



УДК 612.089.61

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-3-52-63

## КРОЛИК КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ, ИМПЛАНТИРУЕМЫХ В АРТЕРИАЛЬНОЕ РУСЛО

Я.М. Смирнов<sup>1,2</sup>, М.О. Жульков<sup>1</sup>, В.А. Мишенин<sup>1</sup>, А.Д. Лиманский<sup>1</sup>, И.В. Зверев<sup>1</sup>,  
О.О. Турсунов<sup>1</sup>, М.С. Кшановская<sup>1</sup>, Д.А. Сирота<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

### Основные положения

- Выявлены и детально охарактеризованы дополнительные риски при проведении доклинических испытаний на модели кролика.
- Выполнена модификация методики проведения доклинических испытаний материалов, имплантируемых в артериальное русло на модели кролика, охватывающая все этапы эксперимента – от анестезиологического пособия до послеоперационного ведения.

### Актуальность

Доклинические испытания *in vivo* являются обязательным этапом разработки медицинских изделий высокого класса риска, предназначенных для имплантации в организм человека. Выбор адекватной экспериментальной модели имеет критическое значение для получения достоверных и воспроизводимых результатов. Несмотря на широкое распространение модели кролика в исследованиях сосудистых имплантатов, не все риски, сопровождающие данное исследование и обусловленные особенностями выбранной животной модели, описаны и корректируются на всем протяжении эксперимента – от анестезиологического пособия до послеоперационного ведения.

### Цель

Выявить дополнительные риски при проведении доклинических испытаний материалов, имплантируемых в артериальное русло на модели кролика и модифицировать методику испытаний посредством включения методов коррекции выявленных рисков.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на кроликах ( $n = 11$ ) породы «советская шиншилла» (масса тела 4,45 [4,3;4,8] кг). Объектом исследования служил полутрубчатый нитиноловый образец. Протокол включал премедикацию, индукцию, поддержание анестезии на фоне ИВЛ с применением ретроградной интубации. Доступ к грудной аорте осуществляли левосторонней торакотомией. После системной гепаринизации выполняли ишемическое прекондиционирование по ступенчатому протоколу. Имплантацию образца проводили через продольную аортотомию. Послеоперационное ведение включало кислородотерапию в течение 24 ч, пятидневный курс антибиотикотерапии, анальгетиков и антикоагулянтов. На 90-е сутки выполняли ультразвуковое исследование зоны имплантации с оценкой проходимости, скоростных показателей кровотока и наличия тромботических масс с последующим выведением животных из эксперимента и забором материала для гистологического анализа.

### Результаты

В ходе эксперимента ( $n = 11$ ) зафиксированы следующие осложнения: трудность выполнения интубации, параплегия, ранняя послеоперационная дыхательная недостаточность. Внесенные модификации: оптимизация укладки животного для интубации, внедрение ступенчатого ишемического прекондиционирования, сокращение времени окклюзии, выполнение межреберной блокады, применение кислородотерапии в первые сутки послеоперационного периода.

**Для корреспонденции:** Ярослав Максимович Смирнов, [y.smirnov@g.nsu.ru](mailto:y.smirnov@g.nsu.ru); адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

**Corresponding author:** Yaroslav M. Smirnov, [y.smirnov@g.nsu.ru](mailto:y.smirnov@g.nsu.ru); address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Результаты модификаций: полное устранение интубационных и ишемических осложнений, отсутствие ранней послеоперационной смертности. У выживших животных (n = 5) через 90 суток – полная проходимость в зоне имплантации (пиковая систолическая скорость 1,4 м/с, отношение пиковых скоростей = 1), отсутствие тромбоза, стеноза и инфекций.

#### Заключение

Внедрённые модификации (оптимизированная ретроградная интубация, ступенчатое ишемическое прекондиционирование, кислородотерапия в первые 24 часа) доказали эффективность при хронических испытаниях артериальных имплантатов на кроликах, значимо снизив частоту осложнений. Выявленные критические точки определяют направления дальнейшей оптимизации протокола.

#### Ключевые слова

Доклинические испытания • Кролик • Экспериментальная модель • Нитинол

Поступила в редакцию: 13.04.2026; поступила после доработки: 27.04.2026; принята к печати: 14.05.2026

## THE RABBIT AS A MODEL FOR TESTING MATERIALS IMPLANTED INTO THE ARTERIAL BED

Ya.M. Smirnov<sup>1,2</sup>, M.O. Zhulkov<sup>1</sup>, V.A. Mishenin<sup>1</sup>, A.D. Limanskiy<sup>1</sup>, I.V. Zverev<sup>1</sup>,  
O.O. Tursunov<sup>1</sup>, M.S. Kshanovskaya<sup>1</sup>, D.A. Sirota<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; <sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, 2, Pirogova Street, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; <sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

### Highlights

- Additional risks associated with conducting preclinical testing in the rabbit model have been identified and thoroughly characterized.
- The methodology for conducting preclinical testing of materials implanted into the arterial bed in the rabbit model has been modified, encompassing all stages of the experiment – from anesthetic management to postoperative care.

#### Background

Preclinical in vivo testing is a mandatory stage in the development of high-risk medical devices intended for implantation into the human body. The selection of an appropriate experimental model is critical for obtaining reliable and reproducible results. Despite the widespread use of the rabbit model in vascular implant research, not all risks accompanying this study and arising from the characteristics of the chosen animal model have been described and corrected throughout the experiment – from anesthetic management to postoperative care.

#### Aim

To identify additional risks associated with preclinical testing of materials implanted into the arterial bed in a rabbit model and to modify the testing methodology by incorporating methods for correcting the identified risks.

#### Methods

The study was performed on rabbits (n = 11) of the Soviet Chinchilla breed (body weight 4.45 [4.3;4.8] kg). The test object was a semi tubular nitinol specimen. The protocol included premedication, induction and maintenance of anaesthesia with mechanical ventilation using retrograde intubation. Access to the thoracic aorta was achieved by left sided thoracotomy. After systemic heparinisation, a stepwise ischaemic preconditioning protocol was applied. The specimen was implanted through a longitudinal aortotomy. Postoperative management included oxygen therapy for 24 h, a five day course of antibiotics, analgesics and anticoagulants. On day 90, ultrasound examination of the implantation zone was performed to assess patency, flow velocity parameters and the presence of thrombotic masses, followed by euthanasia of the animals and tissue sampling for histological analysis.

**Results**

During the experiment (n = 11), the following complications were recorded: difficulty in performing intubation, paraplegia, and early postoperative respiratory failure. The modifications introduced included: optimization of animal positioning for intubation, implementation of stepwise ischemic preconditioning, reduction of occlusion time, performance of intercostal blockade, and administration of oxygen therapy during the first 24 hours after surgery. The modifications resulted in complete elimination of intubation-related and ischemic complications, and no early postoperative mortality occurred. In the surviving animals (n = 5) at 90 days, complete patency of the implantation zone was observed (peak systolic velocity 1.4 m/s, peak velocity ratio = 1), with no thrombosis, stenosis, or infection.

**Conclusion**

The implemented modifications (optimized retrograde intubation, stepwise ischemic preconditioning, and oxygen therapy within the first 24 hours) proved effective in chronic testing of arterial implants in rabbits, significantly reducing the complication rate. The identified critical points determine the directions for further protocol optimization.

**Keywords**

Preclinical testing • Rabbit • Experimental model • Nitinol

*Received: 13.04.2026; received in revised form: 27.04.2026; accepted: 14.05.2026*

**Список сокращений**

ИПК – ишемическое прекондиционирование

**Введение**

Разработка и внедрение любых медицинских изделий высокого класса риска, предназначенных для имплантации в организм человека, обязательно включают этап доклинических испытаний *in vivo* [1]. Этот устоявшийся стандарт обеспечивает комплексную оценку биосовместимости, функциональности и безопасности имплантата в условиях целостного организма, с максимально приближенной к человеку физиологией. Важным начальным этапом таких исследований является выбор адекватной биологической модели в соответствии с поставленными научными целями [2].

В области исследования сосудистых имплантатов традиционно доминирует модель свиньи, чья сердечно-сосудистая система демонстрирует высокое сходство с человеческой по гемодинамическим параметрам и анатомическим размерам [2, 3]. Данное преимущество позволяет использовать клинические прототипы сосудистых устройств без их масштабирования, что особенно важно при оценке стентов и протезов клапанов сердца [4]. Однако работа с крупными животными сопряжена со значительными организационно-экономическими сложностями, включая повышенные требования к площади содержания, объему кормов, интенсивности ухода и, как следствие, общей стоимости эксперимента [5]. Более того, к существенным недостаткам модели относят склонность к развитию гранулематозных воспалительных реакций в ответ на имплантацию, более выраженную реакцию неоинтимальной гиперплазии, чем у человека, что требует осторожной интерпретации данных об эффективности антипролиферативных покрытий [6].

Наряду со свиньями, в качестве альтернативной крупной модели для тестирования сосудистых протезов часто используются бараны [7]. Эта модель ценится за подходящий диаметр сосудов и более предсказуемую, по некоторым данным, реакцию гемостаза. Также, сходство скорости роста овец с человеческой делает эту модель ценной для долгосрочных исследований [4]. Тем не менее, как и свиньи, овцы требуют ресурсоемких условий содержания, в связи с чем их использование в исследовательской практике остается ограниченным [8].

В поисках компромисса между анатомическим сходством и экономической целесообразностью исследователи все чаще обращаются к моделям среднего размера, среди которых особое место занимает кролик. Анатомические размеры кролика накладывают определенные ограничения на область применения данной модели, исключая возможность испытаний полноразмерных протезов или стентов, предназначенных для магистральных сосудов человека. Вместе с тем, диаметр таких сосудов как аорта, подвздошные, бедренные и сонные артерии, делает эту модель пригодной для решения иных задач, в частности – тестирования новых материалов, а также для оценки различных покрытий и методов модификаций поверхности имплантов [9–11]. Преимуществом данного вида животных является высокая степень гомологии с человеком в отношении реакции сосудистой стенки на имплантацию, механизмов тромбообразования, неоинтимальной гиперплазии и эндотелизации [12, 13]. Кроме того, кролики отличаются простотой содержания и относительно невысокой стоимостью. К недостаткам модели относят повышенную чувствительность к хирургическому

стрессу, наркозу и склонность к послеоперационным дисфункциям желудочно-кишечного тракта, что требует тщательного послеоперационного ухода и увеличения численности групп в хронических экспериментах для компенсации вероятных потерь [14].

Несмотря на очевидные преимущества кролика как модели для доклинических испытаний, в данной области ощущается дефицит унифицированных методических подходов и стандартизированных протоколов проведения подобных исследований, охватывающих все аспекты работы – от анестезиологического пособия и хирургической техники до послеоперационного ведения.

**Цель данной работы** – выявить дополнительные риски при проведении доклинических испытаний материалов, имплантируемых в артериальное русло на модели кролика и модифицировать методику испытаний посредством включения методов коррекции выявленных рисков.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на кроликах породы «советская шиншилла» ( $n = 11$ ) с массой тела 4,45 [4,3;4,8] кг. Все манипуляции, включая содержание, хирургическое вмешательство, послеоперационное наблюдение и выведение животных из эксперимента, осуществлялись в строгом соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 18.03.1986), и были одобрены биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Протокол № 2 от 30.06.2025г.).

Объектом исследования служил образец из никелида титана (нитинола) в форме полутрубки длиной 12 мм и диаметром 4 мм. В рамках эксперимента планировалась имплантация образца в грудной отдел аорты. Для обеспечения надежной фиксации к внутренней поверхности сосуда с помощью швов образец имел по два отверстия с каждой стороны (рис. 1).

### Предоперационная подготовка и анестезия

Предоперационная подготовка включала премедиацию седативными средствами (тилетамин/золазепам, 5 мг/кг, и ксилазин, 1 мг/кг, в/м), введение анальгетика (кетопрофен, 3 мг/кг, в/м) и антибиотика (цефтриаксон, 20 мг/кг, в/м). После бритья операционного поля осуществляли катетеризацию краевой ушной вены (для инфузионной терапии и индукции анестезии) и ушной артерии (для инвазивного мониторинга артериального давления). Индукция анестезии достигалась внутривенным болюсным введением пропофола (5 мг/кг).

Для обеспечения проходимости дыхательных путей применялась методика пункционной ретроградной интубации: после пальпаторного определения трахеи производили ее пункцию ниже пер-

стневидного хряща, через иглу вводили проводник, по которому затем через рот в трахею устанавливали интубационную трубку № 3.5, предварительно обработанную лидокаиновым гелем. После удаления проводника раздували герметизирующую манжету и фиксировали трубку.

Дополнительно устанавливали катетер в общую сонную артерию для дублирующего контроля гемодинамики. Инфузионную терапию кристаллоидными растворами проводили со скоростью 3–7 мл/кг/ч с помощью шприцевого дозатора. Мониторинг жизненно важных функций включал инвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию (с использованием двух датчиков: на выбритую переднюю конечность и язык) и назофарингеальную термометрию. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (2–4%). Искусственную вентиляцию легких осуществляли аппаратом Fabius (Draeger, Германия) с дыхательным объемом 8–10 мл/кг и частотой 30–50 вдохов в минуту, РЕЕР 2 см H<sub>2</sub>O. Все показатели регистрировали в непрерывном режиме с помощью монитора IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды).

### Хирургическая техника

Хирургический доступ к грудной аорте обеспечивали посредством левосторонней торакотомии в пятом межреберье. После бережного отведения легкого марлевыми тампонами выполняли мобилизацию сегмента нисходящей грудной аорты длиной 3 см. После системной гепаринизации (100 МЕ/кг, в/в) осуществляли протокол ишемического preconditionирования (ИПК), предусматривающий серию чередующихся эпизодов окклюзии и реперфузии аорты. Режим preconditionирования включал последовательные циклы: 15 секунд (с.) окклюзии / 15 с. реперфузии; 20 с. окклюзии / 20 с. реперфузии; 30 с. окклюзии / 30 с. реперфузии; завершающий цикл – 45 с. окклюзии с последующей минутной реперфузией.

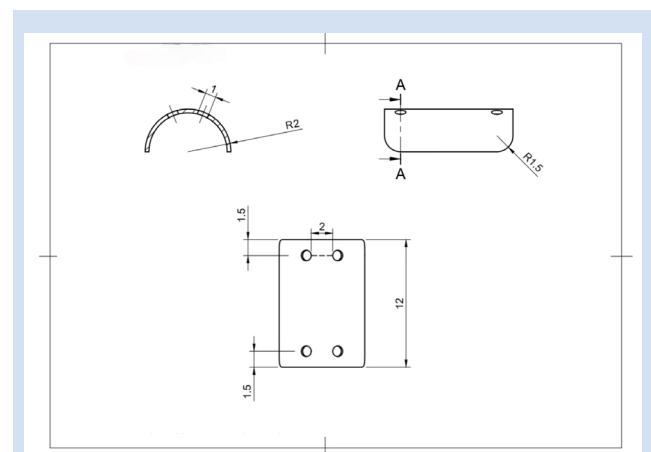


Рисунок 1. Схема нитинолового импланта

Примечание: цифрами указаны размеры в миллиметрах.

Figure 1. Diagram of a nitinol implant

Note: Dimensions in millimeters are indicated by numbers.

После выполнения прекондиционирования аорты пережимали проксимально и дистально с помощью петли из лавсановой нити. Исследуемый полутрубчатый образец имплантировали через продольную аортотомию (длиной 10 мм) и фиксировали к сосудистой стенке двумя П-образными швами. Дефект аорты ушивали непрерывным обвивным швом полипропиленовой нитью 7/0. После тщательного контроля гемостаза, установки плеврального дренажа и межреберной блокады (0,5% новокаин) операционную рану послойно ушивали.

Прекращали ингаляцию севофлурана, животное постепенно переводили на спонтанное дыхание с последующей экстубацией. Плевральный дренаж и артериальный катетер в сонной артерии удаляли, при этом сохраняли венозный доступ и катетер в ушной артерии для продолжения анальгезии, инфузионной поддержки и мониторинга в период пробуждения. С целью профилактики инфекционных и тромбоэмболических осложнений в конце вмешательства вводили дополнительную дозу цефтриаксона (20 мг/кг, в/в), кетопрофена (3 мг/кг, в/в) и надропарина кальция (100 анти-Ха МЕ/кг, подкожно).

#### Послеоперационный период

В послеоперационном периоде животных содержали в условиях вивария в индивидуальных клетках с сетчатым дном при стандартном режиме кормления в соответствии с ГОСТ 33216-2014. Первые сутки кролики получали кислородотерапию с объемным потоком 3 литра в минуту через магистраль, проведенную в клетку. Осуществляли ежедневное наблюдение за состоянием операционных ран и общим статусом. В течение первых пяти суток всем животным проводили медикаментозную терапию, включающую кетопрофен (3 мг/кг, в/м), цефтриаксон (20 мг/кг, в/м) и надропарин кальция (100 анти-Ха МЕ/кг, п/к).

В конце периода наблюдения всем животным выполняли ультразвуковое исследование грудной аорты в зоне имплантации с использованием ультразвукового сканера экспертного класса (Philips CX50, Нидерланды). В ходе исследования оценивали следующие параметры: проходимость зоны имплантации с оценкой наличия стенозов, деформаций или пристеночных образований (тромботические наложения); наличие турбулентности потока (появление мозаичного паттерна расценивали как признак стеноза или неровности поверхности имплантата); пиковую систолическую скорость, измеряемую проксимальнее зоны имплантации, непосредственно в зоне фиксации имплантата и дистальнее (повышение пиковой систолической скорости более чем в 2 раза по сравнению с проксимальным отделом расценивали как гемодинамически значимый стеноз); конечно-диастолическую скорость (снижение дистальнее зоны имплантации рассматривали как признак гемодинамически значимого сужения). Все измерения проводили не ме-

нее трех раз для каждого параметра с вычислением среднего значения. После завершения протокола ультразвукового исследования животных выводили из эксперимента передозировкой пропофола с последующим забором участка грудной аорты с имплантированным образцом для последующего гистологического анализа.

#### Результаты

В ходе выполнения эксперимента на 11 животных была зарегистрирована интраоперационная гибель одного кролика (№ 5). Трудности при выполнении ретроградной интубации (отклонение проводника в носоглотку) вызвали стремительное снижение сатурации, и, несмотря на экстренную трахеостомию, скорректировать гиповентиляцию не удалось. Ретроспективный анализ показал, что причиной неэффективности вентиляции явилась утечка дыхательного объема между трубкой и стенкой трахеи вследствие отсутствия надувной манжеты. На основании этого были внедрены следующие усовершенствования анестезиологического протокола: укладка животного на горизонтальную поверхность с валиком под лопатками для умеренного разгибания шейного отдела позвоночника (выпрямление оси «ротоглотка – трахея»), параллельная ларингоскопия для визуального контроля выведения проводника, а также обязательное применение интубационных трубок с герметизирующей манжетой. Результатом этих модификаций стало полное устранение случаев неправильного хода проводника и утечки дыхательного объема в последующих операциях. Остальные десять хирургических процедур были технически успешно завершены без интраоперационных осложнений (рис. 2).

Продолжительность окклюзии грудной аорты составила 6,33 [5,75;7,88] минут, что в большинстве случаев позволило минимизировать риск ишемического повреждения спинного мозга. Тем не менее, у одного животного (эксперимент № 2) в раннем послеоперационном периоде развилась стойкая спастическая параплегия. В ответ на это в протокол

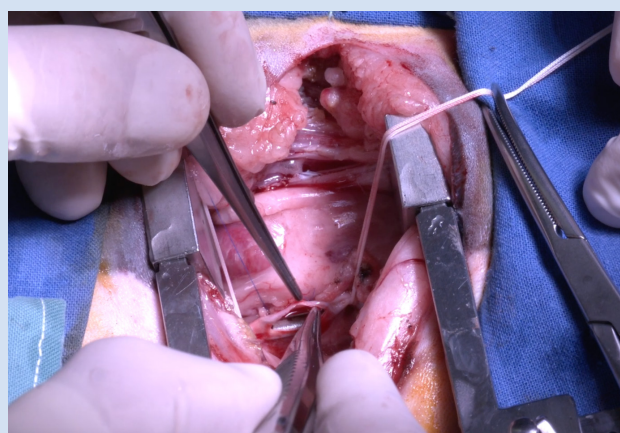


Рисунок 2. Общий вид операционной раны  
Figure 2. General view of the surgical wound

были внесены следующие модификации: отказ от согревания животных до завершения основного этапа операции, внедрение ступенчатого ИПК, сокращение времени окклюзии аорты. Результатом этих изменений стало полное отсутствие неврологических осложнений в последующих экспериментах.

Гемодинамический мониторинг на протяжении вмешательства демонстрировал стабильность основных параметров, однако в ответ на окклюзию аорты отмечалась прогнозируемая проксимальная гипертензия с повышением систолического давления до 140 мм рт. ст., которая в течении 3–5 минут возвращалась к исходным значениям (табл. 1)

Критически важным этапом являлась реперфузия: при снятии турникетов наблюдалось резкое снижение артериального давления (до 50 мм рт. ст.). Для коррекции этого состояния выполнялась немедленная медикаментозная поддержка: болюсное введение фенилэфрина 0,0002% и увеличение объёма инфузионной терапии. В результате у всех животных постреперфузионная гипотензия была купирована в течение 1–2 минут, случаев острой сердечной недостаточности или отёка лёгких не отмечено.

В эксперименте № 4 животное погибло непосредственно после операции из-за выпадения интубационной трубки.

В раннем послеоперационном периоде два кролика (№ 1 и № 2) погибли от нарастающей дыхательной недостаточности в первые часы после операции. В связи с этим в протокол было внедрено усовершенствование послеоперационного ведения – выполнение межреберной блокады в области доступа 0,5% раствором новокаина, помещение животных в кислородную камеру с потоком  $O_2$  3 л/мин на пер-

вые 24 часа после экстубации. В результате случаев ранней послеоперационной гипоксемии и смерти по респираторным причинам не зарегистрировано.

В отдалённом периоде два животных (№ 11 и № 9) погибли на 7-е и 30-е сутки соответственно. При плановом осмотре их клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное, признаков инфекции, неврологического дефицита или дыхательных расстройств не было, однако у кролика № 9 наблюдалось снижение массы тела и кахексия на фоне отказа от пищи. Патологоанатомическое исследование не выявило макроскопических видимых причин смерти (кровотечение, тромбоэмболия, перитонит). Эти случаи классифицированы как гибель по неустановленной причине.

У всех животных, завершивших 90-суточный эксперимент ( $n = 5$ ), несмотря на общую летальность 55% (6 из 11), обусловленную преимущественно анестезиологическими и респираторными причинами на неоптимизированных этапах, сохранялась полная проходимость зоны имплантации. При ультразвуковом исследовании имплант визуализировался как гиперэхогенная структура без смещения или деформации, просвет аорты был равномерно расширен, участков стенозирования не выявлено. Цветовое доплеровское картирование демонстрировало ламинарный поток без турбулентности. Линейная систолическая скорость кровотока в зоне имплантации составила 1,4 [1,1;1,6] м/с, что не отличалось от проксимального отдела (1,4 [1,1;1,6] м/с), отношение пиковых скоростей равнялось 1, что соответствует отсутствию стеноза. Признаков тромботической окклюзии или пристеночного тромбообразования не зарегистрировано (табл. 2).

**Таблица 1.** Показатели жизнедеятельности в эксперименте № 3  
**Table 1.** Experiment № 3, vital signs

Параметры / Parameters	Период эксперимента / Experimental period			
	Индукция анестезии / Induction of anesthesia	Окклюзия аорты / Aortic occlusion	Реперфузия / Reperfusion	Пробуждение / Awakening
иАДср., мм рт. ст. / IBP, mmHg	70	100	50	80
ЧСС, уд/мин. / Heart rate, bpm	160	120	210	170
SpO <sub>2</sub> , %	100	100	100	100
T в носоглотке, C / T in the nasopharynx, C	38,0	37,2	36,8	37,7

**Примечание:** иАДср – инвазивное среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; T – температура.

**Note:** IBP – invasive blood pressure; HR – heart rate; SpO<sub>2</sub> – blood oxygen saturation; T – temperature.

**Таблица 2.** Результаты ультразвукового исследования  
**Table 2.** Results of ultrasound examination

	Диаметр аорты / Aortic diameter (M-mode)		PCC / VWE	ЛСК / LBV
	Систола / Systole	Диастола / Diastole		
Проксимально / Proximally	4,9 [3,4;5,6] мм	3,6 [2,4;3,6] мм	0,36 [0,33;0,57]	1,4 [1,1;1,6] м/с
На уровне импланта At the implant level	4,7 [3,8;5,5] мм	3,4 [3,0;3,7] мм	0,27 [0,26;0,31]	1,4 [1,1;1,6] м/с
Дистально / Distally	4,6 [3,8;5,5] мм	3,5 [2,8;3,5] мм	0,32 [0,29;0,35]	1,4 [1,1;1,6] м/с

**Примечание:** данные представлены как Me [Q1;Q3]; ЛСК – линейная скорость кровотока; PCC – растяжимость сосудистой стенки.

**Note:** data are presented as Me [Q1;Q3]; LBV – linear blood flow velocity; VWE – vascular wall extensibility.

Во всех случаях после планового выведения из эксперимента при макроскопическом исследовании зоны имплантации не было обнаружено признаков инфекции, формирования аневризм, грубых деформаций стенки аорты или миграции имплантата. Последний находился в ортотопической позиции, плотно прилегал к сосудистой стенке. Просвет аорты в области вмешательства был проходим, а поверхность имплантата, обращенная в просвет, была покрыта тонким, полупрозрачным слоем неointимы без визуальных признаков тромбообразования или стеноза (рис. 3).

### Обсуждение

Проведение экспериментов на мелких лабораторных животных, в частности на кроликах, требует комплексного подхода, включающего не только соблюдение стандартизированных условий содержания, но и разработку видоспецифичных протоколов анестезиологического пособия и послеоперационного ведения, что в совокупности позволяет минимизировать осложнения и незапланированные потери [15, 16]. В ходе настоящего исследования были выявлены критически важные аспекты организации хронических экспериментов на модели кролика, анализ которых имеет существенное значение для оптимизации дальнейших доклинических испытаний.

Одним из ключевых факторов успешного исхода эксперимента является минимизация глубины и продолжительности наркотического воздействия для обеспечения скорейшего пробуждения животного после завершения основного этапа хирургического вмешательства, что критически важно для профилактики респираторных осложнений [17]. Вместе с тем обязательным условием является использование адекватного мультимодального обезболивания на всех этапах проведения эксперимента с применением как парентеральных препаратов, так

и методов местной и проводниковой анестезии, поскольку некупированная боль сама по себе является фактором, провоцирующим тахипноэ, гиповентиляцию и послеоперационный стресс [18].

Особого внимания заслуживает этап обеспечения проходимости дыхательных путей. Анатомия кроликов (выраженные резцы, длинная узкая ротоглотка, узкое гортанное отверстие, склонность к ларингоспазму) делает интубацию трахеи технически сложной процедурой, требующей специальных навыков, а физиологические особенности (высокий уровень метаболизма, малый функциональный остаточный объем легких) предрасполагают к быстрой десатурации и развитию гипоксии на фоне наркоза и торакотомии [19, 20]. В литературе описано множество методик интубации кроликов: прямая ларингоскопия, видеоассистированная интубация, использование ларингеальных масок, слепая интубация, а также выполнение трахеостомии [21–25]. Выбор конкретной методики должен определяться опытом исследовательской команды и доступным техническим оснащением. Основываясь на собственном опыте, мы рекомендуем использование методики ретроградной интубации, поскольку, по нашему мнению, она является легко воспроизводимой и не требует наличия дорогостоящего специализированного оборудования или длительно формируемого навыка прямой ларингоскопии. При ее проведении принципиально важным является обеспечение адекватной глубины анестезии. В процессе выполнения ретроградной интубации была выявлена техническая трудность, заключающаяся в отклонении проводника в носоглотку вместо его выведения через ротовую полость, что затрудняло завершение процедуры интубации. Для предотвращения отклонения проводника следует укладывать животное на горизонтальную поверхность с валиком, расположенным под лопатками, что позволяет достичь умеренного разгибания шейного отдела позвоночника. Такое положение обеспечивает выпрямление анатомической оси «ротоглотка – трахея» и их приведение в одну плоскость. Параллельно необходимо использовать ларингоскоп для визуализации ротоглотки с целью своевременного улавливания кончика проводника зажимом и его выведение наружу. Также важно подчеркнуть абсолютную необходимость применения трубок с манжетой и визуализацию экскурсии грудной клетки для обеспечения контролируемой вентиляции у кроликов, особенно в условиях торакотомии, где требуется поддержание положительного давления в конце выдоха [26].

Не менее серьезную угрозу, чем респираторные осложнения, представлял риск ишемического повреждения внутренних органов во время окклюзии аорты. Для предотвращения этого осложнения мы обратились к методике ИПК, которая рассматрива-



**Рисунок 3.** Макроскопический препарат аорты с имплантированным образцом

**Figure 3.** Macroscopic view of the aorta with an implanted sample

ется как универсальный защитный феномен, применимый к различным тканям, включая спинной мозг и скелетную мускулатуру [27, 28]. ИПК представляет собой эндогенный адаптивный механизм, реализуемый посредством кратковременных циклов ишемии-реперфузии, предшествующих продолжительной ишемической нагрузке, что позволяет значительно повысить толерантность тканей к последующей гипоксии. Молекулярные механизмы данного феномена включают активацию протеинкиназы С, АТФ-чувствительных калиевых каналов митохондрий и модуляцию активности факторов транскрипции, что в совокупности ограничивает развитие оксидативного стресса и апоптоза при последующей реперфузии [29]. В контексте настоящего исследования применение протокола ИПК было продиктовано развитием стойкой спастической парализации у кролика в эксперименте № 2. Анализ возможных причин этого осложнения позволил выделить несколько факторов: повышенная температура тела кролика на момент окклюзии аорты (39 °С) вследствие использования подогреваемого операционного матраса и инфузии теплых кристаллоидных растворов, а также увеличенное время окклюзии (7,5 минут) по сравнению с последующими экспериментами. Включение в хирургический протокол ступенчатого режима прекодиционирования (с прогрессивным увеличением времени окклюзии от 15 до 45 секунд) преследовало цель создания функционального резерва и адаптации спинальных нейронов к предстоящей ишемической нагрузке, что согласуется с рекомендациями ряда авторов о предпочтительности градуированных протоколов ИПК перед фиксированными циклами [30].

В настоящем исследовании у всех животных после пережатия аорты регистрировалась прогнозируемая проксимальная гипертензия с повышением систолического давления до 140 мм рт. ст. Данный феномен обусловлен резким возрастанием постнагрузки на левый желудочек, активацией барорецепторного рефлекса и выбросом катехоламинов в ответ на ишемию дистальных отделов [31]. Следует подчеркнуть, что данная реакция, хотя и является физиологически ожидаемой, требует тщательного мониторинга, так как чрезмерная гипертензия может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких или нарушению мозгового кровообращения [32]. В нашей работе коррекция гипертензии в период окклюзии не требовалась, однако критически важным этапом являлось управление гемодинамикой в момент снятия турникетов с аорты (реперфузии). Несмотря на постепенное ослабление турникетов, этот этап сопровождался резким снижением артериального давления вследствие перераспределения кровотока в дилатированное сосудистое русло ишемизированных тканей и попадания в системный кровоток вазоактивных

метаболитов и медиаторов воспаления [33]. Данное состояние требовало немедленной коррекции с помощью болюсного введения вазопрессоров (фенилэфрин 0,0002%) и увеличения объема инфузионной терапии.

Важным компонентом послеоперационного ведения в настоящем исследовании являлось применение кислородотерапии в течение первых 24 часов после операции (поток O<sub>2</sub> 3 л/мин в специализированной камере). Данный подход был продиктован необходимостью минимизации респираторных осложнений, которые, как показали результаты работы, стали одной из причин послеоперационной летальности. Физиологическое обоснование кислородотерапии у кроликов базируется на их видовых особенностях: высокий уровень метаболизма, малый функциональный остаточный объем легких и предрасположенность к гиповентиляции после торакотомии создают высокий риск развития гипоксемии в послеоперационном периоде [34]. Дополнительным фактором является склонность кроликов к формированию ателектазов на фоне угнетения дыхательного центра остаточными эффектами анестетиков и послеоперационной боли, что усугубляет вентиляционно-перфузионные нарушения [35]. Данные литературы подтверждают, что обогащение вдыхаемой смеси кислородом в первые часы после торакальных вмешательств способствует поддержанию адекватной оксигенации тканей, снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру и создает условия для более быстрого восстановления спонтанного дыхания [36, 37]. Ряд авторов указывает на то, что применение кислородных камер у мелких лабораторных животных после обширных хирургических вмешательств достоверно снижает частоту респираторных осложнений и улучшает показатели выживаемости [38]. В контексте настоящего исследования применение кислородотерапии следует рассматривать как обязательный, но недостаточный компонент респираторной поддержки. Высокая летальность, обусловленная дыхательными нарушениями, указывает на необходимость пристального мониторинга в раннем послеоперационном периоде включая капнографию, пульсоксиметрию и регулярную оценку газового состава крови [26].

Отсутствие тромбообразования как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде (90 суток) свидетельствует об эффективности предложенной схемы антикоагулянтной терапии. Применение надропарина кальция в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг подкожно в течение первых пяти суток позволило обеспечить адекватный уровень антикоагуляции в критический период формирования первичного тромботического слоя. Важно подчеркнуть, что предложенная схема антикоагулянтной терапии не привела к развитию геморрагических

осложнений в зоне операции и внутренних органах что позволяет считать выбранный режим антикоагуляции безопасным для данной экспериментальной модели.

### Заключение

Модификации, внедрённые в методику, доказали свою эффективность для проведения хронических доклинических испытаний материалов, имплантируемых в артериальное русло, на модели кролика. Такие усовершенствования, как модифицированная техника ретроградной интубации, внедрение ступенчатого ИПК и применение кислородотерапии в первые 24 часа после операции, позволили значимо снизить частоту осложнений у выбранной модели. Выявленные критические точки определяют направления дальнейшей оптимизации протокола.

### Информация об авторах

*Смирнов Ярослав Максимович*, стажер исследователь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; студент лечебного факультета Института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

*Жульков Максим Олегович*, кандидат медицинских наук научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

*Мишенин Владислав Анатольевич*, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

*Лиманский Алексей Дмитриевич*, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4641-632X

*Зверев Иван Владимирович*, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-9389-6451

### Конфликт интересов

Я.М. Смирнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.О. Жульков заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Мишенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Лиманский заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Зверев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.О. Турсунов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Кшановская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Сирота заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

«Исследование выполнено в рамках проекта № 25-15-20002 (соглашение № 25-15-20002 от 21.05.2025 с Российским научным фондом и соглашение № 30-2025-000854 от 21.04.2025 с Министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

### Author Information Form

*Smirnov Yaroslav M.*, Research Intern in the Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Student of the Medical Faculty of the Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

*Zhulkov Maxim O.*, PhD, MD, Researcher at the Research Department of Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Cardiovascular Surgeon of the Department of Surgery of the Aorta and Coronary Arteries, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

*Mishenin Vladislav A.*, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

*Limanskiy Aleksei D.*, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4641-632X

*Zverev Ivan V.*, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-9389-6451

*Турсунов Олимджон Одилджонович*, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-9948-2757

*Кишановская Марина Сергеевна*, врач ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

*Сирота Дмитрий Андреевич*, доктор медицинских наук заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета дополнительного и постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

*Tursunov Olimdzhon O.*, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-9948-2757

*Kshanovskaia Marina S.*, Ultrasound specialist, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Sirota Dmitry A.*, PhD, MD, Head of the Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty Of Advanced Training And Professional Retraining, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

#### Вклад авторов в статью

*СЯМ* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЖМО* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*МВА* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЛАД* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЗИВ* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ТОО* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КМС* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*СДА* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*SYAM* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZMO* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*MVA* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*LAD* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZIV* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*TOO* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KMS* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SDA* – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pound P., Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):304. doi:10.1186/s12967-018-1678-1
2. van Doorn E., et al. Preclinical models of cardiac disease: a comprehensive overview for clinical scientists. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2024;15(2):232-249. doi:10.1007/s13239-023-00707-w
3. Swindle M.M., Makin A., Herron A.J., Clubb F.J., Frazier K.S. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Veterinary Pathology*. 2012;49(2):344-356. doi:10.1177/0300985811402846
4. Perkins L. Animal models of vascular stenting. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2017;24:31-36. doi:10.1016/j.ddmod.2018.06.001
5. Narayanaswamy M., Wright K.C., Kandarpa K. Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2000;11(1):5-17. doi:10.1016/s1051-0443(07)61271-8
6. Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J., et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus or paclitaxel eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270-278. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937
7. Schleimer K., et al. Sheep models for evaluation of novel patch and prosthesis material in vascular surgery: tips and tricks to avoid possible pitfalls. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2018;60(1):42. doi:10.1186/s13028-018-0397-1
8. Lerman L.O., Chade A.R., Sica V., Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;146(3):160-173. doi:10.1016/j.lab.2005.05.005
9. Hansen S., et al. Preclinical research models for evaluating the biocompatibility of bioresorbable metallic cardiovascular stents: a comparative review. *Bioactive Materials*. 2025;54:871-885. doi:10.1016/j.bioactmat.2025.09.004
10. Чаулин А. М. и др. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах. *Морфологические ведомости*. 2020;28(4):78-87. doi:10.20340/mv-mn.2020.28(4):461
11. Хохлов К. А. и др. Стентирование брюшной аорты у кроликов. *Российские биомедицинские исследования*. 2023.8(2):33-38. doi:10.56871/RBR.2023.33.96.005
12. Lee J.M., Lee J., Jeong H., et al. Development of a rabbit model for a preclinical comparison of coronary stent types in vivo. *Korean Circulation Journal*. 2013;43(11):713-722. doi:10.4070/kcj.2013.43.11.713
13. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;146:104-119. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.09.009
14. Разина А. В., Фролова А. И., Сергеев М. А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2010;1(5):32-35.
15. Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia*. Academic Press; 2015.
16. Lester P.A., Martin T.L., Myers D.D. Anesthesia and analgesia in rabbits. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press; 2023. 357-391 p.
17. Dyson M., et al. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press; 2023.
18. Flecknell P. Analgesics in small mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*. 2018;21(1):83-103. doi:10.1016/j.cvex.2017.08.003
19. Lee L.Y., et al. Capnography guided endotracheal intubation as an alternative to existing intubation methods in rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58(2):240-245. doi:10.30802/AALAS-JAALAS-17-000150
20. Reabel S.N., et al. Comparison of blind and endoscopic guided orotracheal intubation on laryngeal and tracheal damage in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2022;49(4):398-406. doi:10.1016/j.vaa.2022.04.003
21. Johnson D.H. Endoscopic intubation of exotic companion mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*. 2010;13(2):273-289. doi:10.1016/j.cvex.2010.01.010
22. Saldanha A., et al. Comparison of blind intubation and a smartphone based endoscope assisted intubation in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2020;47(6):826-834. doi:10.1016/j.vaa.2020.07.037
23. Engbers S., et al. Comparison of a supraglottic airway device (v gel®) with blind orotracheal intubation in rabbits. *Frontiers in Veterinary Science*. 2017;4:49. doi:10.3389/fvets.2017.00049
24. Thompson K.L., Meier T.R., Scholz J.A. Endotracheal intubation of rabbits using a polypropylene guide catheter. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)*. 2017;(129):56369. doi:10.3791/56369
25. Подоксенов Ю. К. и др. Способ ретроградной интубации трахеи у кролика для проведения искусственной вентиляции легких в эксперименте. 2017.
26. Pieper E.G., et al. A review of perioperative mortality in pet rabbits in Australia. *Australian Veterinary Journal*. 2025;103(1-2):3-12. doi:10.1111/avj.13391
27. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. doi:10.1161/01.cir.74.5.1124
28. Toumpoulis I.K., Anagnostopoulos C.E. The impact of early ischemic preconditioning on spinal cord injury. *Cardiovascular Surgery*. 2003;11(5):429-430. doi:10.1177/096721090301100518
29. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(11):619-629. doi:10.1038/nrcardio.2011.85
30. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):398-412. doi:10.1016/S1474-4422(09)70054-7
31. Zammert M., Gelman S. The pathophysiology of aortic cross clamping. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2016;30(3):257-269. doi:10.1016/j.bpa.2016.07.006
32. Martelli E., Cho J.S. Merits of and technical tips for supra mesenteric aortic cross clamping. *Vascular Specialist International*. 2019;35(2):55. doi:10.5758/vsi.2019.35.2.55
33. Yeung K., et al. Organ protection during aortic cross clamping. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2016;30(3):305-315. doi:10.1016/j.bpa.2016.07.005
34. Raillard M., et al. Anaesthetic and perioperative management of 14 male New Zealand white rabbits for calvarial bone surgery. *Animals*. 2019;9(11):896. doi:10.3390/ani9110896
35. Simoes J., Monteiro J.M. *Veterinary Care of Farm Rabbits: A Complete Practice Guide to Rabbit Medicine and Production*. Springer Nature; 2024.
36. Fogagnolo A., et al. Impact of early high flow nasal oxygen on diaphragmatic function and pulmonary complications after thoracic surgery: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2025;106:111945. doi:10.1016/j.jclinane.2025.111945
37. Liu J., et al. The impact of spontaneous ventilation on non operative lung injury in thoracic surgery: a randomized controlled rabbit model study. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2017;52(6):1083-1089. doi:10.1093/ejcts/ezx187
38. Few B., Dugdale A. Extended oxygen supplementation after thoracotomy in rats may improve welfare. *Laboratory Animals*. 2025;59(2):283-289. doi:10.1177/00236772241273061

## REFERENCES

1. Pound P., Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):304. doi:10.1186/s12967-018-1678-1
2. van Doorn E., et al. Preclinical models of cardiac disease: a comprehensive overview for clinical scientists. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2024;15(2):232-249. doi:10.1007/s13239-023-00707-w
3. Swindle M.M., Makin A., Herron A.J., Clubb F.J., Frazier K.S. Swine as models in biomedical research and

- toxicology testing. *Veterinary Pathology*. 2012;49(2):344-356. doi:10.1177/0300985811402846
4. Perkins L. Animal models of vascular stenting. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2017;24:31-36. doi:10.1016/j.ddmod.2018.06.001
  5. Narayanaswamy M., Wright K.C., Kandarpa K. Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2000;11(1):5-17. doi:10.1016/s1051-0443(07)61271-8
  6. Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J., et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus or paclitaxel eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270-278. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937
  7. Schleimer K., et al. Sheep models for evaluation of novel patch and prosthesis material in vascular surgery: tips and tricks to avoid possible pitfalls. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2018;60(1):42. doi:10.1186/s13028-018-0397-1
  8. Lerman L.O., Chade A.R., Sica V., Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;146(3):160-173. doi:10.1016/j.lab.2005.05.005
  9. Hansen S., et al. Preclinical research models for evaluating the biocompatibility of bioresorbable metallic cardiovascular stents: a comparative review. *Bioactive Materials*. 2025;54:871-885. doi:10.1016/j.bioactmat.2025.09.004
  10. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Suvorova G.N., Duplyakov D.V. Experimental model of atherosclerosis on rabbits. *Morphological newsletter*. 2020;28(4):78-87. (In Russ.) doi:10.20340/mv-mn.2020.28(4):461
  11. Hohlov K.A., Kozlov K.L., Lebedenko E.O., Polyakova V.O., Belevitin A.B. Stenting of the abdominal aorta in rabbits. *Russian biomedical research*. 2023;8(2):33-38. (In Russ.) doi:10.56871/RBR.2023.33.96.005
  12. Lee J.M., Lee J., Jeong H., et al. Development of a rabbit model for a preclinical comparison of coronary stent types in vivo. *Korean Circulation Journal*. 2013;43(11):713-722. doi:10.4070/kcj.2013.43.11.713
  13. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;146:104-119. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.09.009
  14. Razina A. V., Frolova A. I., Sergeev M. A. The optimization of general anesthetic techniques in rabbits. *Actual Questions of Veterinary Biology*. 2010;1(5):32-35. (In Russ.)
  15. Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia*. Academic Press; 2015.
  16. Lester P.A., Martin T.L., Myers D.D. Anesthesia and analgesia in rabbits. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press; 2023. 357-391 p.
  17. Dyson M., et al. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press; 2023.
  18. Flecknell P. Analgesics in small mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*. 2018;21(1):83-103. doi:10.1016/j.cvex.2017.08.003
  19. Lee L.Y., et al. Capnography guided endotracheal intubation as an alternative to existing intubation methods in rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58(2):240-245. doi:10.30802/AALAS-JAALAS-17-000150
  20. Reabel S.N., et al. Comparison of blind and endoscopic guided orotracheal intubation on laryngeal and tracheal damage in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2022;49(4):398-406. doi:10.1016/j.vaa.2022.04.003
  21. Johnson D.H. Endoscopic intubation of exotic companion mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*. 2010;13(2):273-289. doi:10.1016/j.cvex.2010.01.010
  22. Saldanha A., et al. Comparison of blind intubation and a smartphone based endoscope assisted intubation in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2020;47(6):826-834. doi:10.1016/j.vaa.2020.07.037
  23. Engbers S., et al. Comparison of a supraglottic airway device (v gel®) with blind orotracheal intubation in rabbits. *Frontiers in Veterinary Science*. 2017;4:49. doi:10.3389/fvets.2017.00049
  24. Thompson K.L., Meier T.R., Scholz J.A. Endotracheal intubation of rabbits using a polypropylene guide catheter. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)*. 2017;(129):56369. doi:10.3791/56369
  25. Podoksenov Yu.K., Mandel I.A., Kamenshchikov N.O., Svirko Yu.S. Method for retrograde intubation of trachea in rabbit for carrying out artificial lung ventilation in experiment. *Russian patent RU2611955*. 2017.
  26. Pieper E.G., et al. A review of perioperative mortality in pet rabbits in Australia. *Australian Veterinary Journal*. 2025;103(1-2):3-12. doi:10.1111/avj.13391
  27. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. doi:10.1161/01.cir.74.5.1124
  28. Toumpoulis I.K., Anagnostopoulos C.E. The impact of early ischemic preconditioning on spinal cord injury. *Cardiovascular Surgery*. 2003;11(5):429-430. doi:10.1177/096721090301100518
  29. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(11):619-629. doi:10.1038/nrcardio.2011.85
  30. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):398-412. doi:10.1016/S1474-4422(09)70054-7
  31. Zammert M., Gelman S. The pathophysiology of aortic cross clamping. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2016;30(3):257-269. doi:10.1016/j.bpa.2016.07.006
  32. Martelli E., Cho J.S. Merits of and technical tips for supra mesenteric aortic cross clamping. *Vascular Specialist International*. 2019;35(2):55. doi:10.5758/vsi.2019.35.2.55
  33. Yeung K., et al. Organ protection during aortic cross clamping. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2016;30(3):305-315. doi:10.1016/j.bpa.2016.07.005
  34. Raillard M., et al. Anaesthetic and perioperative management of 14 male New Zealand white rabbits for calvarial bone surgery. *Animals*. 2019;9(11):896. doi:10.3390/ani9110896
  35. Simoes J., Monteiro J.M. *Veterinary Care of Farm Rabbits: A Complete Practice Guide to Rabbit Medicine and Production*. Springer Nature; 2024.
  36. Fogagnolo A., et al. Impact of early high flow nasal oxygen on diaphragmatic function and pulmonary complications after thoracic surgery: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2025;106:111945. doi:10.1016/j.jclinane.2025.111945
  37. Liu J., et al. The impact of spontaneous ventilation on non operative lung injury in thoracic surgery: a randomized controlled rabbit model study. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2017;52(6):1083-1089. doi:10.1093/ejcts/ezx187
  38. Few B., Dugdale A. Extended oxygen supplementation after thoracotomy in rats may improve welfare. *Laboratory Animals*. 2025;59(2):283-289. doi:10.1177/00236772241273061

**Для цитирования:** Смирнов Я.М., Жульков М.О., Мишенин В.А., Лиманский А.Д., Зверев И.В., Турсунов О.О., Кишановская М.С., Сирота Д.А. Кролик как модель для тестирования материалов, имплантируемых в артериальное русло. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(3): 52-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-3-52-63

**To cite:** Smirnov Ya.M., Zhulkov M.O., Mishenin V.A., Limanskiy A.D., Zverev I.V., Tursunov O.O., Kshanovskaya M.S., Sirota D.A. The rabbit as a model for testing materials implanted into the arterial bed. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(3): 52-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-3-52-63