит исследуемой когнитивной функции был выявлен в группе БО ($t = -3,18$; $p = 0,001$) по результату пересечений, тогда как результаты количества вставаний на задние лапы у животных,

перенесших большие оперативные вмешательства, были сравнимы с результатами контрольной группы ($t = -0,16$; $p = 0,43$). Учитывая наличие статистически значимой разницы лишь в одном параметре теста ОП, невозможно однозначно утверждать о наличии или отсутствии нарушений отстроченной долговременной памяти в группе БО. Как видно из анализа результатов исследования, отмечалась диссоциация между количеством подъемов и пересечений, несмотря на то что при дефиците памяти, как правило, увеличивается количество обоих параметров (см. рис. 4, 5). Возможно, это связано с относительно меньшим размером квадратов (8×8 см) на дне использованной нами коробки. Движения «неисследовательского характера» тоже рассчитаны трекинговой программой как пересечение. Исходя из этого, вероятно, при анализе нужно отдать предпочтение количеству подъемов на задние лапы или использовать коробку с большими по размеру клетками [11].

Выводы. В нашем исследовании результаты тестирования различных видов памяти у животных, получавших анестезию на основе изофлурана с фентанилом без хирургического вмешательства, были схожими с результатами контрольной группы. Хирургическая операция малой травматичности в сочетании с анестезией оказала минимальное воздействие на рабочую, кратковременную и долговременную память, данное ухудшение выявило тенденцию к восстановлению вышеуказанных показателей в исследованиях, проведенных через 2 нед. Более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти отмечалось в группе животных, перенесших операцию высокой травматичности (левосторонняя нефрэктомия) в сочетании с ингаляционной анестезией. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что когнитивные нарушения, возникающие после малотравматичных операций, менее значительны и не продолжительны, чего не скажешь об операциях большой травматичности, где выявлялось более стойкое нарушение памяти.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vutskits, L.* Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance / L. Vutskits, Z. Xie // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2016. – Vol. 17. – P.705–717.
2. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P.18–30.
3. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain / A.M. Brambrink, A.S.Evers, M.S. Avidan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112 (4). – P.34–841.
4. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110 (3). – P.548–555.
5. Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxicischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor / Y. Zhou, N. Fathali, T. Lekic [et al.] // *Akt pathway.* – 2011. – Vol. 42 (2). – P.439–444.
6. Isoflurane posttreatment reduces brain injury after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice / N.H. Khatibi, Q. Ma, W. Rolland [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 113 (2). – P.34.
7. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / V. Jevtovic-Todorovic, R.E. Hartman, Y. Izumi [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23 (3). – P.876–882.
8. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome / T. Karen, G.W. Schlager, I. Bendix [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (5) – P.e64480.
9. Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease / M.M. Ferro, M.E. Angelucci, J.A. Anselmo-Franci [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2007. – Vol. 40 (1). – P.89–96.
10. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives / I.B. Hovens, R.G. Schoemaker, E.A. van der Zee [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26. – P.1169–1179.
11. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 2. – С.55–62.
12. *Stratmann, G.* Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain / G. Stratmann // *Anesthesia & Analgesia.* – 2011. – Vol. 113 (5). – P.1170–1179.
13. Влияние общей анестезии на способность к обучению у крыс / В.Х. Шарипова, А.А. Валиханов, А.Х. Алимов, Ф.С. Джураев // *Вестник экстренной медицины.* – 2019. – Т. 12, № 1. – С.62–66.
14. *Koolhaas, J.M.* The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals / J.M. Koolhaas // *The Laboratory Rat.* R. Hubrecht, J. Kirkwood. – 2010. – Vol. 8. – P.311–326.
15. *Bliss, S.* Rodent Anesthesia / S. Bliss. – Cornell University: Institutional Animal Care and Use Committee, 2016. – 4 p.
16. *Judith, A.D.* Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia / A.D. Judith // *Current Protocols in Neuroscience.* – 2008. – P.A.4B.1–A.4B.21.
17. Principles of Rodent Surgery for the New Surgeon / K.R. Pritchett-Corning, G.B. Mulder, Y. Luo, W.J. White // *J. Vis. Exp.* – 2011. – Vol. 47. – P.e2586.
18. *Hoogstraten-Miller, S.L.* Techniques in Aseptic Rodent Surgery / S.L. Hoogstraten-Miller, P.A. Brown // *Current Protocols in Immunology.* – 2008. – Vol. 82. – P.1.12.1–1.12.14.
19. T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination T asks for Assessing Working and Reference Memory in Mice / H. Shoji, H. Hagihara, K. Takao [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2012. – Vol. 60. – P.e3300.
20. *Motulsky, H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics / H.J. Motulsky // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 387. – P.1017–1023.
21. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2016. – Т. 13, № 5. – С.33–49.
22. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentiation in hippocampus CA1 stratum radiatum / R. Haseneder, L. Starker, J. Berkman [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (5). – P.e64732.

23. Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats / M. Ozer, S. Baris, D. Karakaya [et al.] // *Can. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 53 (7). – P.653–658.

REFERENCES

1. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17: 705–717.
2. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108: 18–30.
3. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology.* 2010; 112 (4): 834-841.
4. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548-555.
5. Zhou Y, Fathali N, Lekic T, Ostrowski RP, Chen C, Martin RD, Tang J, Zhang JH. Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxicischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor. *Akt pathway.* 2011; 42 (2): 439-444.
6. Khatibi NH, Ma Q, Rolland W, Ostrowski R, Fathali N, Martin R, Applegate R, Stier G, Tang J, Zhang JH. Isoflurane posttreatment reduces brain injury after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice. *Anesth Analg.* 2001; 113 (2): 34.
7. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003; 23 (3): 876-882.
8. Karen T, Schlager GW, Bendix I, Siffringer M, Herrmann R, Pantazis C, et al. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. *PLoS ONE.* 2013; 8 (5): e64480.
9. Ferro MM, Angelucci ME, Anselmo-Franci JA, Canteras NS, Da Cunha C. Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (1): 89-96.
10. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav Immun.* 2012; 26: 1169-1179.
11. Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivov VO, Tur MA, Polushin YS. Eksperimentalnoye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u kryis [Experimental simulation of post-operative cognitive disorders in rats]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation].* 2017; 13 (5): 33-49. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-5-37-49
12. Stratmann G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesthesia & Analgesia.* 2011; 113(5): 1170–1179.
13. Sharipova VH, Valihanov AA, Alimov AH, Djuraev FS. Vliyaniye obshchey anestezii na sposobnost k obucheniyu u kryis [The influence of general anesthesia on learning memory of rats]. *Vestnik ekstrennoy meditsiny [Bulletin of Emergency medicine].* 2019; 12 (1): 62-66.
14. Koolhaas JM. The Laboratory Rat R Hubrecht, J Kirkwood, The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. 2010; 8: 311-326.
15. Bliss S. Rodent Anesthesia. Cornell University: Institutional Animal Care and Use Committee. 2016; 4 p.
16. Judith AD. Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Current Protocols in Neuroscience.* 2008; A4B1-A4B21.
17. Pritchett-Corning KR, Mulder GB, Luo Y, White WJ. Principles of Rodent Surgery for the New Surgeon. *J Vis Exp.* 2011; 47: e2586.
18. Hoogstraten Miller SL, Brown PA. Techniques in Aseptic Rodent Surgery. *Current Protocols in Immunology.* 2008; 82: 1.12.1-1.12.14. doi:10.1002/0471142735.im0112s82
19. Shoji H, Hagihara H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T. T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination T asks for Assessing Working and Reference Memory in Mice. *J Vis Exp.* 2012; 60: e3300.
20. Motulsky HJ. Common misconceptions about data analysis and statistics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014; 387: 1017-1023.
21. Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivov VO, Tur MA, Mus LV, Polushin YS. Posleoperatsionnyye izmeneniya povedeniya kryis, poluchavshikh anesteziyu sevofluranom [Postoperative changes in the behavior of rats after anesthesia with sevofurane]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation].* 2017; 14 (2): 55-63. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-55-63
22. Haseneder R, Starker L, Berkman J, et al. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentiation in hippocampus CA1 stratum radiatum. *PLoS ONE.* 2013; 8 (5): e64732.
23. Ozer M, Baris S, Karakaya D, et al. Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats. *Can J Anesth.* 2006; 53 (7): 653-658.