



Безопасность парапульмонального применения ксенона в эксперименте

В.В. Хиновкер^{1,2*}, О.Ф. Веселова², В.А. Корячкин³, Е.В. Хиновкер², А.А. Газенкампф⁴

¹ Федеральное научное учреждение «Сибирский научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

*В.В. Хиновкер, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1, vhinov@hotmail.com

Поступила в редакцию 6 июня 2022 г. Исправлена 4 июля 2022 г. Принята к печати 6 августа 2022 г.

Резюме

Болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью, значение которой неуклонно возрастает в структуре общей заболеваемости. Для обеспечения качественного лечения пациентов с хроническим болевым синдромом и оптимизации стоимости необходимо исследование уже существующих и внедрение новых препаратов и методик. На основании теоретических данных о применении инертных газов в медицине была выдвинута гипотеза о том, что препарат ксенон может оказывать выраженный анальгетический эффект при подкожном введении.

Данное исследование направлено на подтверждение безопасности применения ксенона при парапульмональном введении крысам.

Ключевые слова: болевой синдром, лечение боли, подкожное введение ксенона, парапульмональное введение ксенона, ксенон, безопасность ксенона

Цитировать: Хиновкер В.В., Веселова О.Ф., Корячкин В.А., Хиновкер Е.В., Газенкампф А.А. Безопасность парапульмонального применения ксенона в эксперименте. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):52–57. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-52-57>

Safety of parapulmonal application of xenon in the experiment

Vladimir V. Khinovker^{1,2*}, Olga F. Veselova², Viktor A. Koryachkin³, Ekaterina V. Khinovker², Andrey A. Gazenkampf⁴

¹ Federal Siberian Research Clinical Centre of the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

*Vladimir V. Khinovker, Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partisan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, vhinov@hotmail.com

Received: June 6, 2022. Received in revised form: July 4, 2022. Accepted: August 6, 2022.

Abstract

Pain syndrome is the most common reason for patients to seek medical care, the importance of which is steadily increasing in the structure of the total incidence. To optimize costs and ensure high-quality treatment of patients with chronic pain syndrome it is necessary to study existing drugs and methods and introduce new ones. Based on theoretical data on the use of inert gases in medicine, a hypothesis was put forward that xenon could have a pronounced analgesic effect when administered subcutaneously.

This study is aimed at confirming the safety of xenon in parapulmonary administration to rats.

Keywords: pain syndrome, pain treatment, subcutaneous xenon administration, parapulmonary xenon administration, xenon, xenon safety

Cite this article as: Khinovker V.V., Veselova O.F., Koryachkin V.A., Khinovker E.V., Gazenkampf A.A. Safety of parapulmonal application of xenon in the experiment. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):52–57. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-52-57>



Введение

Болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью, значение которой неуклонно возрастает в структуре общей заболеваемости [1, 2]. Связано это как с многофакторностью причин развития болевого синдрома, так и, возможно, длительным и постепенным развитием хронизации процесса. При этом пациенты, страдающие хроническим болевым синдромом, могут длительное время не обращаться за медицинской помощью, поскольку не испытывают жизнеугрожающих нарушений деятельности организма. При этом значительное снижение качества жизни таких пациентов придает вопросам лечения боли высокую социальную значимость [3, 4, 5].

От боли с невропатический компонентом, по различным данным, страдает от 3 до 17% от общей популяции [6, 7], что статистически близко к таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца или сахарный диабет. Однако, в отличие от подобных общепризнанных заболеваний, ведение пациентов с хронической болью связано с проблемой нехватки финансирования и ограниченностью исследовательской базы [8, 9].

Несмотря на широкий спектр методов анальгезии и фармакологических препаратов для лечения болевого синдрома разного действия и стоимости, уровень их доказанной эффективности невысок, часто коэффициент эффективности не превышает 0,4 (т. е. любой из препаратов помогает не более, чем каждому третьему пациенту) [10].

Для обеспечения качественного лечения больных хроническим болевым синдромом и оптимизации стоимости необходимо исследование уже существующих и внедрение новых препаратов и методик.

На основании теоретических данных о применении инертных газов в медицине была выдвинута гипотеза о том, что препарат ксенон (средство для ингаляционного наркоза и ингаляционного лечения боли) может оказывать выраженный анальгетический эффект при подкожном введении по аналогии с существующими методами введения циклопропана и закиси азота [11].

Перспектива эффективности применения данного препарата обусловлена его физико-химическими и биологическими свойствами, такими как гипоаллергенность, большая степень наркотической, анальгетической и миорелаксирующей активности, чем у закиси азота, а также доказанной эффективностью ингаляторного лечения ряда болевых синдромов [12]. Кроме того, ксенон может выступать препаратом выбора для коморбидных пациентов, так как характеризуется минимальным влиянием на системную легочную гемодинамику, не снижает сократимость миокарда, практически не изменяет параметров системной гемодинамики у пациентов с серьезной кардиальной

патологией, а также имеются данные о его нейропротекторном и кардиопротекторном эффектах. Ксенон не подвергается метаболизму в печени и почках, не имеет тератогенного эффекта и не вызывает злокачественной гипертермии. Следует помнить, со стороны органов дыхания при применении ксенона наблюдается увеличение легочного сопротивления, что заставляет использовать его с осторожностью у пациентов с ожирением и недоношенных детей. Также отрицательной стороной использования препарата является его высокая стоимость. В связи с современными тенденциями необходимо также отметить отсутствие отрицательного экологического эффекта ксенона на озоновый слой стратосферы [13].

Гипотеза эффективности препарата ксенон выдвинута на основе аналогичных исследований И.П. Назарова по длительному подкожному введению циклопропана, доказавших его выраженное обезболивающее и седативное действие (без наркотического компонента) и отсутствие токсического влияния. Обезболивающий эффект развивался уже через несколько минут и удерживался в среднем 20 ч. Отличное и хорошее обезболивание наблюдалось у 88% больных, что обусловило возможность применения препарата в пред- и послеоперационном периодах, при шоках, ожогах, травмах, обморожениях, панкреатитах, стенокардии, инфаркте миокарда, обезболивании родов [14].

Применение и исследования циклопропана прекращены в связи с окончанием выпуска препарата в Российской Федерации. Подобные эксперименты проводились с использованием закиси азота, однако терапевтические эффекты оказались менее значимы. В случае подтверждения гипотезы и преодоления проблемы высокой стоимости препарат может позиционироваться как идеальный ингаляционный и парапульмональный анестетик.

Данное исследование направлено на подтверждение безопасности применения ксенона при парапульмональном введении крысам.

Цель работы

Исследовать локальную и системную безопасность парапульмонального введения ксенона в эксперименте на крысах.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на взрослых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 270–300 г, полученных из питомника ООО «Биотех» г. Москвы. Животные находились в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке, при свободном доступе к питьевой воде и корму, в режиме естественного освещения, на стандартном рационе для лабораторных животных по ГОСТу Р 5025892. Крысы содержались в соответствии с международными рекомендациями

Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в российских государственных стандартах (ГОСТ Р 51000.3–96 и 51000.4–96). В ходе работы с грызунами использовались общедоступные литературные источники [15].

Исследование одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Для проведения эксперимента крыс ($n = 18$) случайным образом делили на 3 группы:

- Группа 1 – крысы группы контроля ($n = 6$). Содержались в клетках вивария без дополнительных манипуляций с ними.

- Группа 2 – крысы группы контроля «воздух» ($n = 6$). Животным этой группы в течение 14 дней через день под кожу вводили воздух в объеме 5 мл.

- Группа 3 – крысы опытной группы ($n = 6$), которым в течение 14 дней через день вводили ксенон в объеме 5 мл.

Вес животных в обеих группах был сопоставим, разброс по исходной массе не превышал 5% (табл. 1).

На протяжении всего хода эксперимента ежедневно вели наблюдение за поведением животных, количеством потребляемой пищи и воды. Контроль веса проводили на 3, 7, 9- и 14-е сутки. Из эксперимента животных выводили с применением метода декапитации на 14-е сутки наблюдения после погружения грызунов в ингаляционный эфирный наркоз, забирали кровь на биохимический анализ, вскрывали по F. Roe, оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем, место введения воздуха и ксенона, забирали кусочки тканей (кожа с подкожной клетчаткой с места, где проводились инъекции, почки, печень, сердце, селезенка, поджелудочная железа, легкие) на гистологическое исследование с последующей фиксацией их в 10%-м нейтральном формалине (pH 7.4) и окраской гематоксилин-эозином.

Для оценки скорости всасывания ксенона применялась балльная система измерения сформировавшегося после инъекции воздуха или ксенона желвака:

- 0 баллов – интактное животное (рис. 1);
- 1 балл – небольшой желвак < 2,5 см в диаметре (рис. 2);
- 2 балла – желвак среднего объема от 2,5–5 см в диаметре (рис. 3);
- 3 балла – объемный желвак > 5 см в диаметре (рис. 4).



Рисунок 1. Интактное животное
Figure 1. An intact animal



Рисунок 2. Небольшой желвак < 2,5 см в диаметре
Figure 2. A small nodule < 2.5 cm in diameter



Рисунок 3. Желвак среднего объема от 2,5–5 см в диаметре
Figure 3. A medium-sized nodule 2.5–5 cm in diameter



Рисунок 4. Объемный желвак > 5 см в диаметре
Figure 4. A bulky nodule > 5 cm in diameter

Биохимический и клинический анализы крови проводились в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА Российской Федерации.

Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Excel. Вычислялось среднее значение, стандартное отклонение, двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок по формуле

$$t_e = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

где M_1 – среднее арифметическое первой выборки; M_2 – среднее арифметическое второй выборки; σ_1 – стандартное отклонение первой выборки; σ_2 – стандартное отклонение второй выборки; N_1 – объем первой выборки; N_2 – объем второй выборки. Доверительный интервал определялся относительно контрольной группы.

Полученные результаты

В ходе эксперимента выживаемость животных составила 100% в обеих группах. Ежедневное наблюдение не выявило различий в поведении животных, интенсивности и характере двигательной активности, тоне скелетных мышц, потреблении корма и воды в опытной и экспериментальной группах. Крысы вели себя спокойно, слабо реагировали на звуковые раздражения, а также на тактильные воздействия в месте введения воздуха или ксенона. Они охотно потребляли привычный корм и воду, двигательная активность их полностью сохранялась, они свободно перемещались по клетке. Крысы занимались аутогрумингом с обычной одинаковой между группами интенсивностью. Не выявлено изменений в состоянии шерстного покрова и слизистых глаз.

При введении воздуха и ксенона подкожно в дорзальную область грудной клетки местных воспалительных изменений не было ни у одного из грызунов. Волосной покров был сохранен в исходном виде, покраснений или отечности не обнаружено.

В результате эксперимента было выявлено, что скорость всасывания воздуха и ксенона при подкожном введении были идентичны. Введенный газ не успевал полностью всосаться за 48 ч (интервал между введениями). Таким образом, у некоторых животных желвак достигал 5–7 см в диаметре в середине эксперимента.

В то же время увеличение диаметра желвака повышало площадь всасывания газа, что приводило к увеличению скорости абсорбции.

Показатели динамики массы тела в контрольных и опытной группах оказались идентичны, что также указывает на безопасный эффект применения ксенона (табл. 1).

Показатели сыворотки крови были в пределах физиологической нормы, достоверных различий между контрольной и опытной группой не выявлено (табл. 2).

При вскрытии животных после их выведения из эксперимента провели макроскопическое исследование: внутренние органы в торакальной и абдоминальной полостях были обычными по цвету, консистенции и анатомо-топографическим параметрам в обеих группах. В месте введения ксенона видимых изменений в подкожной клетчатке нет, также как и в месте введения воздуха в контрольной группе. На коже в группах «контроль-воздух» и «ксенон» видны следы инъекций.



Рисунок 5. Размер желвака у крыс 2-й и 3-й группы
Figure 5. The size of the nodule in rats of groups 2 and 3

Таблица 1
Изменение массы тела крыс исходно и при введении воздуха и ксенона
Table 1
Body weight change in rats initially and after the injection of air and xenon

Период наблюдения, сут.	Масса животных, г			p
	Группа 1 (M ± σ)	Группа 2 (M ± σ)	Группа 3 (M ± σ)	
Исходная масса	285,2 ± 2,10	278,3 ± 2,8	276,5 ± 2,65	≥ 0,05
1	288,0 ± 2,15	281,2 ± 3,5	278,5 ± 3,08	≥ 0,05
3	291,2 ± 3,4	289,1 ± 2,34	283,3 ± 2,7	≥ 0,05
7	302,3 ± 2,6	303,1 ± 2,75	297,6 ± 1,94	≥ 0,05
9	304,8 ± 1,78	305,6 ± 3,42	305,0 ± 2,65	≥ 0,05
14	310,5 ± 3,4	308,8 ± 3,55	309,2 ± 3,2	≥ 0,05

Таблица 2

Средние показатели сыворотки крови в исследуемых группах

Table 2

Average values of blood serum in the studied groups

Показатель	Группа 1 (M ± σ)	Группа 2 (M ± σ)	Группа 3 (M ± σ)	p
Эритроциты *10 ¹² /л	7,21 ± 0,72	7,19 ± 0,37	7,28 ± 0,58	≥ 0,05
Гемоглобин (г/л)	120,33 ± 2,08	118,0 ± 3,1	116,67 ± 3,86	≥ 0,05
Лейкоциты *10 ⁹ /л	7,50 ± 0,46	7,35 ± 0,26	9,45 ± 1,74	≥ 0,05
Тромбоциты *10 ⁹ /л	510,22 ± 59,27	555,16 ± 78,83	530,28 ± 63,28	≥ 0,05
Общий белок, г/л	66,66 ± 4,86	63,97 ± 3,74	66,78 ± 3,9	≥ 0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,76 ± 0,25	4,50 ± 0,27	4,69 ± 0,21	≥ 0,05
Мочевина, ммоль/л	5,13 ± 0,6	6,30 ± 0,76	6,87 ± 0,35	≥ 0,05
Креатинин, мкмоль/л	41,67 ± 5,13	42,5 ± 3,27	46,67 ± 3,99	≥ 0,05
Билирубин, ммоль/л	0,8 ± 0,1	1,03 ± 0,41	0,76 ± 0,11	≥ 0,05

При гистологическом исследовании образцов тканей крыс из группы 3 значимых изменений не обнаружено.

Гистологическое описание образцов эпителия, взятого с места инъекции газа (рис. 6): «Многослойный плоский ороговевающий эпителий нормального гистологического строения с участками углублений вплоть до рыхлой соединительной ткани, со скудной кератинизацией (точки введения иглы с исследуемым веществом). Все прочие слои вплоть до мышечного нормального гистологического строения. Отмечается расширение части протоков сальных желез с пролиферацией их эпителия».

Паренхима печени (рис. 7): «дольково-балочное строение сохранено. Полнокровие централобулярных отделов. Единичные гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии. Отдельные центральные вены расширены, полнокровные. В портальных трактах скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация, полнокровие портальных вен».

Паренхима почки (рис. 8): интракортикальные и юкстамедуллярные клубочки нормальных размеров и форм, в большинстве из них среди мезангиальных клеток располагаются единичные эритроциты. Эпителий дистальных извитых канальцев

с незначительными дистрофическими изменениями. В пирамидах отмечаются собирательные трубочки и участки петли Генле нормального гистологического строения, без особенностей.

Таким образом, за время эксперимента не выявлено отрицательных эффектов парапульмонального введения ксенона как на структуру, так и на функцию внутренних органов животных.

Выводы

1. Скорость всасывания ксенона и воздуха в эксперименте была одинаковой. За промежуток времени между введениями (48 ч) полного рассасывания желвака не происходило, однако к 14-у дню происходила почти полная элиминация введенного подкожно газа.

2. В экспериментальной и обеих контрольных группах различий в поведении крыс за период наблюдения не выявлено.

3. Воспалительных изменений в месте введения ксенона, патологических изменений в гистологической картине эпителия кожи, паренхиме печени и почек, отклонений ряда показателей биохимии крови отмечено не было.

4. Во всех трех группах не было различий в скорости привеса у экспериментальных животных.

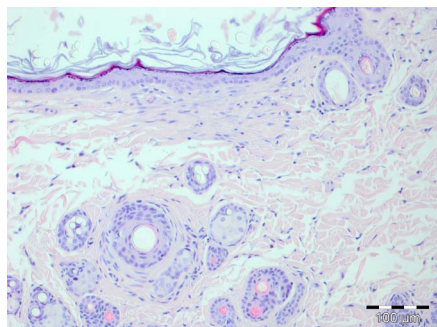


Рисунок 6. Эпителий, взятый с места инъекции газа у крысы группы 3
Figure 6. Epithelium taken from a gas injection site of a rat from group 3

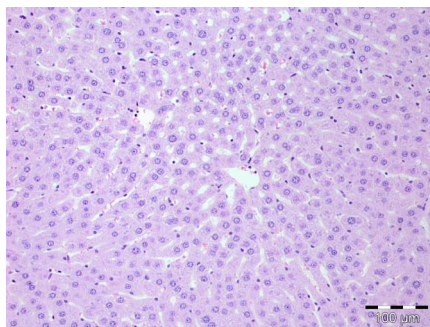


Рисунок 7. Печень крысы из группы 3
Figure 7. Liver of a rat from group 3

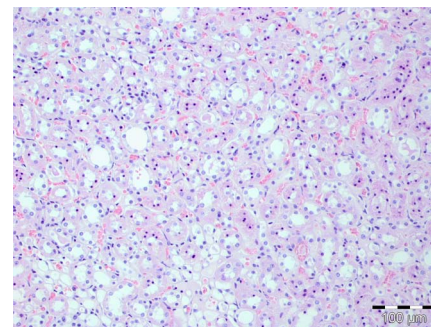


Рисунок 8. Паренхима почки крысы из группы 3
Figure 8. Kidney parenchyma of a rat from group 3

Литература/references

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):273–283. PMID: 31079836. PMCID: PMC6676152. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
2. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(4):317–325. PMID: 27885914. <https://doi.org/10.1080/03009742.2016.1218543>
3. Gobina I, Villberg J, Välimaa R. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: evidence from 42 countries and regions. *Eur J Pain.* 2019;23(2):316–326. PMID: 30098106. <https://doi.org/10.1002/ejp.1306>
4. Malon J, Shah P, Koh WY, et al. Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database. *BMC Public Health.* 2018;18(1):810. PMID: 29954350. PMCID: PMC6022454. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5673-5>
5. Maly A, Vallerand AH. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain. *Pain Manag Nurs.* 2018;19:14–22. PMID: 29422123. PMCID: PMC8895435. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.11.004>
6. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419838383. PMID: 30900486. PMCID: PMC5431761. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>
7. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: Results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation.* 2018;21(1):67–76. PMID: 29220121. PMCID: PMC5814855. <https://doi.org/10.1111/ner.12746>
8. Dones I, Levi V. Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain: Current Trends and Future Applications. *Brain Sci.* 2018;8(8):138. PMID: 30042314. PMCID: PMC6119923. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080138>
9. Stewart K. Recent advances in the management of chronic pain. *Prescriber.* 2017;(28):2. <https://doi.org/10.1002/psb.1542>
10. Meske DS, Lawal OD, Elder H, et al. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. *J Pain Res.* 2018;11:923–934. PMID: 29765246. PMCID: PMC5939920. <https://doi.org/10.2147/jpr.s160255>
11. Richebé P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology.* 2005;103(4):845–854. PMID: 16192778. <https://doi.org/10.1097/0000542-200510000-00024>
12. Giacalone M, Abramo A, Giunta F, et al. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain.* 2013;29(7):639–643. PMID: 23328329. <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e31826b12f5>
13. Mendes FF, Gomes ME. Xenon: pharmacology and clinical use. *Rev Bras Anestesiol.* 2003;53(4):535–542. PMID: 19475306.
14. Назаров И.П. Озоновая, ксененовая и озон-ксененовая терапия. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2016;3(2):74–152.
15. Назаров И.П. Ozone, xenon and ozone-xenon therapy. *Bioradicals and antioxidants.* 2016;3(2):74–152. (In Russ.).
16. Абрашова Т.В., Соколова А.П., Селезнева А.И. и др. Вариабельность биохимических и гематологических показателей у лабораторных крыс в зависимости от линии и возраста. *Международный вестник ветеринарии.* 2010;2:55–60.
17. Abrashova TV, Sokolova AP, Selezneva AI, et al. Variability of biochemical and hematological parameters in laboratory rats

depending on the line and age. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2010;2:55–60. (In Russ.).

Сведения об авторах

Хиновкер Владимир Владимирович, к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Федеральный сибирский научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3162-6298>

Веселова Ольга Федоровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6126-665X>

Корячкин Виктор Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Хиновкер Екатерина Владимировна, ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-8860-9480>

Газенкамф Андрей Александрович, к. м. н., доцент, заведующий стационарным отделением скорой медицинской помощи, Краевая клиническая больница (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8515-2991>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Khinovker, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal Siberian Research Clinical Centre of the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care IVE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3162-6298>

Olga F. Veselova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a course of post-graduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6126-665X>

Viktor A. Koryachkin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Ekaterina V. Khinovker, Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care IVE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-8860-9480>

Andrey A. Gazenkampf, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hospital Emergency Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8515-2991>

Conflict of interest: none declared.