



УДК 612.59:612.15

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57

ВЛИЯНИЕ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОРТИКО-ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА У КРЫС

Н.Н. Мельникова, О.П. Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Основные положения

- Скорость кортико-церебрального кровотока при общей прогрессирующей гипотермии организма, измеряемая с помощью ультразвуковой доплерографии у анестезированных крыс, изменяется нелинейно.
- Начало охлаждения организма (снижение ректальной температуры до 35 °С) характеризуется повышением пиковой систолической скорости кровотока, средней скорости за сердечный цикл и конечной диастолической скорости, при этом индекс STI показывает тенденцию к увеличению, что в совокупности увеличивает риск нарушений мозговой гемодинамики.
- Легкая стадия гипотермии (ректальная температура 32–35 °С) при стабильной пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростях кровотока и уменьшением индекса резистентности RI и индекса пульсации PI представляется наиболее предпочтительной с точки зрения использования в клинической практике.
- Самое значительное снижение показателей скорости кортико-церебрального кровотока происходит при тяжелой и глубокой степенях гипотермии.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Определение и анализ величин линейных скоростей и индексов кровотока коры и подкорковых структур полушарий головного мозга крыс при иммерсионной гипотермии методом ультразвуковой доплерографии.
Материалы и методы	Наркотизированным (уретан, в/б, 1 000 мг/кг) крысам линии Wistar массой 300–320 г (n = 11) проводилась трепанация черепа и удаление твердой мозговой оболочки. Во время охлаждения животных в воде с добавлением льда (температура смеси порядка 10 °С) измеряли скоростные показатели церебрального кровотока методом ультразвуковой доплерографии и непрерывно регистрировали параметры среднего артериального давления, частоты дыхания и частоты сердечных сокращений. Крыс охлаждали до ректальной температуры 17 °С за ~80 мин со средней скоростью охлаждения 0,25 °С/мин.
Результаты	Было обнаружено разнонаправленное изменение скоростных показателей мозгового кровотока. В начале охлаждения происходит усиление перфузии лобной и затылочной областей полушарий головного мозга за счет повышения пиковой систолической (на 15%, p = 0,005) и средней за сердечный цикл (на 41,5%, p = 0,001) скоростей кровотока. При легкой и умеренной гипотермии повышенная перфузия сохраняется за счет поддержания высокой пиковой систолической скорости в теменной области мозга. На стадии тяжелой и глубокой гипотермии организма происходит значительное понижение церебрального кровоснабжения, на что указывает уменьшение значений пиковых и средней за сердечный цикл скоростей кровотока, происходящее во всех исследуемых областях.
Заключение	На различных этапах прогрессирующей иммерсионной гипотермии у крыс отмечаются изменения скоростных параметров кортико-церебрального кровотока, которые носят нелинейный характер: на начальном этапе охлаждения скорость кровотока увеличивается, а при дальнейшем охлаждении наблюдается ее уменьшение.
Ключевые слова	Скорость мозгового кровотока • Гипотермия • Ультразвуковая доплерография • Крысы

Поступила в редакцию: 16.05.2025; поступила после доработки: 12.06.2025; принята к печати: 04.07.2025

Для корреспонденции: Надежда Николаевна Мельникова, melnn@mail.ru, адрес: наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Corresponding author: Yu. A. Trusov, yu.a.trusov@samsmu.ru, address: 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

EFFECT OF IMMERSION HYPOTHERMIA ON VELOCITY INDICATORS
OF CORTICO-CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS

N.N. Melnikova, O.P. Gorshkova

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6, Makarov Qy., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Highlights

- The velocity of cortico-cerebral blood flow during general progressive hypothermia of the body, measured by ultrasound Dopplerography in anesthetized rats, changes nonlinearly.
- The beginning of body cooling (reduction of rectal temperature to 35 °C) is characterized by an increase in peak systolic velocity, mean velocity per cardiac cycle and end diastolic velocity, while the STI index shows a tendency to increase, which together increases the risk of cerebral hemodynamic disorders.
- A mild stage of hypothermia (rectal temperature 32–35 °C) with stable peak systolic and mean per cardiac cycle velocities and a decrease in the resistance index RI and pulsatility index PI seems to be the most preferable in terms of use in clinical practice.
- The most significant decrease in the velocity of cortico-cerebral blood flow occurs during severe and deep hypothermia.

Aim	Determination and analysis of linear velocities and indices of blood flow in the cortex and subcortical structures of the cerebral hemispheres during immersion hypothermia of rats using Doppler ultrasound.
Methods	Anesthetized (urethane, intraperitoneal, 1 000 mg/kg) Wistar rats weighing 300–320 g (n = 11) underwent craniotomy and removal of the dura mater. While the animals were cooling in water with the addition of ice (the temperature of the mixture was about 10 °C), using Doppler ultrasound the velocity indicators of cerebral blood flow were measured, and the parameters of mean arterial pressure, respiratory rate and heart rate were continuously recorded. Rats were cooled to a rectal temperature of 17 °C in ~80 min with an average cooling rate of 0.25 °C/min.
Results	Multidirectional changes in cerebral blood flow velocity parameters were detected. At the beginning of cooling, the perfusion of the frontal and occipital areas of the cerebral hemispheres increases due to an increase in peak systolic velocity (by 15%, p = 0,005) and mean velocity per cardiac cycle (by 41,5%, p = 0,001). In mild to moderate hypothermia, increased perfusion is maintained by maintaining a high peak systolic velocity in the parietal area. At the stages of severe and deep hypothermia of the body, there is a significant decrease in cerebral blood supply, as indicated by a decrease in the values of peak systolic and mean velocity per cardiac cycle, occurring in all studied areas.
Conclusion	At various stages of progressive immersion hypothermia in rats, changes in the velocity indicators of cortico-cerebral blood flow are observed, which are nonlinear: at the initial stage of cooling, the blood flow velocity increases, and with further cooling its decrease is observed.
Keywords	Cerebral blood flow velocity • Hypothermia • Doppler ultrasound • Rats

Received: 16.05.2025; received in revised form: 12.06.2025; accepted: 04.07.2025

Список сокращений

САД – среднее артериальное давление	ЧД – частота дыхания
Тр – ректальная температура	ЧСС – частота сердечных сокращений

Введение

Воздействие общей гипотермии на организм, как непреднамеренное, вызванное снижением температуры окружающей среды, так и индуцированное, используемое в качестве нейропротекции в неврологии и кардиохирургии, вызывает ряд адап-

тационно-компенсаторных реакций. Первоначальные изменения включают тахикардию, увеличение сердечного выброса, тахипноэ, холодовую дрожь, возможна гипертензия. При понижении температуры тела наблюдается прогрессирующая брадикардия, снижение сердечного выброса и артериально-

го давления, предсердные и желудочковые дисритмии, замедление дыхания вплоть до его остановки. Симптоматика и клинические проявления этих реакций зависят от степени охлаждения организма. В настоящее время [1] гипотермия классифицируется в зависимости от ректальной температуры (Tr) на легкую (32–35 °C), умеренную (28–32 °C), тяжелую (20–28 °C) и глубокую (< 20 °C).

Многие экспериментальные исследования подтверждают, что гипотермия обеспечивает защиту от ишемической и неишемической гипоксии мозга, черепно-мозговой травмы, повреждений после реанимации при остановке сердца и других неврологических нарушениях [2–4]. Нейропротекторные механизмы гипотермии при различных заболеваниях явно многофакторны и до конца не изучены, обычно их объясняют снижением скорости метаболизма, снижением критического порога доставки кислорода, изменением скоростных параметров кровотока, уменьшением свободных радикалов и воспалительных медиаторов, а также ингибированием эксайтотоксичности и апоптоза [5]. Несмотря на большое число работ по изучению терапевтической гипотермии как перспективного метода нейропротекции [6], влияние гипотермии на церебральный кровоток изучено недостаточно.

В литературе приводятся немногочисленные и довольно противоречивые данные, касающиеся влияния гипотермии на скорость церебрального кровотока. Более того, и выбор метода гипотермического воздействия, и глубина гипотермии, и вид экспериментальных животных в разных исследованиях разнятся. С одной стороны, в некоторых исследованиях отмечается усиление мозгового кровотока при легкой гипотермии и возвращение его к исходным показателям при умеренной гипотермии. [7, 8], с другой стороны, существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении мозгового кровотока при легкой гипотермии [9, 10]. Использование индуцированной гипотермии в клинике после гипоксически-ишемических повреждений способствует восстановлению церебрального кровотока [5] и приводит к восстановлению электрической активности мозга и улучшению неврологических показателей.

Методика ультразвуковой доплерографии для измерения мозгового кровотока нашла широкое применение в настоящее время [11] при использовании терапевтической гипотермии у детей во время сердечно-легочной реанимации. Этот метод исследует скорость и пульсацию мозгового кровотока, позволяя проанализировать состояние церебральной гемодинамики в режиме реального времени [12]. Изменения средних скоростей кровотока в магистральных мозговых артериях, визуализируемые с помощью ультразвуковой доплерографии, в значительной степени отражают изменения моз-

гового кровотока при различных патологиях и после восстановления кровообращения.

В доступной литературе мы не смогли обнаружить исследований скорости мозгового кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии при постепенном общем охлаждении организма. Необходимость дальнейших исследований состояния церебрального кровообращения на разных стадиях охлаждения обусловлена важностью понимания значения и ограничений в использовании гипотермии в клинике при хирургических вмешательствах с гипотермической нейропротекцией, в том числе, для выявления температурной границы критического снижения церебрального кровотока.

Цель исследования – изучение состояния церебрального кровотока у охлаждаемых крыс методом ультразвуковой доплерографии. В задачи исследования входило измерение и анализ величин линейных скоростей и индексов кровотока коры и подкорковых структур полушарий головного мозга крыс при различных степенях гипотермии.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 300–320 г ($n = 11$) из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Протокол № 12/19 от 19.12.2022 г).

В ходе хирургического воздействия у наркотизированных крыс (уретан, в/б, 1 000 мг/кг) в теменной области черепа делали трепанационное отверстие (5 мм вперед / 9 мм назад от брегмы и ± 4 мм от сагиттального шва) твердая мозговая оболочка в пределах которого удалялась, тем самым открывая поле для дальнейшего исследования. Для прямого измерения артериального давления проводили катетеризацию левой бедренной артерии. Во время операций у крыс ректальная температура (Tr) 37–38 °C поддерживалась с помощью электрической грелки.

Непрерывная регистрация параметров среднего артериального давления (САД), частоты дыхания (ЧД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась с помощью АЦП Е-154 (L-Card, Россия) и дальнейшей компьютерной обработки. Скорость мозгового кровотока измерялась ультразвуковым компьютеризированным доплерографом ММ-Д-К (Minimax Doppler v.1.7, УЗДП-009-02, Россия) с рабочей частотой датчика 25 МГц.

Животных охлаждали в воде с добавлением льда (температура смеси порядка 10 °C). Во время охлаждения крыс фиксировали в специальном станке (зубные, ушные держатели, мягкая фиксация конечностей) под небольшим наклоном в неглубокой ванне таким образом, чтобы туловище было частично погружено в воду, а голова находилась над водой.

Исследование скорости мозгового кровотока с помощью ультразвукового доплерографа осуществлялось на протяжении экспериментального иммерсионного охлаждения животных до гипотермической остановки дыхания либо до момента отсутствия возможности регистрировать кровотоки на мониторе доплерографа при низкой T_r .

Оценка состояния кровотока проводилась по данным спектрального анализа доплеровского сигнала. С помощью программного обеспечения доплерографа автоматически рассчитывались величины линейных скоростей кровотока, измеряемые в см/с: пиковой (V_{ps}) и средней систолической (V_s), конечной диастолической (V_d) и средней за сердечный цикл (V_m). Также оценивались в условных единицах индексы кровотока: индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI) и индекс Арбелли (STI) по следующим формулам:

$$PI = (V_{ps} - V_d) / V_m$$

$$RI = (V_{ps} - V_d) / V_{ps}$$

$$STI = 0.9(1 - V_d / V_s) \times 100\%$$

Для определения линейных скоростей кровотока поверхность обоих полушарий внутри трепанационного отверстия визуально делили на 3 равные зоны и условно определяли их, как лобная, теменная и затылочная. Датчик доплерографа последовательно размещали в каждую из этих зон на поверхности одного из полушарий мозга. Межполушарной асимметрии скоростей и индексов кровотока обнаружено не было.

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и InStat 3.02 (GraphPad Software, Inc., США). Проверка экспериментальных данных на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены как медиана [25 процентиль; 75 процентиль]. При нормальном распределении выборки при сравнении групп использовали критерий Стьюдента (t-критерий), показатели с непараметрическими критериями распределения рассчитывали по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе эксперимента проводили постепенное снижение T_r . В норме T_r составила $37,0 \pm 0,2$ °C, а окончание регистрации кровотока происходило на уровне $T_r 17,1 \pm 0,4$ °C. При дальнейшем снижении T_r у 4 животных происходила гипотермическая

остановка дыхания, а 7 крыс продолжали дыхательные движения на уровне 3–10 дых/мин, однако кровоток практически не регистрировался, в связи с чем было принято решение об окончании экспериментального воздействия. Средняя скорость охлаждения животных составляла 0,25 °C/мин, среднее время охлаждения животных составляло порядка 80 мин. При охлаждении животных отмечается (рис. 1) практически линейное снижение ЧСС, небольшое первоначальное увеличение ЧД и его дальнейшее постепенное уменьшение. Однако САД поддерживался на уровне, близком к исходному, до $T_r 22$ °C и только при глубокой гипотермии был отмечен его спад.

Полученные результаты измерения скоростей кровотока были разделены на группы в зависимости от диапазона T_r в соответствии с общепринятыми [1] степеням гипотермии (таблица). Число измерений для каждой степени гипотермии было

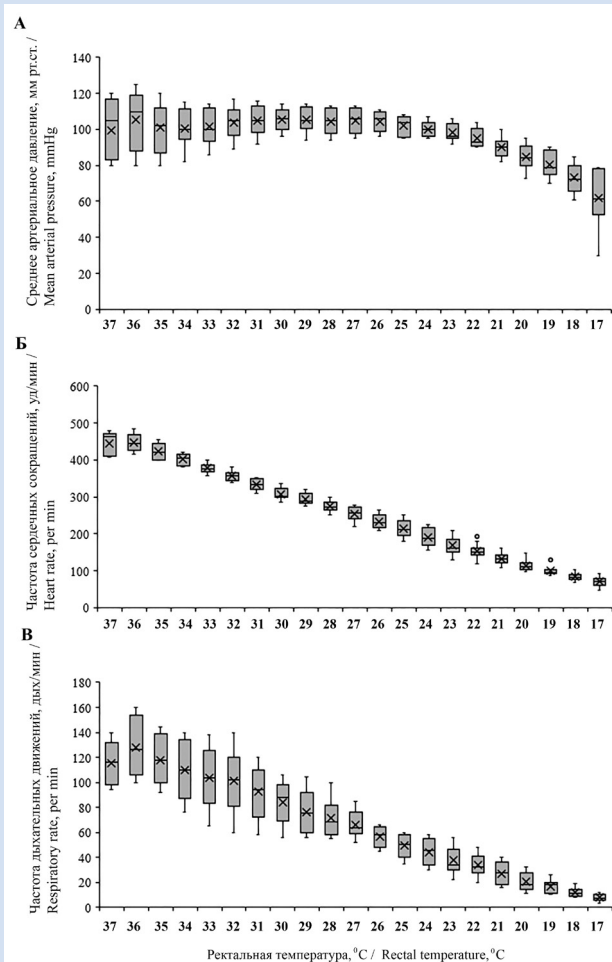


Рисунок 1. Зависимость САД, ЧСС, ЧД от температуры тел
Примечание: Верхняя и нижняя границы каждого прямоугольника – первый и третий квартили (25-й и 75-й процентили) соответственно, поперечная линия внутри – медиана (50-й процентиль), крестик внутри – среднее арифметическое, концы отрезков – 10-й и 90-й процентили, точки – выбросы.

Figure 1. Dependence of MAP, HR, RR on body temperature
Note: The upper and lower borders of each rectangle – 1st and 3rd quartiles (25th and 75th percentiles), respectively; transverse line inside – median (50th percentile), cross inside – arithmetic mean, ends of segments – 10th and 90th percentiles, dots – outliers.

неодинаковым, так как каждый диапазон охлаждения крысы характеризовался различным временным промежутком, длительность которого и определяла возможное число измерений скоростей кровотока. Так, наибольшее число измерений было сделано на этапе тяжелой гипотермии, который в среднем продолжался около 35 мин.

Считается [12], что доплерография сосудов головного мозга дает уникальную информацию о сосудистой архитектонике и особенностях церебрального кровообращения. В нашем эксперименте использовалась не транскраниальная доплерография, а более инвазивный метод, поскольку часть теменных костей черепа у крыс была удалена. Глубина проникновения сигнала составляла 3–4 мм.

Было обнаружено, что в самом начале охлаждения животного происходит усиление мозгового кровотока. По сравнению с нормой (исходные показатели) в начале охлаждения было отмечено повышение пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) (на 15%, $p = 0,005$) и средней за сердечный цикл (на 41,5%, $p = 0,001$) и конечной диастолической скорости (V_d) на 65,7% ($p < 0,001$). При дальнейшем снижении Tr величины V_{ps} , V_m и V_d достоверно уменьшались по сравнению с периодом начала охлаждения. Обращает на себя внимание разнонаправленные реакции V_{ps} и V_s . В начале охлаждения, при легкой и умеренной гипотермии V_{ps} повысилась, а при тяжелой и глубокой гипотермии

– снизилась, тогда как V_s проявляла тенденцию к повышению при Tr ниже 30 °C.

Изменения скоростных параметров были выявлены в лобном, теменном и затылочном участках полушарий головного мозга (рис. 2). В начале охлаждения V_{ps} возрастает в лобном (на 10% от исходных значений, $p = 0,038$) и затылочном участках коры (на 27,3% от исходных значений, $p = 0,014$), достоверно отличаясь от менее значимого увеличения в теменной области. Та же зависимость наблюдается и для V_m причем это увеличение более значимое – на 45–50% ($p = 0,03$). На этапе легкой гипотермии основные изменения были отмечены в теменной области коры: V_{ps} увеличилось на 13% от исходных значений (от 40,61 [36,31; 44,24] см/с до 45,75 [39,53; 51,21] см/с, $p = 0,027$), а V_m – на 71% от исходных значений (от 13,99 [12,19; 15,31] см/с до 23,98 [16,76; 26,73] см/с ($p = 0,002$). На этапе глубокой гипотермии скоростные показатели кровотока значимо снижались во всех исследуемых областях.

На основании полученных в ходе эксперимента скоростей кровотока были рассчитаны индексы кровотока (рис. 3). На этапе легкой гипотермии индекс PI снижался до 1,98 [1,53; 2,24] по сравнению с исходным 2,47 [1,88; 2,74], ($p = 0,02$). Затем наблюдался последовательный рост индекса PI на этапах умеренной, тяжелой и глубокой гипотермии. Индекс RI на разных стадиях гипотермии отличался незначительно, статистически достоверные

Показатели линейной скорости (см/с) мозгового кровотока у крыс при охлаждении
Indicators of cerebral linear blood flow velocity (cm/s) in rats during cooling

Этапы эксперимента / Stages of experiment	Норма / Norm	Начало охлаждения / Beginning of cooling	Легкая гипотермия / Mild hypothermia	Умеренная гипотермия / Moderate hypothermia	Тяжелая гипотермия / Severe hypothermia	Глубокая гипотермия / Deep hypothermia
Tr / Tr	37 °C	до 35 °C / up to 35 °C	34,9 – 32 °C	31,9 – 28 °C	27,9 – 20 °C	ниже 20 °C / below 20 °C
Число измерений / Number of measurements	27	38	80	104	213	87
V_{ps}	41,95 [33,32;49,31] $p^* = 0,005$	48,32 [42,47;53,02] $p^{\#} = 0,005$	45,01 [38,54;49,88] $p^{\#} = 0,005$ $p^* = 0,07$	45,07 [38,31;49,47] $p^{\#} = 0,17$ $p^* = 0,011$	41,63 [32,14;48,61] $p^{\#} = 0,76$ $p^* < 0,001$	36,80 [27,10;44,87] $p^{\#} = 0,025$ $p^* < 0,001$
V_s	0,48 [0,42;0,59] $p^* = 0,26$	0,47 [0,38;0,53] $p^{\#} = 0,26$	0,50 [0,40;0,59] $p^{\#} = 0,91$ $p^* = 0,18$	0,48 [0,39;0,61] $p^{\#} = 0,66$ $p^* = 0,21$	0,50 [0,40;0,70] $p^{\#} = 0,24$ $p^* = 0,030$	0,43 [0,32;0,68] $p^{\#} = 0,41$ $p^* = 0,049$
V_m	14,65 [12,19;19,50] $p^* = 0,001$	20,73 [16,66;25,07] $p^{\#} = 0,001$	20,24 [16,60;24,68] $p^{\#} < 0,001$ $p^* = 0,90$	17,59 [13,54;22,19] $p^{\#} = 0,08$ $p^* = 0,051$	15,38 [11,66;20,71] $p^{\#} = 0,59$ $p^* < 0,001$	13,55 [9,53;18,21] $p^{\#} = 0,21$ $p^* < 0,001$
V_d	2,61 [1,92;3,14] $p^* < 0,001$	4,33 [3,23;6,23] $p^{\#} < 0,001$	3,86 [2,67;7,28] $p^{\#} = 0,001$ $p^* = 0,64$	3,69 [2,51;5,71] $p^{\#} = 0,003$ $p^* = 0,35$	2,93 [1,95;5,08] $p^{\#} = 0,022$ $p^* = 0,030$	2,44 [1,20;4,68] $p^{\#} = 0,19$ $p^* < 0,001$

Примечание: Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентиля]; $p^{\#}$ – уровень значимости различий по сравнению с нормой; p^* – уровень значимости различий по сравнению с началом охлаждения, U-критерий Манна–Уитни; значимые изменения p -критерия выделены жирным шрифтом.

Note: Data are presented as a median [25th; 75th percentile]; $p^{\#}$ – differences to the norm; p^* – differences to the beginning of cooling, Mann–Whitney U-test; significant p -values are bolded.

отличия были отмечены лишь при легкой гипотермии, как от исходных значений, так и от глубокого охлаждения организма. Была выявлена тенденция некоторого повышения индекса STI на этапе начала охлаждения животного, а затем с понижением T_p значения индекса STI постепенно снижаются.

Обсуждение

Патофизиология гипотермического состояния организма чрезвычайно многогранна: снижение температуры тела ведет к изменениям функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем, влияет на печень и свертываемость крови, снижает метаболические потребности организма [1, 13]. Церебральный кровоток также напрямую связан с температурным фактором [2, 5]. Наше исследование показало (таблица), что в ходе общего прогрессирующего гипотермического воздействия на организм анестезированных крыс происходят изменения скоростных параметров кро-

вотока в коре и подкорковых структурах головного мозга. Было обнаружено увеличение скорости кровотока на начальном этапе охлаждения и ее уменьшение при дальнейшем охлаждении животных.

Ряд экспериментов на животных свидетельствует, что селективное охлаждение мозга крыс [7] значительно увеличивает церебральный кровоток как на этапе легкой гипотермии ($T_{\text{мозга}} 33,4^\circ\text{C}$), так и на этапе умеренной гипотермии ($T_{\text{мозга}} 30,9^\circ\text{C}$). Увеличение объемного церебрального кровотока крыс

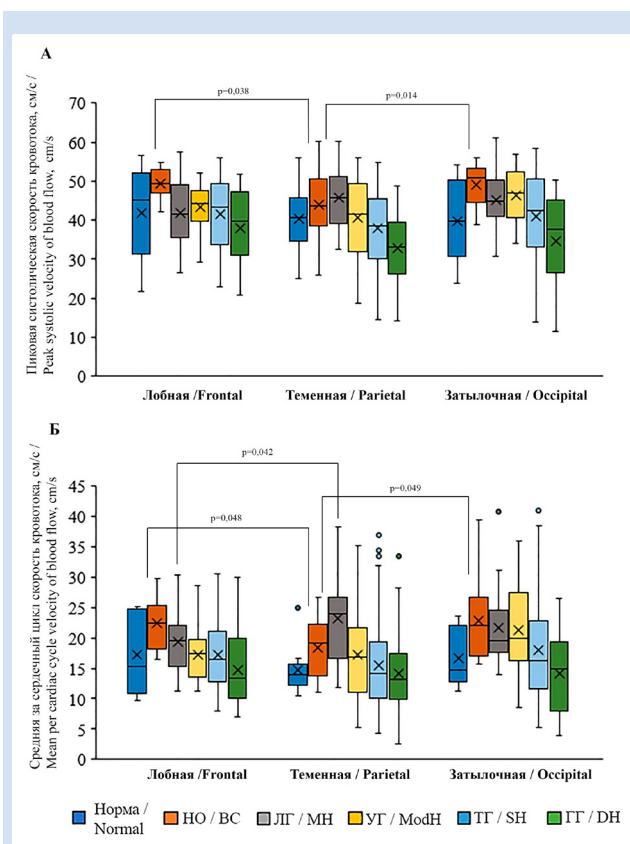


Рисунок 2. Показатели линейных скоростей кровотока (A – пиковая систолическая; B – средняя за сердечный цикл) в различных областях полушарий головного мозга

Примечание: показан статистически достоверный уровень значимости p с использованием U-критерия Манна–Уитни. Остальные обозначения как на рис. 1. ГГ – глубокая гипотермия; ЛГ – легкая гипотермия; НО – начало охлаждения; ТГ – тяжелая гипотермия; УГ – умеренная гипотермия.

Figure 2. Indicators of linear blood flow velocities (A – peak systolic velocity; B – mean per cardiac cycle velocity) in different areas of the cerebral hemispheres

Note: significant p -values shown are results of Mann-Whitney U-test. Others designations as in Fig. 1. BC – beginning of cooling; DH – deep hypothermia; MH – mild hypothermia; ModH – moderate hypothermia; SH – severe hypothermia.

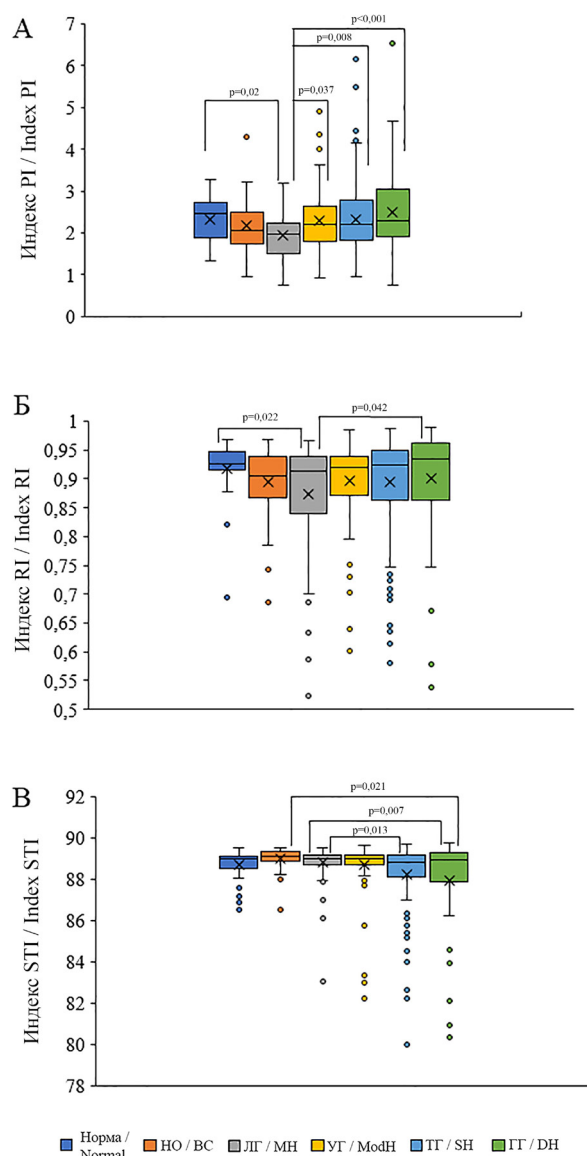


Рисунок 3. Показатели (в усл. ед.), пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI) и индекса Арбеля (STI), на различных этапах охлаждения крыс

Примечание: показан статистически достоверный уровень значимости p с использованием U-критерия Манна–Уитни. Остальные обозначения как на рис. 1. ГГ – глубокая гипотермия; ЛГ – легкая гипотермия; НО – начало охлаждения; ТГ – тяжелая гипотермия; УГ – умеренная гипотермия.

Figure 3. Indicators (c.u.) of pulsatility index (PI), resistivity index (RI) and Arbely index (STI) at various stages of cooling in rats

Note: significant p -values shown are results of Mann-Whitney U-test. Others designations as in Fig. 1. BC – beginning of cooling; DH – deep hypothermia; MH – mild hypothermia; ModH – moderate hypothermia; SH – severe hypothermia.

при перикраниальном охлаждении головы [8] было показано при легкой гипотермии, а при умеренной гипотермии происходило возвращение его к исходным показателям. Наши эксперименты на крысах также продемонстрировали, что общее постепенное охлаждение организма ведет к повышению скоростных параметров церебрального кровотока в интервале температур от начальной до T_p 28 °С, что особенно выражено в начале охлаждения до T_p 35 °С. Вероятно, такое увеличение кровотока обусловлено необходимостью поддержки адекватной церебральной перфузии и, соответственно, оксигенации ткани мозга в начале гипотермического воздействия. Необходимо отметить, что увеличение скоростных параметров в наших экспериментах не было так значительно, как в опытах [7] при селективном охлаждении мозга.

Другая закономерность в изменении мозгового кровотока была описана в экспериментах на свиньях [8]. В этой работе было показано, что при иммерсионном охлаждении животных до температуры пищевода 34 °С происходило увеличение объемной скорости церебрального кровотока, которая измерялась по интенсивности флуоресцентных микросфер в биоптате мозга, а при дальнейшем поэтапном охлаждении до 30 °С, 25 °С, 20 °С – его снижение. Эта тенденция наблюдалась в трех исследуемых областях мозга: переднем мозге, мозжечке и гиппокампе, причем наибольшее снижение объемной скорости наблюдалось в гиппокампе и переднем мозге. В более ранней работе [9] эксперименты с охлаждением неанестезированных крыс до T_p 33 °С показали снижение значений объемного кровотока в теменной, височной и затылочной коре головного мозга. Соответственно, ограниченное количество исследований, отражающих последствия гипотермического воздействия на церебральную гемодинамику, дали противоречивые результаты. Результаты нашего исследования позволяют говорить о нелинейном характере изменений церебрального кровотока у анестезированных крыс при общей прогрессирующей гипотермии. В нашем исследовании в начале охлаждения и при легкой гипотермии увеличивались пиковая систолическая, средняя за сердечный цикл и конечная диастолическая скорости мозгового кровотока, что может быть вызвано как корковыми метаболическими изменениями, так и вегетативной реактивной регуляцией.

В данном эксперименте было отмечено стойкое увеличение конечной диастолической скорости в ходе охлаждения, что противоречит данным других исследователей [14], полученным на людях. Так, результаты измерений мозгового кровотока, оцениваемого методом транскраниальной доплерографии у здоровых пациентов, выполненные по основным сосудистым бассейнам [14], выявили тенденцию к снижению скоростных параметров

после индуцированной краниocereбральной гипотермии, преимущественно за счет снижения диастолической скорости мозгового кровотока без роста индексов периферического сопротивления. Отметим, что в описанном эксперименте в течение 1 часа производилась локальная гипотермия (температура в наружном слуховом проходе – достаточно точный коррелят температуры височных отделов коры – достигала $34,6 \pm 0,8$ °С) с помощью аппарата терапевтической краниocereбральной гипотермии, а температура всего тела существенно не снижалась. Кроме того, авторы отмечают, что у здоровых добровольцев происходило снижение АД и ЧСС. Такие условия отличались от условий нашего эксперимента, что и может обуславливать различия в полученных результатах. Следовательно, динамика мозгового кровотока при общей иммерсионной гипотермии значительно отличается от таковой при краниocereбральной гипотермии, что необходимо учитывать при применении того или иного метода в клинике.

В нашем исследовании мы проанализировали изменения скоростных параметров в трех различных участках полушарий головного мозга: в лобном, теменном и затылочном (рис. 2). Результаты указывают на то, что цереброваскулярные эффекты охлаждения организма на этапе легкой и умеренной гипотермии являются регионарно специфичными. На отличия в реакции регионарного кровоснабжения мозга на охлаждение всего организма указывают и другие авторы [8, 9]. Эти изменения, по-видимому, обусловлены как прямым, так и косвенным воздействием температуры, о чем свидетельствует исследование церебрального кровотока при селективной гипотермии мозга [15], поскольку после повторного согревания сохранялись изменения кровотока в различных тканях головного мозга по сравнению с контрольными значениями: в коре он оставался сниженным, а в стволе увеличивался. В пользу прямого воздействия температуры на кровотоки мозга свидетельствует тот факт, что при селективном охлаждении головы до температуры мозга 25 °С [10] возникает лобно-затылочный температурный градиент (разница температур вдоль rostro-каудальной оси переднего мозга составила 1,1 °С), который коррелирует со снижением регионарной мозговой перфузии, что указывает на взаимосвязь температуры и реакции сосудов головного мозга на регионарном уровне.

По-видимому, скорость охлаждения мозга играет немаловажную роль в результатах изменения церебрального кровотока. Эксперименты, проведенные с быстрым снижением температуры мозга [9, 10], демонстрируют снижение мозгового кровотока, как объемного, так и линейного. При более медленном охлаждении наблюдается увеличение церебрального кровотока, по крайней мере, на начальных эта-

пах охлаждения организма [8, 16]. Имеющиеся в настоящее время данные вместе с представленными здесь результатами позволяют предположить, что реакция сосудов головного мозга на снижение температуры в гораздо большей степени может зависеть от метода охлаждения (селективная или общая гипотермия) и от скорости этого охлаждения, при условии, что системная гемодинамика остается стабильной. В нашем эксперименте иммерсионное охлаждение крысы представляет собой довольно длительный процесс и длилось порядка 80 мин до $T_{\text{p}} 17^{\circ}\text{C}$, общая линейная скорость кровотока максимально усиливалась в начале охлаждения, а ее снижение наблюдалось только при тяжелой и глубокой гипотермии. Отметим, что поддержание увеличенных скоростных параметров кровотока сопровождалось высоким артериальным давлением, тогда как на этапе тяжелой и глубокой гипотермии снижение скоростных параметров кровотока сопровождалось снижением САД.

Допплеровский сигнал имеет характерную форму волны с максимальной скоростью в систолу и наименьшей в диастолу. Считается, [12], что изменения формы сигнала отражают общий тонус сосудистой сети. По мере расширения артериол головного мозга сосудистое сопротивление падает, позволяя большему количеству крови проходить через сосуды в диастолу. Этот принцип лежит в основе ряда производных индексов, используемых для оценки церебральной гемодинамики. Одним из них является индекс пульсации, отражающий состояние сопротивления кровотоку и показывающий, насколько интенсивным является кровоснабжение за один сердечный цикл. Согласно полученным нами результатам (рис. 3), минимальное значение индекса PI было зафиксировано на этапе легкой гипотермии, а затем, на этапах умеренной, тяжелой и глубокой гипотермии, он последовательно возрастал. Снижение пульсационного индекса может косвенно свидетельствовать о снижении сосудистого сопротивления [17], и наоборот. Следовательно, в нашей работе при охлаждении до $T_{\text{p}} 32^{\circ}\text{C}$ происходило снижение, а ниже 32°C – увеличение уровня сопротивления мозговых сосудов, что соответствует результатам экспериментов [16], где прямыми измерениями показано увеличение сопротивления сосудов при иммерсионном охлаждении свиней ниже $T_{\text{p}} 30^{\circ}\text{C}$. Теоретически [12], когда систолический кровоток остается стабильным, высокий индекс пульсации указывает на дистальную вазоконстрикцию, а снижение – на проксимальную вазоконстрикцию. Кроме того, высокое внутричерепное давление приводит к снижению диастолического кровотока и увеличению индекса пульсации [18]. В нашем эксперименте на этапе легкой гипотермии обнаружено снижение PI (рис. 3А) при увеличении Vd, значит, и внутричерепное

давление при легкой гипотермии снижалось, что соответствует численным данным, полученным экспериментально [19].

Индекс RI отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Снижение индекса RI на этапе легкой гипотермии позволяет предположить, что на этом этапе происходит улучшение перфузии коры и подкорковых структур, а затем по мере прогрессирования гипотермии гемодинамика ухудшается, особенно на этапе глубокой гипотермии. Индекс STI отражает степень стеноза артерий. В начале охлаждения отмечалось незначительное повышение индекса STI и его дальнейшее снижение при усилении гипотермического воздействия. Вероятно, эта закономерность отражает возможное сужение пияльных и более глубоких артерий головного мозга во время начала охлаждения.

Точные механизмы изменения кортико-церебрального кровотока при различной температуре тела до конца не изучены. Одной из первоначальных реакций гомойотермного организма на внешнее охлаждение является возникновение симпатoadренальной реакции, что проявляется не только повышением артериального давления и ускорением частоты дыхания, снижением сердечного выброса и уменьшением ударного объема, но и глубокой вазоконстрикцией [1, 13, 20]. В исследованиях *in vivo* отмечается усиление кровотока при охлаждении в некоторых крупных сосудах организма – в сонных артериях и коронарных сосудах. Так, исследования [21] скорости и объемного кровотока крупных сосудов шеи и туловища мышей с помощью МРТ при температурах $38\text{--}35^{\circ}\text{C}$ показали, что скорость и объемный кровоток в периферических сосудах (бедренная артерия) при снижении температуры уменьшался, но эти параметры в сонных артериях имели противоположную реакцию: со снижением температуры кровотоки линейно увеличивались. Экспериментальные данные [22] демонстрируют, что гипотермия, вызванная селективным охлаждением головы до $25,6 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, резко и обратимо снижает эндотелийзависимую церебральную вазодилататорную функцию, тогда как функции гладкой мускулатуры артериол остаются неизменными. Использование функциональной лазерной спекл-визуализации мозгового кровотока крыс при $T_{\text{p}} 32^{\circ}\text{C}$ [23] показало, что в ответ на стимуляцию задней лапы индуцированная активность нейронов сохраняется, а основной вклад в реакцию сосудов на функциональную активацию вносят небольшие артериолы. Вероятно, начало охлаждения, как показывают наши опыты, связано с увеличением скорости кортико-церебрального кровотока за счет вазоконстрикции некрупных мозговых артерий.

Хотя все описанные нами в работе результаты были получены на мелких лабораторных животных – крысах, но сходство анатомического строения и

морфометрических показателей сосудов, организации кровообращения головного мозга крысы и человека позволяют говорить [24] о возможности моделирования реакций кортико-церебрального кровотока на гипотермическое воздействие у крыс с последующей экстраполяцией результатов на человека.

Последние годы в исследованиях гипотермии основное внимание уделяется изучению ее нейропротекторных свойств. В систематическом обзоре [5], посвященном влиянию терапевтической гипотермии на церебральную регуляцию, приведено много исследований о возможных нейропротекторных механизмах при использовании гипотермии при различного рода патологических процессах и о сохранении и стабильности уровня ауторегуляции мозгового кровотока в условиях гипотермии. Позитивные результаты использования гипотермии при ишемии и нейротравмах [5, 25, 26] демонстрируют, что снижение температуры мозга ограничивает развитие многих основных патогенетических механизмов повреждения нейронов, в том числе за счет понижения внутричерепного давления и улучшения микроциркуляции.

Заключение

При прогрессирующей гипотермии отмечают изменения церебрального кровотока, которые носят нелинейный характер. В начале охлаждения происходит усиление перфузии лобной и затылочной областей полушарий головного мозга за счет повышения пиковых и средней за сердечный цикл скоростей кровотока. При легкой и умеренной гипотермии повышенная перфузия сохраняется за счет поддержания высокой пиковой скорости в

теменной области мозга, а снижение индекса PI на этапе легкой гипотермии косвенно свидетельствует о понижении внутричерепного давления. На стадии тяжелой и глубокой гипотермии организма происходит значительное понижение церебрального кровоснабжения, на что указывает уменьшение значений пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростей кровотока, происходящее во всех исследуемых областях.

Таким образом, системное иммерсионное охлаждение организма приводит к изменениям скоростных показателей мозгового кровотока. Первичная реакция организма с повышением САД на фоне наибольшего увеличения пиковой скорости кровотока наряду с увеличением индекса STI может привести к стенозу мозговых артерий и увеличить риск нарушений мозговой гемодинамики. Результаты нашего исследования позволяют заключить, что легкая стадия гипотермии при T_p 32–35 °C при стабильной пиковой систолической и средней за сердечный цикл скоростях кровотока и уменьшением индексов RI и PI является наиболее предпочтительной с точки зрения использования в клинической практике.

Конфликт интересов

Н.Н. Мельникова заявляет об отсутствии конфликтов интересов. О.П. Горшкова заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Информация об авторах

Мельникова Надежда Николаевна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6412-529X

Горшкова Оксана Петровна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8026-6161

Author Information Form

Melnikova Nadezhda N., Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Respiratory Physiology Laboratory, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6412-529X

Gorshkova Oksana P., Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8026-6161

Вклад авторов в статью

МНН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГОП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MNN – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GOP – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paal P., Pasquier M., Darocha T., Lechner R., Kosinski S., Wallner B., Zafren K., Brugger H.. Accidental hypothermia: 2021 update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(1):501. doi: 10.3390/ijerph19010501.
2. Wang Q., Miao P., Modi H.R., Garikapati S., Koehler R.C., Thakor N.V. Therapeutic hypothermia promotes cerebral blood flow recovery and brain homeostasis after resuscitation from cardiac arrest in a rat model. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39(10):1961-1973. doi: 10.1177/0271678X18773702.
3. Бутров А.В., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Махмутова Г.Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза. *Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова*. 2019;2:75-81. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-75-81.
4. Xu W., Geng X., Fayyaz A.I., Ding Y. The modulatory role of hypothermia in post-stroke brain inflammation: mechanisms and clinical implications. *Cerebrovascular Diseases*. 2024;Jan29. doi: 10.1159/000536384.
5. Liu H., Zhou M. The utility of therapeutic hypothermia on cerebral autoregulation. *Journal of Intensive Medicine*. 2022;3(1):27-37. doi: 10.1016/j.jointm.2022.08.004.
6. Kobata H. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury: an overview of reviews and future prospects. *Preprints*. 2024; 2024041171. doi: 10.20944/preprints202404.1171.v1.
7. Kuluz J.W., Prado R., Chang J., Ginsberg M.D., Schleien C.L., Busto R. Selective brain cooling increases cortical cerebral blood flow in rats. *American Journal of Physiology*. 1993; 265(3Pt2):H824-H827. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H824.
8. Frietsch T., Krafft P., Piepgras A., Lenz C., Kuschinsky W., Waschke K.F. Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. *Anesthesiology*. 2000;92(3):754-763. doi: 10.1097/00000542-200003000-00019.
9. Niwa K., Takizawa Sh., Takagi Sh., Shinohara Y. Mild hypothermia disturbs regional cerebrovascular autoregulation in awake rats. *Brain Research*. 1998;789(1):68-73. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00013-4.
10. Walter B., Bauer R., Kuhnen G., Fritz H., Zwiener U. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000;20(8):1215-1224. doi: 10.1097/00004647-200008000-00007.
11. LaRovere K.L., Tasker R.C., Wainwright M., Reuter-Rice K., Appavu B., Miles D., Lidsky K., Vittner P., Gundersen D., O'Brien N.F.; Pediatric Neurocritical Care Research Group (PNCRG). Transcranial Doppler ultrasound during critical illness in children: survey of practices in pediatric neurocritical care centers. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(1):67-74. doi: 10.1097/PCC.0000000000002118.
12. Norcliffe-Kaufmann L., Galindo-Mendez B., Garcia-Guarniz A.L., Villarreal-Vitorica E., Novak V. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(2):187-202. doi: 10.1007/s10286-017-0454-2.
13. Bjertnaes L., Næshheim T., Reiherth E., Suborov E.V., Kirov M.Y., Lebedinskii K.M., Tveita T. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395
14. Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., Шевелёв О.А., Стулин И.Д., Шаринова И.А., Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019;53(4):59-64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64.
15. Hoffman W., Albrecht R., Miletich D. Regional cerebral blood flow changes during hypothermia. *Cryobiology*. 1983;19:640-645. doi: 10.1016/0011-2240(82)90193-6.
16. Filseth O.M., Hermansen S.E., Kondratiev T., Sieck G.C., Tveita T. Cooling to hypothermic circulatory arrest by immersion vs. cardiopulmonary bypass (CPB): worse outcome after rewarming in immersion cooled pigs. *Frontiers in Physiology*. 2022;31(13):862729. doi: 10.3389/fphys.2022.862729.
17. Guan J., Zhang S., Zhou Q., Li C., Lu Z. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. *Interventional Neurology*. 2013;2(1):8-18. doi: 10.1159/000354732.
18. Nicoletto H.A., Burkman M.H. Transcranial Doppler series part III: interpretation. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology*. 2009;49:244-259. doi: 10.1080/1086508X.2009.11079725.
19. Omileke D., Pepperall D., Bothwell S., Mackovski N., Azarpeykan S., Beard D.J., Coupland K., Patabendige A., Spratt N.J. Ultra-short duration hypothermia prevents intracranial pressure elevation following ischaemic stroke in rats. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:684353. doi: 10.3389/fneur.2021.684353.
20. Lutsenko D.G. Rat's brain microhemocirculation after hypothermic effect. *Problems of Cryobiology*. 2008;18(1):81-84.
21. Crouch A.C., Batra A., Greve J.M. Hemodynamic response to thermal stress varies with sex and age: a murine MRI study. *The International Journal of Hyperthermia*. 2022;39(1):69-80. doi: 10.1080/02656736.2021.2018510.
22. Fedinec A.L., Liu J., Zhang R., Harsono M., Pourcyrous M., Parfenova H. The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021;41(11):2897-2906. doi: 10.1177/0271678X211018035.
23. Li M., Miao P., Zhu Y., Tong S. Functional laser speckle imaging of cerebral blood flow under hypothermia. *Journal of Biomedical Optics*. 2011;16(8):086011. doi: 10.1117/1.3610995.
24. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы. *Вестник ВГМУ*. 2018; 17(2):30-36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.2.30.
25. Шевелёв О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Ходорович Н.А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология*. 2019;15(6):94-114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.
26. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Temperature Control and the role of therapeutic hypothermia in traumatic brain injury. In: *Traumatic brain injury. Hot topics in acute care surgery and trauma*. Springer Cham; 2024; 311-329. doi: 10.1007/978-3-031-50117-3_18.

REFERENCES

1. Paal P, Pasquier M, Darocha T, Lechner R, Kosinski S, Wallner B, Zafren K, Brugger H.. Accidental hypothermia: 2021 update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(1):501. doi: 10.3390/ijerph19010501.
2. Wang Q, Miao P, Modi HR, et al. Therapeutic hypothermia promotes cerebral blood flow recovery and brain homeostasis after resuscitation from cardiac arrest in a rat model. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39(10):1961-1973. doi: 10.1177/0271678X18773702.
3. Butrov AV, Torosyan BD, Chebokarov DV, Makhmutova

- GR. Therapeutic hypothermia in treatment of different cerebral injuries. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:75–81. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-75-81. (In Russian)
4. Xu W, Geng X, Fayyaz AI, et al. The modulatory role of hypothermia in post-stroke brain inflammation: mechanisms and clinical implications. *Cerebrovascular Diseases*. 2024;Jan29. doi: 10.1159/000536384.
 5. Liu H, Zhou M. The utility of therapeutic hypothermia on cerebral autoregulation. *Journal of Intensive Medicine*. 2022;3(1):27–37. doi: 10.1016/j.jointm.2022.08.004.
 6. Kobata H. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury: an overviews of reviews and future prospects. Preprints. 2024; 2024041171. doi: 10.20944/preprints202404.1171.v1.
 7. Kuluz JW, Prado R, Chang J, et al. Selective brain cooling increases cortical cerebral blood flow in rats. *American Journal of Physiology*. 1993; 265(3Pt2):H824–827. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H824.
 8. Frietsch T, Krafft P, Piepgras A, et al. Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. *Anesthesiology*. 2000;92(3):754–763. doi: 10.1097/00000542-200003000-00019.
 9. Niwa K, Takizawa Sh, Takagi Sh, Shinohara Y. Mild hypothermia disturbs regional cerebrovascular autoregulation in awake rats. *Brain Research*. 1998;789(1):68–73. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00013-4.
 10. Walter B, Bauer R, Kuhnen G, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000;20(8):1215–1224. doi: 10.1097/00004647-200008000-00007.
 11. LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, et al. Transcranial Doppler ultrasound during critical illness in children: survey of practices in pediatric neurocritical care centers. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(1):67–74. doi: 10.1097/PCC.0000000000002118.
 12. Norcliffe-Kaufmann L, Galindo-Mendez B, Garcia-Guarniz AL, et al. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(2):187–202. doi: 10.1007/s10286-017-0454-2.
 13. Bjertnaes L, Næsheim T, Reiherth E, et al. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395.
 14. Boyarintsev VV, Zhuravlev SV, Ardashev VN, Shevelev OA, Stulin ID, Sharinova IA, Kalenova IE. Characteristics of cerebral blood flow in the norm and pathologies in the course of craniocerebral hypothermia. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2019;53(4):59–64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64. (In Russian)
 15. Hoffman W, Albrecht R, Miletich D. Regional cerebral blood flow changes during hypothermia. *Cryobiology*. 1983;19:640–645. doi: 10.1016/0011-2240(82)90193-6.
 16. Filseth OM, Hermansen SE, Kondratiev T, et al. Cooling to hypothermic circulatory arrest by immersion vs. cardiopulmonary bypass (CPB): worse outcome after rewarming in immersion cooled pigs. *Frontiers in Physiology*. 2022;31(13):862729. doi: 10.3389/fphys.2022.862729.
 17. Guan J, Zhang S, Zhou Q, et al. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. *Interventional Neurology*. 2013;2(1):8–18. doi: 10.1159/000354732.
 18. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler series part III: interpretation. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology* 2009;49:244–259. doi: 10.1080/1086508X.2009.11079725.
 19. Omileke D, Pepperall D, Bothwell S, et al. Ultra-short duration hypothermia prevents intracranial pressure elevation following ischaemic stroke in rats. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:684353. doi: 10.3389/fneur.2021.684353.
 20. Lutsenko DG. Rat's brain microhemocirculation after hypothermic effect. *Problems of Cryobiology*. 2008;18(1):81–84.
 21. Crouch AC, Batra A, Greve JM. Hemodynamic response to thermal stress varies with sex and age: a murine MRI study. *The International Journal of Hyperthermia*. 2022;39(1):69–80. doi: 10.1080/02656736.2021.2018510.
 22. Fedinec AL, Liu J, Zhang R, et al. The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021;41(11):2897–2906. doi: 10.1177/0271678X211018035.
 23. Li M, Miao P, Zhu Y, et al. Functional laser speckle imaging of cerebral blood flow under hypothermia. *Journal of Biomedical Optics*. 2011;16(8):086011. doi: 10.1117/1.3610995.
 24. Bon LI, Maksimovich NY Morphological notions of the rat's brain blood circulation. *Vestnik VGMU*. 2018; 17(2):30–36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.2.30.
 25. Shevelev OA, Petrova MV, Saidov ShKh, Khodorovich NA, Pradkhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatology*. 2019;15(6):94–114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114. (In Russian)
 26. Dietrich WD, Bramlett HM. Temperature Control and the role of therapeutic hypothermia in traumatic brain injury. In: *Traumatic brain injury. Hot topics in acute care surgery and trauma*. Springer Cham; 2024; 311–329. doi: 10.1007/978-3-031-50117-3_18.

Для цитирования: Мельникова Н.Н., Горшкова О.П. Влияние иммерсионной гипотермии на скоростные показатели кортико-церебрального кровотока у крыс. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(4): 47–57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57

To cite: Melnikova N.N., Gorshkova O.P. Effect of immersion hypothermia on velocity indicators of cortico-cerebral blood flow in rats. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(4): 47–57. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-47-57