

Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор)

Лапин К.Н.¹, Рыжков И.А.¹, Мальцева В.А.², Удут Е.В.³

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) общей реаниматологии имени В.А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25/2

² Научный центр «Сигнал» Россия, 107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8

³ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФиРМ) им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор посвящен применению катетеризации сосудов мелких лабораторных животных в практике биомедицинских исследований с акцентом на технологические аспекты метода. Использование сосудистых катетеров для отбора проб крови, введения препаратов или с целью биомониторинга позволяет повысить качество исследования (достоверность и воспроизводимость результатов) и способствует соблюдению биоэтических норм. С современных позиций рассмотрены ключевые факторы, от которых зависит успех операции и всего исследования. В частности, даны рекомендации по выбору сосуда, типа и размера катетера в зависимости от особенностей животного и задач исследования. Подробно описана операция катетеризации наружной яремной вены крысы, принципиальные этапы которой одинаковы для всех магистральных сосудов грызунов. Также большое внимание уделено потенциальным осложнениям катетеризации сосудов, особенностям ухода за катетеризированным животным в послеоперационном периоде и мероприятиям, направленным на поддержание проходимости катетера и его надлежащего функционирования. Основными ограничениями широкого применения метода катетеризации в научных исследованиях являются недостаточная квалификация хирурга и необходимость использования операционного оборудования и микрохирургических инструментов.

Ключевые слова: катетеризация яремной вены, сосудистый катетер, хроническая катетеризация, экспериментальная хирургия, мелкие лабораторные животные.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Лапин К.Н., Рыжков И.А., Мальцева В.А., Удут Е.В. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 168–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-168-181>.

Vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research: technological aspects of the method (review article)

Lapin K.N.¹, Ryzhkov I.A.¹, Maltseva V.A.², Udut E.V.³

¹*Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology 25/2, Petrovka Str., Moscow, 107031, Russian Federation*

²*Scientific Center "Signal" 8, Bolshaya Olenya Str., Moscow, 107014, Russian Federation*

³*E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 3, Lenina Av., Tomsk, 634028, Russian Federation*

ABSTRACT

This review addresses the use of vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research with an emphasis on the technological aspects of the method. The use of vascular catheters for blood sampling, drug delivery or biomonitoring improves the quality of the study (reliability and reproducibility of results) and promotes compliance with modern bioethical standards. The key factors that determine the success of the surgery and the entire study are considered with an up-to-date approach. In particular, recommendations are given on the choice of the vessel and the type and size of the catheter, depending on the characteristics of the animal and the study objectives. Catheterization of the external jugular vein of a rat is described in detail, and the fundamental stages of the procedure are the same for all major vessels of rodents. Much attention is paid to potential complications of vascular catheterization, care for catheterized animals in the postoperative period, as well as measures for maintaining the patency of the catheter and its proper functioning. The main limitations for the widespread use of catheterization in research are insufficient qualification of the surgeon and the need to use surgical equipment and microsurgical instruments.

Key words: jugular vein catheterization, vascular catheter, chronic catheterization, experimental surgery, small laboratory animals.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Lapin K.N., Ryzhkov I.A., Maltseva V.A., Udut E.V. Vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research: technological aspects of the method (review article). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 168–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-168-181>.

ВВЕДЕНИЕ

Катетеризация представляет собой хирургическую манипуляцию, при которой специальная трубка (катетер) вводится в полость тела, проток или сосуд. На протяжении многих десятилетий катетеризацию сосудов человека и животных применяют в диагностических и лечебных целях для многократного отбора проб крови, введения различных веществ, а также для регистрации физиологических показателей организма [1, 2]. В научных целях ее используют в экспериментальной биологии и медицине при проведении физиологических исследований, моде-

лировании патологических процессов, доклиническом тестировании лекарственных препаратов и для решения других задач.

Катетеризация мелких лабораторных животных, особенно грызунов, является сложной процедурой из-за малого размера объекта манипуляций. Исторически научные эксперименты на лабораторных животных начали проводить с середины XIX в. [3, 4]. Метод катетеризации сосудов человека начал активно развиваться в 1930–1940-е гг. [5]. При этом первые публикации, посвященные катетеризации сосудов мелких лабораторных животных, появились чуть позже – во второй половине XX в. [6, 7], когда

в связи с развитием технологий производства полимерных материалов появилась возможность создавать катетеры малого диаметра.

В настоящее время общепринятые мировые стандарты обращения с лабораторными животными требуют соблюдения биоэтической концепции, которая включает принципы 3R [8]. Внедрение этой концепции в практику экспериментальных исследований показало, что гуманное обращение с животными является одним из важных факторов получения достоверных результатов. Проведение современных биомедицинских доклинических исследований обычно сопровождается инфузией лекарственных препаратов и (или) отбором проб биоматериала у лабораторных животных. Использование метода катетеризации сосудов при указанных манипуляциях позволяет уменьшить дискомфорт и стресс животных, а значит, избежать нежелательных физиологических изменений, которые могут повлиять на результаты эксперимента. Так, сравнение показателей крови катетеризированных животных и крови, полученной другими общепринятыми методами, например декапитацией, показало существенные различия животных по уровню стресс-маркеров и составу крови [9–11]. Кроме того, при проведении, например, фармакокинетических исследований катетеризация сосудов позволяет уменьшить число животных, задействованных в эксперименте. Таким образом, при использовании метода катетеризации сосудов соблюдаются два из трех принципов 3R. Во-первых, усовершенствуются манипуляции с животными, за счет чего уменьшается негативное, вызывающее дистресс или боль воздействие (*refinement* – усовершенствование); во-вторых, сокращается количество животных, необходимое для получения достоверных результатов (*reduction* – уменьшение).

Основной целью настоящего обзора стало обобщение международного и собственного опыта применения катетеризации сосудов мелких лабораторных животных в практике биомедицинских исследований с акцентом на технологические аспекты метода. Многие современные публикации посвящены разнообразным модификациям процедуры катетеризации, которые используют для решения очень широкого круга задач. Поэтому мы ограничились наиболее типичными, на наш взгляд, примерами использования метода и указали основные аспекты, от которых зависит успех операции и всего исследования. Следует отметить, что во многих случаях рекомендации по выбору типа катетера, технике катетеризации и уходу за имплантированным катетером для людей и для животных совпадают, поэтому в обзор включены также клинические исследования.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАТЕТЕРИЗАЦИИ И СПЕКТР РЕШАЕМЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЗАДАЧ

Катетеризацию сосудов мелких лабораторных животных наиболее часто применяют для решения следующих задач:

1. Однократная или многократная инфузия различных растворов (лекарственных препаратов, биологически активных веществ, кровезаменителей, генетического материала, рентген-контрастных препаратов и др.).

2. Однократный или многократный отбор биоматериала (например, для изучения фармакокинетики лекарственных препаратов или для проведения экспериментов с контролируемой кровопотерей).

3. Биомониторинг. Методом катетеризации имплантируют различные датчики и химические сенсоры, что позволяет в режиме онлайн на протяжении длительного времени непрерывно измерять температуру, систолическое, диастолическое и пульсовое давление, частоту пульса, концентрацию глюкозы, газов крови и другие параметры у свободно передвигающегося животного [12–16].

ВЫБОР СОСУДА ДЛЯ КАТЕТЕРИЗАЦИИ

При выборе сосуда для катетеризации и места введения катетера помимо задач исследования также следует принять во внимание анатомические особенности сосудистой системы данного вида животных. Место отбора проб биоматериала (артерия, центральная или периферическая вена) может повлиять на измеряемые показатели крови [17], а место инфузии лекарственного препарата – на его фармакокинетические показатели [18]. Большое значение имеет также направление заведения катетера в сосуд: антероградное (по направлению тока крови) или ретроградное (против тока крови). Так, артериальные катетеры обычно заводятся ретроградно для измерения системного артериального давления и антероградно – для направленного введения веществ в церебральный кровоток или в ткани конечности. Катетеры в центральные вены (наружную яремную, бедренную) в большинстве случаев заводят по направлению к сердцу (антероградно) [13].

Выбор сосуда для имплантации обуславливает выбор катетера с определенными характеристиками [19]. Например, артерии и вены имеют разное анатомическое строение и обладают разными упруго-эластическими свойствами. У артерий толстые стенки, их мышечные элементы способны активно сокращаться, поэтому введение катетера большого диаметра будет затруднительным.

Основные сосуды для катетеризации

Оптимальные характеристики катетера		Для каких экспериментов	Место катетеризации	Место катетеризации	Для каких экспериментов	Оптимальные характеристики катетера	
Для крысы	Для мыши					Для крысы	Для мыши
OD: 0,7-1,0 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПВХ, ПУ	OD: 0,3-0,5 мм ID: 0,15-0,30 мм Материал: ПВХ, ПУ	Инфузия + Отбор проб ++ Биомониторинг +/- Хронические эксперименты	Яремная вена	Сонная артерия	Инфузия +/- Отбор проб +/- Биомониторинг ++ Хронические эксперименты	OD: 0,5-0,9 мм ID: 0,3-0,6 мм Материал: ПЭ, ПВХ	OD: 0,3-0,4 мм ID: 0,15-0,20 мм Материал: ПЭ, ПВХ
OD: 0,8-1,2 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПВХ, ПУ, Сил.	OD: 0,4-0,7 мм ID: 0,2-0,4 мм Материал: ПВХ, ПУ, Сил.	Инфузия +/- Отбор проб + Биомониторинг ++ Хронические эксперименты	Полая вена	Аорта	Инфузия +/- Отбор проб - Биомониторинг ++ Хронические эксперименты	OD: 0,7-1,1 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПЭ, ПВХ, ПУ, Сил.	OD: 0,3-0,6 мм ID: 0,15-0,30 мм Материал: ПЭ, ПВХ, ПУ, Сил.
OD: 0,8-1,1 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПВХ, ПУ	OD: 0,3-0,5 мм ID: 0,15-0,30 мм Материал: ПВХ, ПУ	Инфузия +/- Отбор проб +/- Биомониторинг + Острые эксперименты	Бедренная вена	Бедренная артерия	Инфузия + Отбор проб + Биомониторинг +/- Острые эксперименты	OD: 0,6-1,0 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПЭ, ПВХ	OD: 0,3-0,4 мм ID: 0,15-0,20 мм Материал: ПЭ, ПВХ
OD: 0,6-0,9 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПВХ, ПЭ	OD: 0,3-0,4 мм ID: 0,15-0,20 мм Материал: ПВХ, ПЭ	Инфузия +/- Отбор проб +/- Биомониторинг +/- Острые эксперименты	Хвостовая вена	Хвостовая артерия	Инфузия + Отбор проб + Биомониторинг +/- Острые эксперименты	OD: 0,4-0,8 мм ID: 0,4-0,7 мм Материал: ПЭ, ПВХ	OD: 0,3-0,4 мм ID: 0,15-0,20 мм Материал: ПЭ, ПВХ

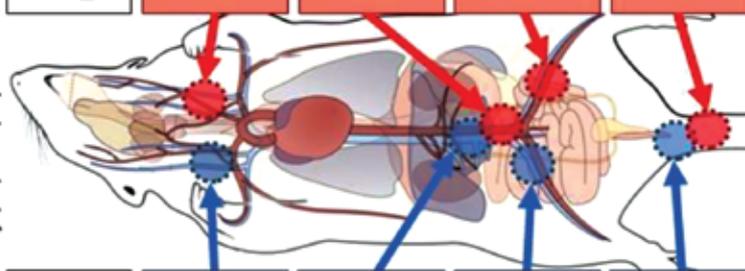


Рис. 1. Основные сосуды грызунов, используемые для катетеризации при проведении биомедицинских исследований и оптимальные характеристики катетера: OD – внешний диаметр катетера, ID – внутренний диаметр катетера, ПЭ – полиэтилен, ПВХ – поливинилхлорид, ПУ – полиуретан, Сил. – силикон, ++ – часто применяют, + – применяют, +/- – редко применяют

Кроме того, артериальный спазм может вызвать окклюзию слишком мягкого катетера. Напротив, у вены стенки тоньше и легче растягиваются, чем у артерии, поэтому в вену можно имплантировать более мягкий катетер большего диаметра. Следует отметить, что при имплантации катетера в вену нужно следить, чтобы его внутрисосудистый конец не упирался в стенки вены. На рис. 1 представле-

ны основные кровеносные сосуды, наиболее часто используемые для катетеризации, а также приведены характеристики катетеров, подходящих для имплантации в эти сосуды. Для измерения внешнего диаметра катетера часто используют такие единицы, как Френч (Ch, Fr) или Гейдж (G). Их соответствие метрической системе представлено в табл. 1.

Таблица 1

Соответствие французской шкалы и шкалы Гейдж метрической системе									
Шкала	Единица измерения	Внешний диаметр катетера							
Французская	Charriere (Ch) / French (Fr)	1	–	2	–	3	–	4	5
Гейдж	Gauge (G)	29	27	22	20	–	18	–	16
Метрическая	мм	0,33	0,4	0,67	0,9	1,00	1,25	1,35	1,67

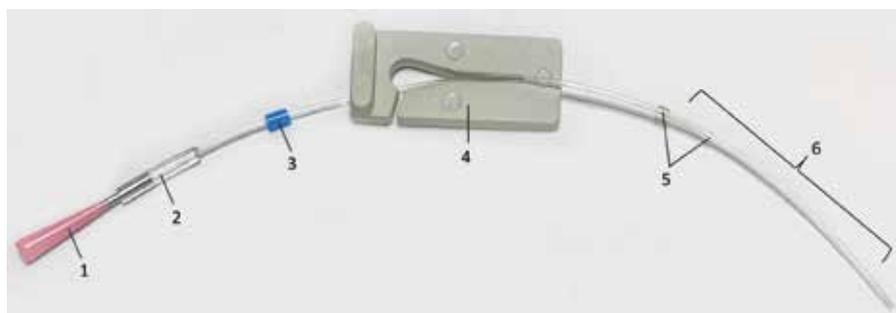


Рис. 2. Компоненты катетера и их назначение: 1 – заглушка, 2 – переходник для подключения к внешним устройствам, 3 – фиксирующее кольцо для наружной фиксации катетера и цветовой маркировки типа катетера, 4 – скользящий зажим, 5 – кольца для фиксации внутрисосудистой части катетера в сосуде, 6 – внутрисосудистая часть катетера

ТИПЫ КАТЕТЕРОВ

При выборе катетеров нужно основываться на трех принципах: во-первых, каждая модель должна быть рассчитана для конкретного вида животных и, соответственно, типа сосудов; во-вторых, катетер должен идеально подходить к внешнему устройству, к которому он будет присоединяться; в-третьих, конфигурация катетера должна быть достаточно простой и универсальной, чтобы подходить для большинства методик, применяемых в хирургии и научных исследованиях. На рис. 2 приведены компоненты катетера и их назначение.

Функциональные характеристики катетера в первую очередь зависят от материала. Кроме того, на них влияет размер, геометрия наконечника и глубина имплантации. Оптимальный материал катетера выбирают исходя из задач исследования: длительности эксперимента, химической природы инфузионных растворов, размера животного и его физического состояния, а также степени владения хирургом техникой катетеризации. Например, для проведения хронического эксперимента лучше использовать более мягкие материалы, меньше повреждающие сосуди-

стый эндотелий при имплантации. При этом мягкий катетер сложнее ввести в сосуд. В доклинической и клинической практике чаще всего применяют катетеры из силикона (Сил), полиуретана (ПУ), полиэтилена (ПЭ) и поливинилхлорида (ПВХ) [20]. Они обладают разными биологическими, физическими и химическими характеристиками (табл. 2). Следует отметить, что, поскольку в настоящее время активно совершенствуются старые и разрабатываются новые полимерные материалы, в том числе комбинированные или многослойные, характеристики, приведенные в табл. 2, могут меняться в зависимости от производителя.

Биосовместимость катетера зависит от его жесткости, геометрии внутрисосудистой части, а также химических и физических характеристик поверхности: инертности, гидрофильности, наличия неровностей и механических дефектов, полярных или заряженных групп и пр. [20–23]. Кроме того, микроорганизмы определенного вида предпочитают колонизировать определенный полимер [22]. В зависимости от ситуации любой из этих факторов может оказаться решающим и привести к осложнениям при катетеризации. Наиболее значимыми ха-

Характеристики различных полимеров, применяемых для производства катетеров				
Свойство	Материал			
	Силикон	Полиуретан	Полиэтилен	Поливинилхлорид
Гемосовместимость (биосовместимость)	Очень хорошая	Хорошая	Средняя	Средняя
Химическая инертность	Возможно взаимодействие	Возможно взаимодействие	Инертный	Возможно взаимодействие
Жесткость	Очень мягкий	Мягкий внутри сосуда	Жесткий	Может быть и мягким, и жестким
Легкость введения в сосуд	Сложно ввести	Умеренно легко ввести	Легко ввести	Умеренно легко ввести
Толщина стенки	Большая	Средняя	Маленькая	Средняя
Легкость перевязывания лигатурой	Очень хорошая	Средняя	Плохая	Средняя
Память материала	Очень хорошая	Средняя	Плохая	Средняя
Прочность на разрыв	Плохая	Очень хорошая	Очень хорошая	Очень хорошая
Стерилизация	Окись этилена или паровая	Окись этилена	Окись этилена	Окись этилена

раактеристиками являются химическая инертность и гибкость.

Жесткие катетеры продолжают оставаться популярными, особенно при проведении острых экспериментов, потому что их легче имплантировать [20]. С этой точки зрения особый интерес представляет ПУ – термопластичный полимер, который размягчается в сосуде при нагревании теплом тела. Это более прочный материал, чем силикон, поэтому ПУ-катетер можно сделать с более тонкими стенками и большим внутренним диаметром, что может уменьшить вероятность перекрытия тромбом просвета катетера [24]. ПУ-катетер с модифицированной поверхностью, в том числе с помощью различных покрытий, почти не вызывает тромбообразования [23, 25, 26], в то время как ПУ без покрытия имеет шероховатую поверхность, способствующую образованию тромба [23].

ПРОВЕДЕНИЕ ОПЕРАЦИИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ

Перед выполнением экспериментов, в которых применяется катетеризация сосудов лабораторных животных, необходимо получить одобрение протокола исследования локальным биоэтическим комитетом научного учреждения.

Успех проведения операции катетеризации зависит от тщательного планирования ее трех основных этапов: 1) предоперационной подготовки, 2) операции и 3) послеоперационного ухода за животным.

Предоперационная подготовка. Первый этап включает подготовку животного, операционного помещения и необходимого оборудования. Для проведения катетеризации выбирают здоровое животное, прошедшее карантин и приученное к рукам. За 1 сут до операции проводят его клинический осмотр: взве-

шивают, проверяют температуру тела, частоту сердечных сокращений, состояние шерстяного покрова, слизистых, наличие выделений и отклонений в поведении. Кроме того, животное пальпируют с целью обнаружения выростов, опухолей, аномалий кожи. За 1 сут до операции или непосредственно перед ее проведением шерсть в планируемой области операционной раны удаляют (бритьем, выщипыванием, химической эпиляцией и т.д.). При этом площадь поверхности кожи с удаленной шерстью должна быть не менее чем в 2 раза больше предполагаемой площади операционной раны. Несмотря на то, что у грызунов отсутствует рвотный рефлекс, за несколько часов до начала проведения операции желательнее лишить животное корма.

Помещение, в котором будет проходить операция, должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 55634-2013. Кроме того, желательнее, чтобы оно не было проходным и хорошо вентилировалось. Перед операцией поверхности помещения, оборудование, инструменты и мебель обрабатывают дезинфицирующими средствами, воздух – УФ-лучами бактерицидной лампы. Основное оборудование, хирургические инструменты и расходные материалы для катетеризации сосудов мелких лабораторных животных представлены на рис. 3. Дополнительные хирургические инструменты и оборудование (оптические устройства, аппарат искусственной вентиляции легких, электрокоагулятор, пульсоксиметр и т. д.) хирург выбирает исходя из задач и своих возможностей.

Хирург перед проведением операции надевает шапочку и маску, моет руки, обрабатывает их дезинфицирующим средством, затем надевает стерильный халат и анатомические хирургические перчатки. Животное вводят в наркоз и проводят топографо-анатомическую оценку ориентиров для

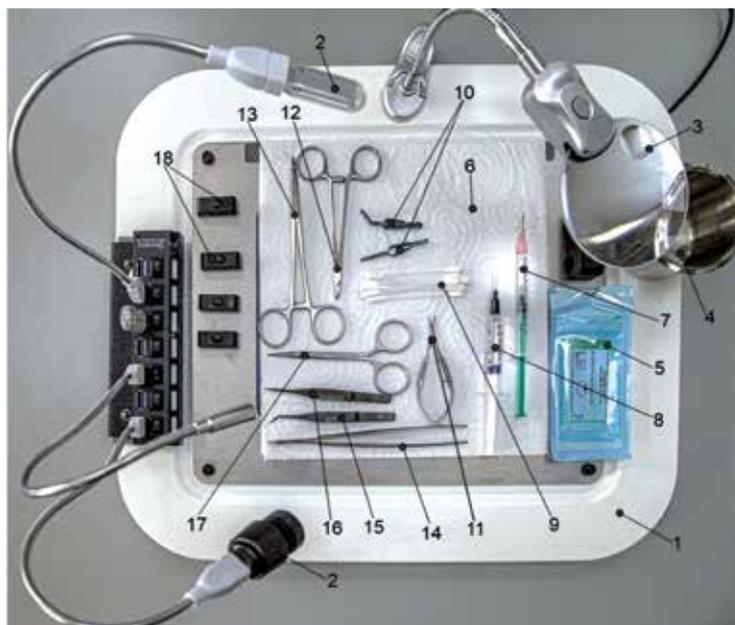


Рис. 3. Основное оборудование, хирургические инструменты и расходные материалы для катетеризации сосудов мелких лабораторных животных: 1 – хирургическая платформа с подогревом; 2 – освещение; 3 – лупа; 4 – процедурная чаша; 5 – шовный материал; 6 – катетер; 7 – шприц с раствором NaCl 0,9 %-м и гепарином; 8 – шприц с раствором NaCl 0,9 %-м; 9 – ватные палочки; 10 – зажим, тип «бульдог»; 11 – микроножницы; 12 – иглодержатель; 13 – зажим, тип «москит»; 14 – пинцет общего назначения; 15 – пинцет шовный изогнутый; 16 – пинцет шовный прямой; 17 – ножницы вертикально изогнутые; 18 – магнитные позиционеры

выбора места оперативного доступа к катетеризируемому сосуду.

Для дезинфекции операционного поля кожу животного обрабатывают дезинфицирующим средством по принципу «от центра – к периферии». Далее в ходе операции важно не нарушать созданный асептический барьер и не вносить патогенные микроорганизмы, которые могут вызвать послеоперационное осложнение.

Анестезия. Катетеризация сосудов является инвазивной процедурой и должна проводиться с применением адекватных методов анестезии. Анестезия необходима не только для облегчения боли у лабораторного животного, но также позволяет его обездвигнуть и минимизировать нежелательные физиологические сдвиги, обусловленные стресс-реакцией организма. Поскольку в ряде случаев анестетики могут в значительной степени влиять на течение физиологических процессов (например, за счет кардиореспираторной депрессии), это может существенно отразиться на результатах экспериментальных исследований [27].

Таким образом, необходимо выбирать такие анестетики, которые не вызвали бы существенных изменений в анализируемых параметрах животного. Общая анестезия может достигаться применением ингаляционных и неингаляционных (инъекционных)

анестетиков. Среди ингаляционных анестетиков рекомендуется использовать изофлюран (3–5 % об.) или севофлюран (2–4 % об.) в сочетании с кислородом или кислородно-воздушной смесью [13]. При выборе неингаляционных анестетиков предпочтение отдается современным комбинированным препаратам [28, 29]. К таким препаратам относятся смесь тилетамина и золазепам («Золетил 100», доза для крыс: 20–40 мг/кг, внутримышечно (в/м) или внутрибрюшинно (в/б)), а также ее комбинация с ксилазином (доза для крыс: 5–10 мг/кг, в/м или в/б). При совместном применении препаратов доза каждого из компонентов снижается (доза для крыс: смесь тилетамин-золазепам 20 мг/кг, ксилазин 5 мг/кг). К сожалению, некоторые эффективные анестетики (кетамин, барбитураты, наркотические анальгетики) редко применяются в экспериментальной практике в России из-за необходимости их строгого учета и лицензирования такого рода деятельности. Хлоралгидрат (300 мг/кг, в/б) и пентобарбитал (40 мг/кг, в/б) обладают низким обезболивающим потенциалом, поэтому при их использовании рекомендуется дополнительная местная анестезия области разреза и катетеризируемого сосуда [27].

Техника катетеризации. Прежде чем приступить к хирургическому вмешательству, хирург должен иметь четкое представление об анатомическом

строении оперируемой области. На рис. 4 представлена схематическая комплексная анатомия шеи крысы.

Ниже приведены этапы имплантации катетера в правую наружную яремную вену крысы (иллюстрации выполнены К.Н. Лапиным, рис. 5–10).

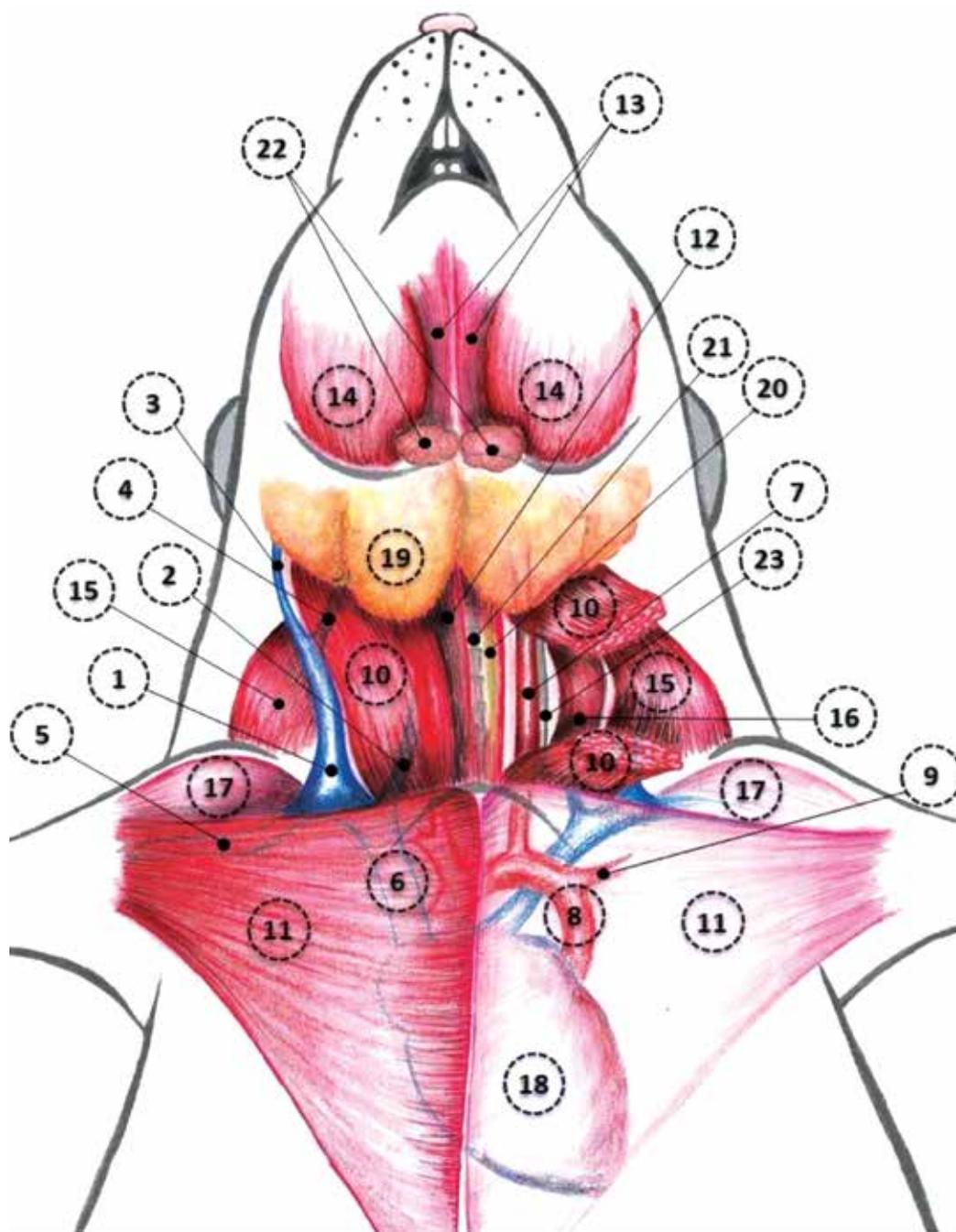


Рис. 4. Схематическая комплексная анатомия шеи крысы (иллюстрация выполнена К.Н. Лапиным): 1 – наружная яремная вена; 2 – внутренняя яремная вена; 3 – передняя яремная вена; 4 – краниальная яремная вена; 5 – подключичная вена; 6 – плечеголовная полая вена; 7 – сонная артерия; 8 – дуга аорты; 9 – подключичная артерия; 10 – грудинно-сосцевидная мышца; 11 – грудная мышца; 12 – грудинно-подъязычная мышца; 13 – двубрюшная мышца; 14 – жевательная мышца; 15 – ключично-трапециевидная мышца; 16 – ключично-сосцевидная мышца; 17 – дельтовидная мышца; 18 – сердце; 19 – слюнная железа; 20 – пищевод; 21 – трахея; 22 – лимфатические узлы; 23 – блуждающий нерв



Рис. 5. Этапы 1–3: 1) спланируйте линию разреза; 2) сделайте разрез 1,5–2 см. Он должен быть настолько большим, насколько нужно хирургу, и настолько маленьким, насколько это возможно; 3) при необходимости остановите кровотечение. В ходе операции промывайте рану раствором NaCl 0,9%-м для предупреждения пересыхания тканей

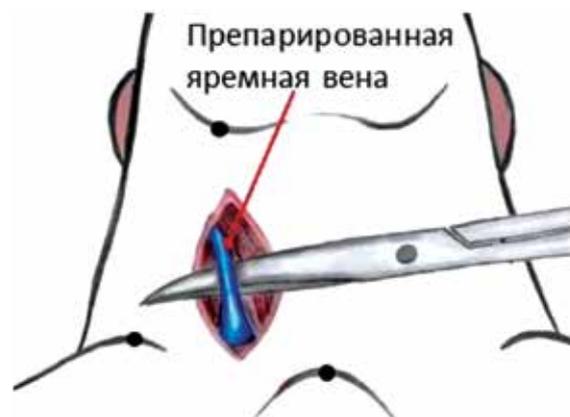


Рис. 6. Этапы 4–5: 4) разъедините соединительную и жировую ткани тупым рассечением с использованием ножниц до обнаружения наружной яремной вены; 5) отпрепарируйте яремную вену со всех сторон и освободите ее от кусочков тканей. От тщательной подготовки препарированного отрезка вены в большой степени зависит успех процедуры введения катетера



Рис. 7. Этапы 6–10: 6) перевяжите вену ростральной лигатурой (2–3 полуузла) для остановки потока крови к сердцу; 7) концы лигатуры зажмите зажимом типа «бульдог» и слегка натяните вену; 8) наложите каудальную лигатуру и завяжите ее одним свободным узлом. При необходимости протяните посередине отпрепарированного участка вены третью лигатуру, как запасную; 9) сделайте надрез стенки вены микроножницами; 10) введите кончик катетера в просвет вены в каудальном направлении

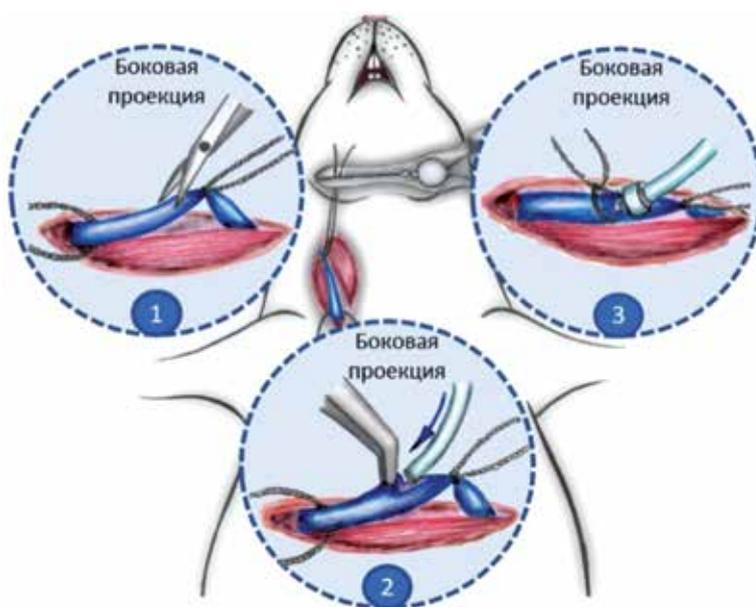


Рис. 8. Критический этап хирургического вмешательства при имплантации катетера в правую наружную яремную вену крысы



Рис. 9. Этапы 11–13: 11) после введения катетера в вену на 2–3 см завяжите каудальную лигатуру (2–3 полуузла); 12) перевяжите катетер кончиками ростральной лигатуры (2–3 полуузла) таким образом, чтобы фиксирующее кольцо катетера было расположено между лигатурами. При необходимости завяжите третью лигатуру; 13) проверьте проходимость катетера и отсутствие кровотечения в месте разреза вены. Обрежьте длинные концы лигатур

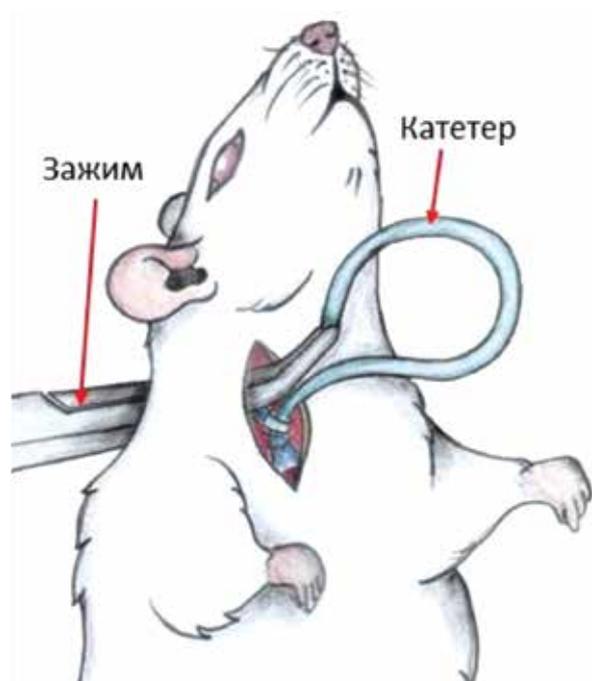


Рис. 10. Этапы 14–18: 14) для подкожного туннелирования катетера поверните животное набок и пережмите катетер зажимом; 15) сделайте небольшой разрез кожи между лопатками. Через разрез между лопатками проведите зажим под кожей и выведите в разрез на шее; 16) захватите конец катетера и протяните его под кожей. После полного вытягивания подсоедините его к шприцу и освободите от зажимов; 17) проверьте проходимость катетера; 18) ушейте разрезы на шее и спине

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СОСУДОВ

Во время выполнения катетеризации сосуда наиболее частыми осложнениями являются: кровотечение; травма других тканей и органов в области операции (трахея, пищевод, нервные стволы, слюнные железы, мышцы); дыхательные и гемодинамические нарушения у оперируемого животного при длительной и травматичной операции. В профилактике указанных осложнений большое значение имеют соблюдение правильной техники катетеризации и опыт (квалификация) хирурга. Стоит отметить, что перевязка одной из сонной артерий, как правило, не вызывает ишемию головного мозга [30].

При имплантации катетеров, особенно долговременной, наиболее часто встречаются следующие послеоперационные осложнения: 1) катетер-ассоциированные инфекционные осложнения; 2) окклюзия катетера; 3) боль и кровоточивость в области операции. При катетерной инфекции наблюдаются тромбофлебит, сепсис или местная инфекция, кото-

рая распространяется в тканях в области выхода катетера и (или) по ходу катетера (туннельная инфекция). Все эти осложнения имеют общий патогенез и тесно связаны между собой. Например, катетерный сепсис приводит к образованию тромбов в катетеризованном сосуде. Следует отметить, что катетеризация мелких лабораторных животных достаточно редко приводит к сепсису, и для его предотвращения обычно достаточно соблюдать правила асептики при хирургических вмешательствах [31], а также проводить регулярную обработку места вхождения катетера хлоргексидин-содержащими препаратами.

Причиной возникновения катетерных инфекций является образование биопленок на поверхности катетера при его введении в кровоток. Сначала поверхность катетера покрывается белковой пленкой из фибрина, коллагена, эластина и т.п., затем адсорбированные белки быстро заселяются колониями патогенных микроорганизмов. Бактерии и грибки проникают на катетер с кожи и реже при инфузии обсемененной микроорганизмами жидкости [23, 32]. Энтеральное и парентеральное введение антианти-

ков для предотвращения катетерных инфекций малоэффективно и может способствовать формированию устойчивости к антибиотикам [32, 33]. Поэтому, чтобы избежать колонизации катетеров микроорганизмами, активно разрабатываются новые подходы, такие как использование катетерных покрытий, обладающих антимикробным, антисептическим и (или) антикоагулянтным действием (например, рифампицина, сульфадиазина серебра, хлоргексидина, гепарина, ЭДТА). Многочисленные исследования доказали эффективность этих покрытий для снижения частоты заболеваний катетерными инфекциями. К недостаткам этого подхода следует отнести недолговечность покрытия, дороговизну, а также то, что оно подавляет не весь спектр патогенных возбудителей [33, 34].

Окклюзия катетера помимо механических причин (пережимание, перекручивание, неправильное размещение в сосуде) происходит в основном из-за внутрипросветного тромбообразования, реже из-за образования осадка при инфузии взвесей или химически несовместимых препаратов. По описанному выше механизму вокруг внутрисосудистой части катетера всегда формируется фибриновая оболочка (фибриновый «рукав»), которая может стать очагом микробной колонизации. Поэтому введение антикоагулянтов помимо борьбы с окклюзией может также способствовать профилактике катетерной инфекции [32, 35].

При длительной катетеризации животных, в том числе при подключении к системам автоматического отбора проб крови, наиболее частым осложнением является тромбоэмболия, к которой присоединяется вторичная инфекция. Тромб из катетера или катетеризированного сосуда переносится током крови, чаще всего в почки или головной мозг, что вызывает окклюзию сосудов и инфаркт органа, который со временем приводит к развитию инфекции [31, 36, 37]. Наиболее чувствительным индикатором наличия этих патологических процессов является потеря массы тела животного более 10 % от первоначальной в послеоперационном периоде [31].

УХОД ЗА КАТЕТЕРИЗИРОВАННЫМ ЖИВОТНЫМ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАТЕТЕРОМ

Операционное вмешательство является стрессом для животного. Неправильный послеоперационный уход может привести к развитию у животного дистресса, что может стать причиной его гибели. Чтобы минимизировать страдания животного после опе-

рации, нужно свести к минимуму негативное воздействие внешних факторов. В помещении должно быть тепло, свет не должен быть слишком ярким, нужно уменьшить шум и вибрацию от работы лабораторного оборудования, а также поместить в клетку для содержания какую-либо имитацию укрытия, например несколько бумажных салфеток. Если животное испытывает сильные болевые ощущения, необходимо дать ему обезболивающие препараты. Следует отметить, что сильный стресс может вызвать нарушения гемодинамики и микроциркуляции, что будет способствовать тромбообразованию и окклюзии катетера.

Долговременная проходимость катетера определяется следующими факторами: место имплантации и техника введения катетера; биосовместимость материала и геометрия катетера; частота промывания и использование растворов для закрытия катетера; соблюдение правил асептики и антисептики при проведении операции и послеоперационном уходе; индивидуальные физиологические и биохимические особенности животного. Для поддержания проходимости катетера его необходимо периодически промывать и заполнять консервирующим раствором (катетерный замок). Замок препятствует образованию тромба в катетере в тот период времени, когда он не используется. Готовые растворы для закрытия катетеров (например, ТауроЛок™) помимо антикоагулянтного (или тромболитического) действия также обладают бактерицидной и (или) фунгицидной активностью. Чтобы избежать его попадания в системный кровоток животного, объем «замка» не должен превышать объем просвета катетера и подключенных к катетеру дополнительных устройств или трубок. Перед инфузией или отбором крови «замок» удаляют аспирацией.

При проведении инфузии или промывании катетера следует обратить внимание на то, что отсоединение шприца приводит к забросу крови во введенный в сосуд конец катетера и в дальнейшем может вызвать его окклюзию. Для предотвращения заброса крови рекомендуется использовать технику положительного давления: ввести шприцем практически весь объем раствора, перекрыть катетер зажимом перед снятием шприца, а отсоединяя его, продолжить введение остатка раствора.

Наиболее часто для закрытия катетера используют гепарин натрия в физиологическом растворе, хотя нет четких доказательств преимущества этого замка по сравнению с физиологическим раствором без добавления гепарина [38]. Конечная концентрация гепарина в зависимости от задач исследования может быть различной (обычно 10–500 ЕД/мл). Бо-

лее эффективно вместо физиологического раствора использовать вязкие жидкости (раствор декстрозы, поливинилпирролидона или глицерина), что позволяет избежать вымывания замка с внутрисосудистого конца катетера. Недостатком гепарина является то, что он может вызывать индивидуальную непереносимость, а также стимулировать образование биопленок золотистого стафилококка [39]. Также его нельзя применять при некоторых видах биомедицинских исследований, например при анализе мРНК [40]. В качестве альтернативных вариантов используют этаноловый замок или растворы хелатирующих агентов (цитрат натрия, ЭДТА) [39–41]. Тем не менее наиболее перспективным представляется создание комбинированных замков, которые вместе с антикоагулянтными свойствами будут проявлять широкий спектр активности против бактерий и грибов [42–44].

Чтобы предотвратить окклюзию катетера, его необходимо регулярно промывать, желательнее не реже, чем через каждые 30 мин. Кроме того, промывание всегда проводят до и после инфузии или отбора проб крови. При этой процедуре из просвета катетера удаляются тромбы, отложения фибрина, липидов, лекарственных средств и пр. Для эффективности промывания важную роль играет динамика потока жидкости. Как показали исследования, прерывистое (болусное) промывание существенно лучше удаляет твердые отложения на стенках катетера по сравнению с непрерывным потоком [39, 45]. Наиболее эффективно прерывистое введение жидкости – 2–3 последовательных болуса с интервалом 0,4 с, которые создают турбулентное течение потока. При этом следует учесть, что слишком резкое введение жидкости в катетер может повреждать эндотелий сосудов [45].

Обычно промывание катетера проводят физиологическим раствором, в том числе с добавлением гепарина (1–10 Ед/мл). В настоящее время однозначно не доказано, что при промывании раствором гепарина частота окклюзий катетера уменьшается по сравнению с промыванием физиологическим раствором [46–49]. Также следует отметить, что регулярное длительное использование гепарина может вызвать у животного побочные эффекты, а также повлиять на результаты эксперимента, поэтому при промывании желательнее, во-первых, учитывать объем просвета катетера, во-вторых – проводить аспирацию гепаринизированного раствора перед использованием катетера. Для профилактики воздушной эмболии и ишемии органов очень важно при работе с катетером (подсоединение (отсоединение) шприца и инфузионных систем, промывка) не допускать попадания пу-

зырьков воздуха в катетер и кровяной поток. Это особенно актуально при многократных отборах проб крови и введении препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время катетеризация сосудов мелких лабораторных животных, в частности крыс и мышей, широко используется при проведении научных исследований в лабораториях всего мира. Отбор крови другими методами часто приводит к гемолизу образцов и изменениям в составе крови животных, вызванным стрессом от ограничения подвижности и манипуляций. Вместе с тем при исследованиях биологически активных веществ катетеризация позволяет осуществлять их инфузию непосредственно в кровяной поток и достигать максимальной биодоступности. Таким образом, метод катетеризации позволяет одновременно получать более достоверные результаты экспериментов и соблюдать принципы этического обращения с животными. Кроме того, при катетеризации в эксперименте задействовано минимальное количество животных, что существенно снижает себестоимость исследования.

Следует отметить, что основным ограничением для применения метода катетеризации в научных исследованиях является недостаточная квалификация хирурга. Поэтому важно помнить, что успех операции в большой степени зависит от того, сколько времени уделяет хирург тренировке необходимых практических навыков и доведению их до автоматизма. Данный обзор должен восполнить возможные пробелы, мешающие успешному проведению катетеризации, а также обучить манипуляциям с животными до и после операции и уходу за имплантированным катетером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dudrick S.J. History of vascular access. *JPEN*. 2006; 30 (1): S47–S56. DOI: 10.1177/01486071060300S1S47.
2. Kelly L.J. Pig bladders and feather quills: a history of vascular access devices. *Br. J. Nurs.* 2014; 23(19): S21–S25. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.sup19.s21.
3. Bazin H. L'origine des rats de laboratoire, contribution à sa connaissance. *Bull. Acad. Vet. Fr.* 2001; 154: 145–150. DOI: 10.4267/2042/62578.
4. Franco N.H. Animal Experiments in Biomedical Research: A historical perspective animals. *Animals (Basel)*. 2013; 3: 238–273. DOI: 10.3390/ani3010238.
5. Nossaman B.D., Brittni M.D., Scruggs A., Vaughn B.S., Nossaman E., Subramanyam M.S., Murthy N., Kadowitz P.J. History of right heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development. *Cardiol. Rev.* 2010; 18 (2): 94–101. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181ceff67.
6. Zerati A.E., Wolosker N., de Luccia N., Puech-Leão P. Totally implantable venous catheters: history, implantation technique

- and complications. *J. Vasc. Bras.* 2017; 16 (2): 128–139. DOI: 10.1590/1677-5449.008216.
7. Park A.Y., Plotsky P.M., Pham T.D., Pacak K., Wynne B.M., Wall S.M., Lazo-Fernandez Y. Blood collection in unstressed, conscious, and freely moving mice through implantation of catheters in the jugular vein: a new simplified protocol. *Physiol. Rep.* 2018; 6 (21): e13904. DOI: 10.14814/phy2.13904.
 8. Aske K.C., Waugh C.A. Expanding the 3R principles: more rigour and transparency in research using animals. *EMBO Rep.* 2017; 18 (9): 1490–1492. DOI: 10.15252/embr.201744428.
 9. Grouzmann E., Cavadas C., Grand D., Moratel M., Aubert J.-F., Brunner H.R., Mazzolai L. Blood sampling methodology is crucial for precise measurement of plasma catecholamines concentrations in mice. *Pflugers Arch.* 2003; 447: 254–258. DOI: 10.1007/s00424-003-1140-x.
 10. Vahl T.P., Ulrich-Lai Y.M., Ostrander M.M., Dolgas C.M., Elfers E.E., Seeley R.J., D'Alessio D.A., Herman J.P. Comparative analysis of ACTH and corticosterone sampling methods in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289 (5): E823–E828. DOI: 10.1152/ajpendo.00122.2005.
 11. Karim N., Sanowar S. Jugular vein cannulation in rats – a mini review. *Canadian Journal of Pure and Applied Sciences.* 2009; 3 (3): 929–935.
 12. Pacher P., Nagayama T., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Kass D.A. Measurement of cardiac function using pressure – volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nat. Protoc.* 2008; 3 (9): 1422–1434. DOI: 10.1038/nprot.2008.138.
 13. Feng J., Fitz Y., Li Y., Fernandez M., Puch I.C., Wang D., Pazniokas S., Bucher B., Cui X., Solomon S.B. Catheterization of the carotid artery and jugular vein to perform hemodynamic measures, infusions and blood sampling in a conscious rat model. *J. Vis. Exp.* 2015; 95: 51881. DOI: 10.3791/51881.
 14. 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.
 15. Zhang X.D., Pechter D., Yang L., Ping X., Yao Z., Zhang R., Shen X., Li N.X., Connick J., Nawrocki A.R., Chakravarthy M., Li C. Decreased complexity of glucose dynamics preceding the onset of diabetes in mice and rats. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0182810. DOI: 10.1371/journal.pone.0182810.
 16. Bogdan S., Luca V., Ober C., Melega I., Pestean C., Codea R., Oana L. Comparison among different methods for blood pressure monitoring in rats: literature review. *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj Napoca.* 2019; 76 (1): 5–19. DOI: 10.15835/buasvmcn-vm:2019.0007.
 17. Higgins C. Lactate measurement: arterial versus venous blood sampling. Retrieved from *Acutecaretesting. Org.* 2017. URL: <https://acutecaretesting.org/en/articles/lactate-measurement-arterial-versus-venous-blood-sampling>
 18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1; под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012: 944.
 19. Moureau N. Vessel health and preservation: the right approach for vascular access. Springer Open, 2019: 303. DOI: 10.1007/978-3-030-03149-7_23.
 20. Jacobs B.R. Central venous catheter occlusion and thrombosis. *Crit. Care Clin.* 2003; 19 (3): 489–514. DOI: 10.1016/s0749-0704(03)00002-2.
 21. Galloway S., Bodenham A. Long-term central venous access. *Br. J. Anaesth.* 2004; 92 (5): 722–734. DOI: 10.1093/bja/aeh109.
 22. Francolini I., Piozzi A. Antimicrobial polyurethanes for intravascular medical devices. In Book: *Advances in polyurethane biomaterials*; 1st ed., eds. Cooper S.L., Guan J. Cambridge, Massachusetts: Woodhead Publishing, 2016: 349–385. DOI: 10.1016/b978-0-08-100614-6.00012-3.
 23. Neoh K.G., Li M., Kang E.-T., Chiong E., Tambyah P.A. Surface modification strategies for combating catheter-related complications: recent advances and challenges. *J. Mater. Chem. B.* 2017; 5: 2045–2067. DOI: 10.1039/c6tb03280j.
 24. Teilmann A.C., Falkenberg M.K., Hau J., Abelson K.S.P. Comparison of silicone and polyurethane catheters for the catheterization of small vessels in mice. *Lab. Anim.* 2014; 43 (11): 397–403. DOI: 10.1038/labani.570.
 25. Xu L.-C., Siedlecki C.A. Antibacterial polyurethanes. In Book: *Advances in polyurethane biomaterials*; 1st ed., eds. Cooper S.L., Guan J. Cambridge, Massachusetts: Woodhead Publishing, 2016: 247–284. DOI: 10.1016/b978-0-08-100614-6.00009-3.
 26. Gunaratnam G., Spengler C., Trautmann S., Jung P., Mischo J., Wieland B., Metz C., Sören B.L., Hannig M., Jacobs K., Bischof M. Human blood plasma factors affect the adhesion kinetics of *Staphylococcus aureus* to central venous catheters. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 20992. DOI: 10.1038/s41598-020-77168-x.
 27. Flecknell P.A. *Laboratory animal anaesthesia*; 3rd ed. London: Academic Press, 2009: 304. DOI: 10.1016/B978-0-12-369376-1.X0001-9.
 28. Heiser A., Liu J.H.K. Rat jugular vein and carotid artery catheterization for acute survival studies. New York: Springer, 2007: 116. DOI: 10.1007/0-387-49416-2.
 29. Uhlig C., Krause H., Koch T., De Abreu M.G., Spieth P.M. *Anesthesia and Monitoring in Small Laboratory Mammals Used in Anesthesiology, Respiratory and Critical Care Research: A Systematic Review on the Current Reporting in Top-10 Impact Factor Ranked Journals.* *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0134205. DOI: 10.1371/journal.pone.0134205.
 30. *Manual of stroke models in rat*; 1st ed., ed. Wang-Fischer Y. Boca Raton: CRC Press; 2009: 352. DOI: 10.1201/9781420009521.
 31. Allavena R.E., West H., Gale J., Debre M. Pathological and clinical analysis of vascular catheterization models in rats, with exploration of interventions to improve clinical tolerance. *Toxicol. Pathol.* 2016; 44 (8): 1095–1104. DOI: 10.1177/0192623316666197
 32. Матвеева Е.Ю., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Инфекционные осложнения катетеризации центральных вен. *Общая реаниматология.* 2011; VII (5): 67–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-67.
 33. Mendoza G., Regiel-Futyr A., Tamayo A., Monzon M., Irusta S., De Gregorio M.A., Kyzioł A., Arruebo M. Chitosan-based coatings in the prevention of intravascular catheter-associated infections. *J. Biomater. Appl.* 2017; 32 (6): 725–737. DOI: 10.1177/0885328217739199.

34. Viola G.M., Rosenblatt J., Raad I.I. Drug eluting antimicrobial vascular catheters: progress and promise. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 112: 35–47. DOI: 10.1016/j.addr.2016.07.011.
35. Yang J., Maarek J.-M. I., Holschneider D.P. In vivo quantitative assessment of catheter patency in rats. *Lab. Anim.* 2005; 39 (3): 259–268. DOI: 10.1258/0023677054307033.
36. Fonseca U.N.K., Nielsen S.G., Hau J., Hansen A.K. Permanent catheterization of the carotid artery induces kidney infection and inflammation in the rat. *Lab. Anim.* 2010; 44: 46–53. DOI: 10.1258/la.2009.008122.
37. Teilmann A.C., Rozell B., Kalliokoski O., Hau J., Abelson K.S.P. Carotid catheterization and automated blood sampling induce systemic IL-6 secretion and local tissue damage and inflammation in the heart, kidneys, liver and salivary glands in NMRI mice. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166353. DOI: 10.1371/journal.pone.0166353.
38. López-Briz E., Garcia V.R., Cabello J.B., Bort-Martí S., Sanchis R.C., Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 7 (7): CD008462. DOI: 10.1002/14651858.CD008462.pub3.
39. Goossens G.A. Flushing and locking of venous catheters: available evidence and evidence deficit. *Nurs. Res. Pract.* 2015; 2015: 985686. DOI: 10.1155/2015/985686.
40. De Luca T., Szilágyi K.L., Hargreaves K.A., Collins K.S., Benson E.A. Improving the patency of jugular vein catheters in sprague – dawley rats by using an antiseptic nitrocellulose coating. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2018; 57 (5): 520–528. DOI: 10.30802/aalas-jaalas-18-000017.
41. Mermel L.A., Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter locksolutions: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69: 2611–2619. DOI: 10.1093/jac/dku182.
42. Rosenblatt J., Reitzel R.A., Vargas-Cruz N., Chaftari A.-M., Hachem R., Raad I.I. Comparative efficacies of antimicrobial catheter lock solutions for fungal biofilm eradication in an vitro model of catheter-related fungemia. *J. Fungi (Basel).* 2017; 3 (1): 7. DOI: 10.3390/jof3010007.
43. Chandra J., Long L., Isham N., Mukherjee P.K., DiSciullo G., Appelt K., Ghannoum M.A. In vitro and in vivo activity of a novel catheter lock solution against bacterial and fungal biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62 (8): e00722–18. DOI: 10.1128/aac.00722-18.
44. Hernández M.J., Soriano A., Filella X., Calvo M., Coll E., Rebled J.M., Poch E., Graterol F., Compte M.T., Maduell F., Fontseré N. Impact of locking solutions on conditioning biofilm formation in tunnelled haemodialysis catheters and inflammatory response activation. *J. Vasc. Access.* 2020; 21: 1129729820942040. DOI: 10.1177/1129729820942040.
45. Tong C., Peng X., Hu H., Wang Z., Zhou H. The effect of different flushing methods in a short peripheral catheter. *Acta Cir. Bras.* 2019; 34 (8): e201900804. DOI: 10.1590/s0102-865020190080000004.
46. Mitchell M.D., Anderson B.J., Williams K., Umscheid C.A. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2009; 65(10): 2007–2021. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2009.05103.x.
47. Ueda Y., Odunayo A., Mann F.A. Comparison of heparinized saline and 0.9% sodium chloride for maintaining peripheral intravenous catheter patency in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio).* 2013; 23 (5): 517–522. DOI: 10.1111/vec.12093.
48. Dos Santos E.J.F., Nunes M.M.J.C., Cardoso D.F.B., Apóstolo J.L.A., Queirós P.J.P., Rodrigues M.A. Effectiveness of heparin versus 0.9% saline solution in maintaining the permeability of central venous catheters: a systematic review. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2015; 49 (6): 995–1003. DOI: 10.1590/s0080-623420150000600017.
49. Vose J., Odunayo A., Price J.M., Daves M., Schildt J.C., Tolbert M.K. Comparison of heparinized saline and 0.9% sodium chloride for maintaining central venous catheter patency in healthy dogs. *Peer J.* 2019; 7: e7072. DOI: 10.7717/peerj.7072.

Сведения об авторах

Лапин Константин Николаевич, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных исследований, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, ФНКЦ РР, г. Москва. ORCID 0000-0002-7760-3526.

Рыжков Иван Александрович, канд. мед. наук, зав. лабораторией экспериментальных исследований, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, ФНКЦ РР, г. Москва. ORCID 0000-0002-0631-5666.

Мальцева Валентина Александровна, науч. сотрудник, Научный центр «Сигнал», г. Москва. ORCID 0000-0001-6669-6205.

Удут Елена Владимировна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патологической физиологии и регенеративной медицины, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6104-4782.

(✉) **Лапин Константин Николаевич**, e-mail: k.n.lapin@gmail.com

Поступила в редакцию 24.12.2020

Подписана в печать 28.12.2020