

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ НА СОСУДИСТЫЙ ТОНУС МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. Н. Мельникова ✉

Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Острая кровопотеря сопровождается ухудшением кровообращения, в том числе, на микроциркуляторном уровне. В клинических и в экспериментальных исследованиях идет поиск возможности нивелировать последствия этих нарушений. Использование гипотермии рассматривают не только как один из способов повышения выживаемости, но и как средство для улучшения церебрального микроциркуляторного кровообращения при геморрагии. Целью исследования было изучить состояние артериальных церебральных сосудов крыс при воздействии легкой гипотермии после острой кровопотери средней степени. Исследование проведено на наркотизированных крысах линии Вистар с помощью методики прижизненного микроскопирования. Изучали реакции пиальных артерий (начальный диаметр 10–40 мкм) при охлаждении животных до ректальной температуры 34 °С в условиях гемодинамической стабильности и при моделировании кровопотери (20% от ОЦК) при нормотермии и при гипотермии легкой степени. Результаты исследования показали, что 3,5 ч экспозиции в изучаемых условиях сопровождалась вазоконстрикцией у животных всех исследуемых групп. При гипотермическом состоянии организма наблюдали первоначальное уменьшение диаметра на 9% от уровня фона (от $24,9 \pm 0,9$ мкм до $22,7 \pm 0,7$ мкм; $p < 0,05$), а затем его восстановление через 2 ч (до $25,7 \pm 1,7$; $p > 0,05$). При кровопотере диаметр церебральных микрососудов уменьшался на протяжении первого часа на 20–25% (от $23,4 \pm 0,7$ мкм до $17,6 \pm 1,1$ мкм; $p < 0,001$) без дальнейшего восстановления (диаметр через 3,5 ч наблюдений составлял $16,7 \pm 0,8$ мкм). Вазоконстрикция при использовании гипотермии после кровопотери составила 8–10% за первые 45 мин наблюдений (от $22,6 \pm 1,3$ мкм до $20,3 \pm 1,2$ мкм; $p < 0,05$) с последующим уменьшением сокращения диаметр через 3,5 ч наблюдений составлял $21,4 \pm 1,4$ мкм). Сделан вывод, что использование легкой гипотермии приводило к сокращению вазоконстрикторного влияния умеренной кровопотери на пиальные микрососуды.

Ключевые слова: гипотермия, кровопотеря, церебральные сосуды**Финансирование:** работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-003.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (протокол № 05/10 от 10 мая 2021 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации 2013 г.✉ **Для корреспонденции:** Надежда Николаевна Мельникова
наб. Макарова, д. 6, г. Санкт-Петербург, 199034; melnn@mail.ru**Статья получена:** 30.06.2023 **Статья принята к печати:** 07.08.2023 **Опубликована онлайн:** 20.08.2023**DOI:** 10.47183/mes.2023.026

EFFECTS OF MILD HYPOTHERMIA ON THE CEREBRAL MICROVASCULAR TONE

Melnikova NN ✉

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Acute blood loss is associated with deterioration of blood circulation, including microcirculation. Clinical and experimental studies are focused on the search for the possibility of neutralizing the consequences of such impairment. The use of hypothermia is considered not only as a method to improve survival, but also as a method to improve cerebral microcirculation in hemorrhage. The study was aimed to assess the state of the rats' cerebral arteries in cases of mild hypothermic exposure after acute moderate blood loss. The study involving anesthetized Wistar rats was performed by vital microscopy. We assessed the responses of pial arteries (initial diameter 10–40 μ m) in animals cooled to the rectal temperature of 34 °C under conditions of hemodynamic stability and when simulating blood loss (20% of total blood loss) in normothermic animals and animals with mild hypothermia. The findings showed that 3.5 h of exposure were associated with vasoconstriction in animals of all studied groups. Hypothermic state of the body was associated with initial decrease in the diameter by 9% of the baseline (24.9 ± 0.9 μ m to 22.7 ± 0.7 μ m; $p < 0.05$) followed by restoration of the diameter after 2 h (to 25.7 ± 1.7 ; $p > 0.05$). Blood loss was associated with the decrease in the diameter of cerebral blood vessels by 20–25% within the first hour (23.4 ± 0.7 μ m to 17.6 ± 1.1 μ m; $p < 0.001$) and no subsequent restoration (the diameter was 16.7 ± 0.8 μ m after 3.5 h of monitoring). When using hypothermia, vasoconstriction following blood loss was 8–10% in the first 45 min of monitoring (22.6 ± 1.3 μ m to 20.3 ± 1.2 μ m; $p < 0.05$), then the constriction decrease was observed (the diameter was 21.4 ± 1.4 μ m after 3.5 h of monitoring). It was concluded that the use of mild hypothermia resulted in the reduced vasoconstrictor effect of moderate blood loss on the pial microvessels.

Keywords: hypothermia, blood loss, cerebral vessels**Funding:** the study was supported by the State Programme 47 GP "Scientific and Technological Development of the Russian Federation" (2019–2030), project 0134-2019-003.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Commission for Care and Use of Laboratory Animals, Pavlov Institute of Physiology RAS (protocol № 05/10 of 10 May 2021) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013).✉ **Correspondence should be addressed:** Nadezhda N. Melnikova
nab. Makarova, 6, Saint Petersburg, 199034; melnn@mail.ru**Received:** 30.06.2023 **Accepted:** 07.08.2023 **Published online:** 20.08.2023**DOI:** 10.47183/mes.2023.026

Кровопотеря при травмах — одна из основных причин повышенного уровня смертности как среди гражданских лиц, так и среди военнослужащих [1, 2]. В большинстве случаев тяжелое состояние пациентов с геморрагией усугубляет непреднамеренная гипотермия организма [3–5].

Согласно существующим рекомендациям по лечению травм с кровотечением, гипотермию следует избегать [6, 7]. Однако еще в начале 2000-х гг. в ряде зарубежных исследований были проведены эксперименты на животных с моделированием геморрагического шока и с использованием охлаждения. Большинство исследований, выполненных на различных видах животных, было сфокусировано на влиянии разных температур на выживаемость. Так, у крыс, подвергшихся летальному неконтролируемому кровотечению, охлаждение поверхности тела до 34 и 30 °C приводило к увеличению выживаемости (119 и 132 мин соответственно против 51 мин) по сравнению с нормотермными крысами [8]. Аналогичные результаты показаны для крыс, подвергшихся контролируемому геморрагическому шоку и охлажденных до 34 °C в течение 12 ч во время реанимации [9]. Терапевтическая легкая гипотермия (34 °C) при отсроченной ограниченной инфузионной терапии улучшала выживаемость крыс после неконтролируемого геморрагического шока [10].

Модели геморрагического шока на свиньях также продемонстрировали улучшение выживаемости при гипотермии. Так, поверхностное охлаждение до T_{tr} 34 °C улучшает выживаемость свиней, подвергшихся длительному геморрагическому шоку с регулируемым объемом и разрыву селезенки [11]. Глубокое гипотермическое искусственное кровообращение может улучшить выживаемость у свиней со смертельным неконтролируемым кровотечением [12]. Изучение травматического неконтролируемого геморрагического шока у кроликов показало, что легкая гипотермия (ректальная температура, или T_R , — 34 °C) после возобновления кровообращения улучшает раннюю выживаемость с улучшением работы органов без нарушений гомеостаза [13].

В дальнейшем были предприняты попытки изучения нейротекторных механизмов гипотермии. В одном из последних обзоров приведены доказательства эффективности использования терапевтической гипотермии при операциях на сердце, при черепно-мозговых травмах и неонатальной энцефалопатии как в исследованиях на животных, так и в клинических испытаниях [14]. Основным результатом использования гипотермии является предотвращение необратимого некроза нейронов и ишемического повреждения головного мозга.

Применение терапевтической гипотермии в клинической практике при геморрагическом шоке и реанимации может быть эффективным в снижении образования активных форм кислорода и уменьшении проницаемости сосудов [15], что способствует более успешной реанимации пациентов. Доказано, что терапевтическая гипотермия до 34 °C при контролируемом или неконтролируемом геморрагическом шоке у крыс уменьшает кровопотерю и потребление кислорода и не вызывает коагулопатии [16]. На модели овец показано, что применение умеренной гипотермии у здоровых животных ассоциировалось со значительным снижением плотности подъязычных капилляров при отсутствии выраженных изменений системной гемодинамики [17].

Подтверждено позитивное влияние легкой гипотермии на микроциркуляцию коры головного мозга, измеряемую с помощью многоканальной лазерной флоуметрии,

на модели остановки сердца у кроликов [18]. Подобный эффект улучшения церебрального микроциркуляторного кровообращения наблюдали у крыс, получавших раннюю легкую гипотермию всего тела во время реанимации после остановки сердца [19]. В то же время, легкая гипотермия снижала как церебральный кровоток в микрососудах свиней, так и церебральный метаболизм после восстановления циркуляции крови по сравнению с нормотермическими животными [20, 21]. Общий эффект заключался в том, что во время гипотермии улучшалось соотношение потребности и снабжения мозга кислородом.

Пилотное исследование, оценивающее влияние системной гипотермии на микроциркуляцию при тяжелом геморрагическом шоке, было осуществлено в 2021 г. [22]. В нем показано, что, хотя геморрагия вызывает серьезные нарушения микроциркуляции в сублингвальной области, в ворсинках кишечника и в коре почек овец, последующее снижение ректальной температуры до 33–34 °C улучшает микроциркуляторное кровоснабжение этих областей.

В нашей предыдущей работе иммерсионное охлаждение организма усугубляло микроциркуляторную дисфункцию, вызванную острой массивной кровопотерей [23]. При таком быстром охлаждении крыс на стадии умеренной гипотермии наблюдалось аддитивное влияние гипотермии и геморрагии на вазоконстрикторные реакции церебральных микрососудов. Для установления картины взаимовлияний гипотермии и кровопотери была поставлена цель — изучить воздействие легкой гипотермии при предварительно вызванной кровопотере средней степени на микрососудистое русло коры головного мозга крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar ($n = 23$) массой 280–310 г из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Наркотизацию животных осуществляли с помощью раствора уретана (в/б, 1000 мг/кг). Для исследования *in vivo* церебральных микрососудов производили краниотомию теменных костей размером 7–5 мм, в пределах окна удаляли твердую мозговую оболочку. В левую бедренную артерию вставляли катетер, заполненный гепаринизированным (40 Ед/мл) физиологическим раствором, для прямого измерения артериального давления, а в правую бедренную артерию — для отбора крови. Во время операций у крыс поддерживали T_{tr} на уровне 37–38 °C с помощью электрической грелки для мелких животных.

При проведении эксперимента животных случайным образом распределяли на три группы. Животных 1-й группы ($n = 7$) охлаждали до T_{tr} 34 °C, затем температуру поддерживали на этом уровне на протяжении 3,5 ч эксперимента. У животных 2-й группы ($n = 6$) моделировали кровопотерю из расчета 20% от ОЦК, в дальнейшем животное с начальной T_{tr} 37 °C находилось при комнатной температуре 20–22 °C на протяжении 3,5 ч эксперимента. Животных 3-й группы ($n = 10$) после предварительно вызванной кровопотери (из расчета 20% от ОЦК) охлаждали в воздушной среде до T_{tr} 34 °C, которую поддерживали на протяжении 3,5 ч.

Отбор артериальной крови осуществляли из расчета 1,2 мл на 100 г веса животного или 20% от ОЦК, что приравнивается к кровопотере средней тяжести, т. е. у крысы с весом 300 г доза эксфузии крови составляла

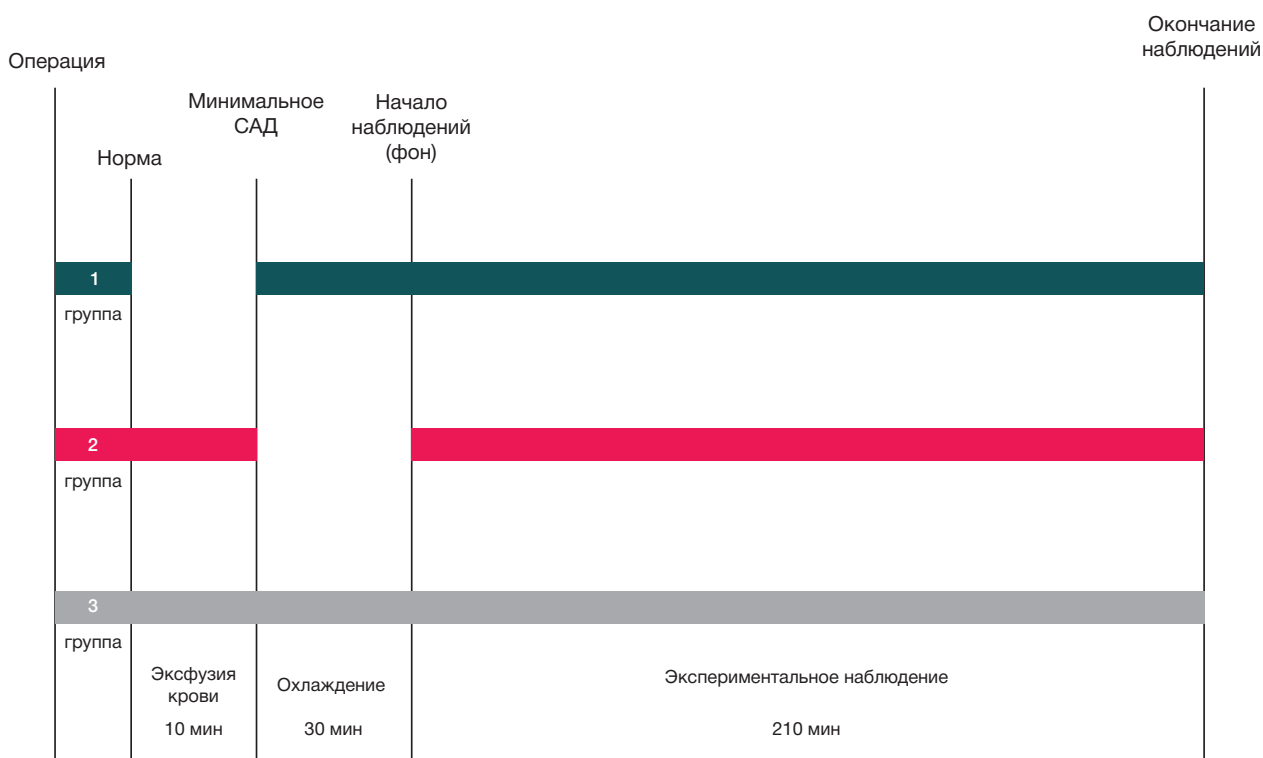


Рис. 1. Дизайн эксперимента

3,6 мл. Время забора крови составляло около 10 мин, средняя скорость эксфузии — 0,36 мл/мин.

Охлаждение крыс до T_p 34 °С осуществляли в воздушной среде при обычной комнатной температуре путем частичного смачивания спины животного и использования направленного потока воздуха с помощью бытового вентилятора. Длительность охлаждения составляла около 30 мин.

Порядок воздействий в каждой группе во время эксперимента представлен на рис. 1.

Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла мягкой (сосудистой) оболочки коры головного мозга осуществляли на установке витальной микроскопии, в состав которой входили микроскоп ЛЮМАМ К-1 («ЛОМО»; Россия) с контактным темнопольным объективом и цветная видеокамера ACUMEN AiP-B84A (ACUMEN Int. Corp.; Тайвань). Полученное изображение обрабатывали на компьютере в пакете программ Pinnacle Studio. Калибровку измерений производили при помощи стандартного объект-микрометра ОШ-1 (цена деления — 10 мкм).

После предварительных процедур (охлаждение / эксфузия / их совместное воздействие) на протяжении 3,5 ч эксперимента каждые 15 мин регистрировали реакции пиальных артериальных сосудов. Исходный диаметр микрососудов составлял 10–40 мкм, большинство

артерий имели диаметр порядка 20–25 мкм. В каждой серии эксперимента на каждом временном отрезке делали по 50–90 измерений на идентичных участках сосудов. После окончания экспериментов животных усыпляли передозировкой раствора уретана.

Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений по ЭКГ, среднее артериальное давление (прямое измерение через катетер от бедренной артерии) и частоту дыхания (угольный датчик). С помощью АЦП Е-154 (L-Card; Россия) аналоговые сигналы оцифровывали и записывали в памяти компьютера.

При статистической обработке данных использовали пакет программ STATISTICA 6.0, достоверность различий внутри каждой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, уровень достоверности различий — $p < 0,05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя $\pm$ ошибка средней ($M \pm SE$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели функционального состояния организма до начала воздействия (обозначены как норма) были одинаковыми ($p > 0,05$) во всех экспериментальных

Таблица. Параметры функционального состояния крыс до начала наблюдений

Группы	1	2	3	2	3	1	3	2
Параметры	Норма			Забор крови, min САД		Начало наблюдений (фон)		
						Гипотермия, T_p 34 °С		Нормотермия, T_p 37 °С
САД	104,0 $\pm$ 6,4	107,5 $\pm$ 4,6	103,5 $\pm$ 4,9	42,7 $\pm$ 2,8 ^{***}	39,0 $\pm$ 1,9 ^{***}	92,2 $\pm$ 6,3 [*]	72,4 $\pm$ 4,7 ^{***†††}	55,0 $\pm$ 3,5 ^{***††}
ЧСС	458 $\pm$ 11,1	471,5 $\pm$ 10,8	450,4 $\pm$ 7,4	447,3 $\pm$ 11 [*]	422,9 $\pm$ 13,1 [*]	385,7 $\pm$ 6,8 ^{**}	374,7 $\pm$ 8,7 ^{**}	435,3 $\pm$ 14,5
ЧД	109,1 $\pm$ 3,2	103,3 $\pm$ 2,4	101,6 $\pm$ 5,6	101,0 $\pm$ 8,3	101,9 $\pm$ 10,5	103,4 $\pm$ 5,5	76,8 $\pm$ 6,2 ^{**†}	95,7 $\pm$ 7,8

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ при сравнении показателей с нормой; † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$, ††† — $p < 0,001$ при сравнении показателей начала наблюдений и забора крови.

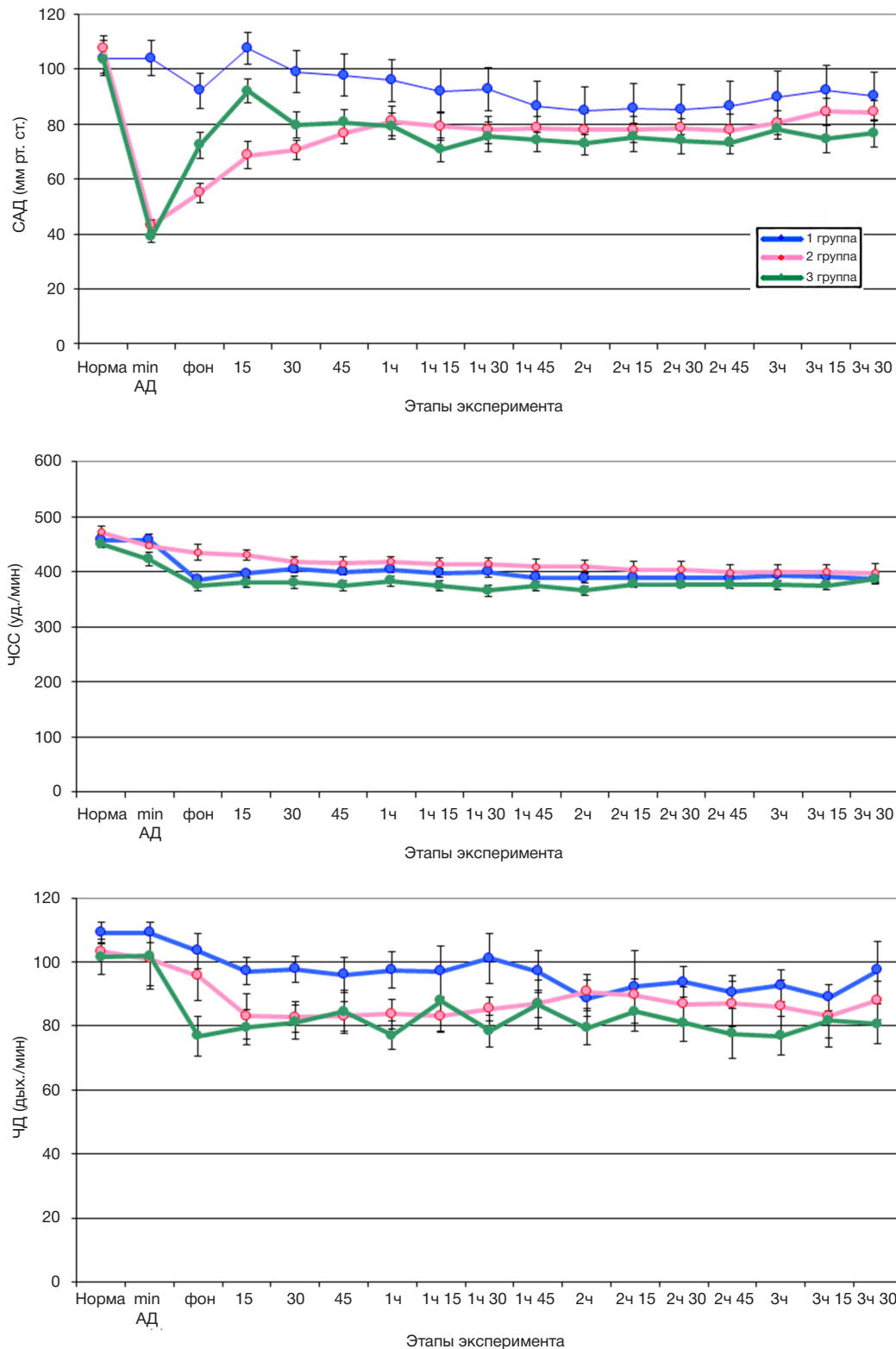


Рис. 2. Среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений у крыс во время эксперимента

группах (таблица). Во 2-й и 3-й группах предварительная эксфузия крови, эквивалентная 20% ОЦК, приводила к резкому снижению САД на 60% ($p < 0.001$), небольшому снижению ЧСС на 5–7% ($p < 0.05$), однако ЧД оставалась без изменений ($p > 0.05$). В 1-й и 3-й группах при достижении к началу наблюдений $T_{\text{р}} 34^{\circ}\text{C}$ (обозначено как фон) показатель САД был ниже значений нормы на 11% ($p < 0.05$) и на 30% ($p < 0.001$) соответственно, ЧСС снижался на 16–17% ($p < 0.01$) в обеих группах,

ЧД на 5% ($p > 0.05$) в 1-й группе и на 24% ($p < 0.01$) — в 3-й группе. Во 2-й группе к началу наблюдений (фон) показатель САД увеличился на 29% ($p < 0.01$) от зафиксированного минимального САД во время забора крови, а значения ЧСС и ЧД несколько уменьшились ($p > 0.05$), при этом $T_{\text{р}}$ составляла $37,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Таким образом, к началу наблюдений (фон) физиологические показатели животных достигали определенных значений, отличающихся от параметров нормы, после

чего в течение 3,5 ч в 1-й и 3-й группах у животных поддерживалась нужная по условиям эксперимента T_p 34 °С, а животные 2-й группы находились при комнатной температуре.

В 1-й группе (рис. 2) на 15-й минуте гипотермического состояния крысы САД несколько повышалось до $107,7 \pm 5,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), но в дальнейшем находилось в интервале 85–98 мм рт. ст. ЧСС у животных этой группы в течение первых 1,5 ч наблюдений была несколько выше фона, а затем — на его уровне, но до значений нормы не поднималась. Попарное сравнение ЧД в 1-й группе показало небольшое статистически значимое различие между этим показателем в норме и при гипотермическом состоянии животного ($p < 0,05$) на протяжении всего эксперимента.

Во 2-й группе на всем этапе экспериментального наблюдения животных T_p снижалась и к концу наблюдений (через 3,5 ч) достигала значения $34,3 \pm 0,3$ °С. САД равномерно поднималось в течение 1 ч до значений 80 мм рт. ст. ($p < 0,01$), затем оставалось на этом уровне до конца наблюдений. ЧСС имела тенденцию к снижению на всем периоде наблюдений, в конце этого периода значение ЧСС было на 16% ниже нормы и на 9% ниже фона ($p < 0,01$). ЧД удерживалась на уровне фоновых значений.

В 3-й группе САД к моменту начала охлаждения животных поднялось до уровня $53,9 \pm 3,7$ мм рт. ст., при дальнейшем охлаждении продолжило увеличение до $72,4 \pm 4,7$ мм рт. ст. в точке начала наблюдений и имело максимальное значение после кровопотери на 15-й минуте наблюдений $92,1 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ЧСС и ЧД на всем периоде наблюдений находились на уровне фона.

На рис. 3 представлены результаты прямых измерений диаметра пиальных артерий в мкм.

На этапе эксперимента от исходного состояния животного до фоновых значений в начале наблюдения изменение диаметра сосудов рассчитывали в процентах от исходного диаметра (норма). Вазоконстрикцию наблюдали во всех трех группах, как при предварительной эксфузии крови, так и при охлаждении животных. В момент минимального САД сужение сосудов составило 9% во 2-й группе и 4% в 3-й группе. После охлаждения животных к началу наблюдений уменьшение диаметра составило в 1-й группе $17,2 \pm 2,8\%$, в 3-й — $18,4 \pm 2,3\%$ от нормы ($p < 0,001$).

Для объективной оценки дальнейших изменений микрососудистого русла в ходе экспериментального наблюдения за 100% взяли величину диаметра сосудов в начале этого этапа (фон). Эти изменения показаны на рис. 4. При продолжающемся гипотермическом состоянии организма (1-я группа) происходило первоначальное уменьшение диаметра, а затем его восстановление до уровня фона через 2 ч. Во 2-й группе в ходе экспериментального наблюдения при комнатной температуре диаметр церебральных микрососудов продолжил уменьшаться на протяжении первого часа, а затем оставался на уровне 80% от фона, не демонстрируя тенденции к восстановлению. Сужение артерий у животных 3-й группы, подвергшихся сочетанному воздействию кровопотери и гипотермии, за первые 45 мин экспериментальных наблюдений было в 2 раза меньше, чем у животных 2-й группы, в дальнейшем это соотношение увеличивалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основными факторами синдрома острой кровопотери являются уменьшение ОЦК, изменения сосудистого тонуса и снижение сердечного выброса [7, 24]. Считается, что при кровопотере 15% ОЦК действует компенсаторный механизм, но при большей кровопотере для предотвращения прогрессирующей гипотонии он оказывается несостоятельным. В нашей работе была использована модель острой кровопотери средней степени для мелких животных (средняя скорость эксфузии составляла 0,36 мл/мин) при общей кровопотере 20% ОЦК, которая приводила к снижению САД до значений ≈ 40 мм рт. ст. В дальнейшем при нормотермии происходила незначительная компенсация давления: к началу наблюдений во 2-й группе САД поднялось до $55 \pm 3,5$ мм рт. ст., а затем плавно увеличивалось во времени до 70–80 мм рт. ст. При гипотермическом воздействии на фоне кровопотери (3-я группа) компенсаторное увеличение САД наступало раньше и было более значительным (до 90 мм рт. ст.). На основании этих результатов можно отметить, что в условиях острой кровопотери 20% ОЦК компенсация САД происходила быстрее и эффективнее при гипотермии легкой степени, чем при нормотермии.

Безусловно, артериальное давление служит лишь средством энергообеспечения тканей и не отражает в

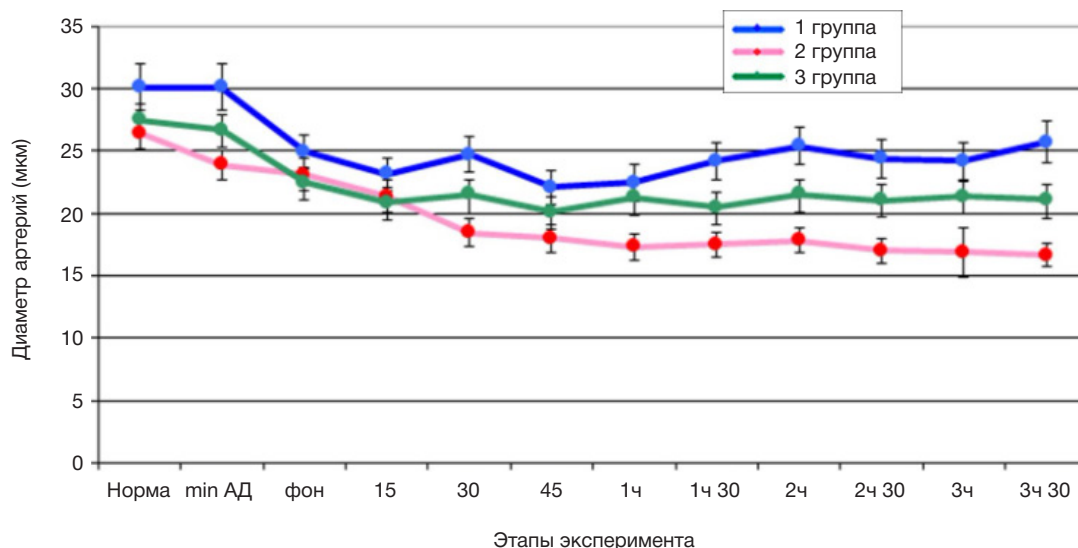


Рис. 3. Изменение диаметра пиальных артерий на разных этапах эксперимента

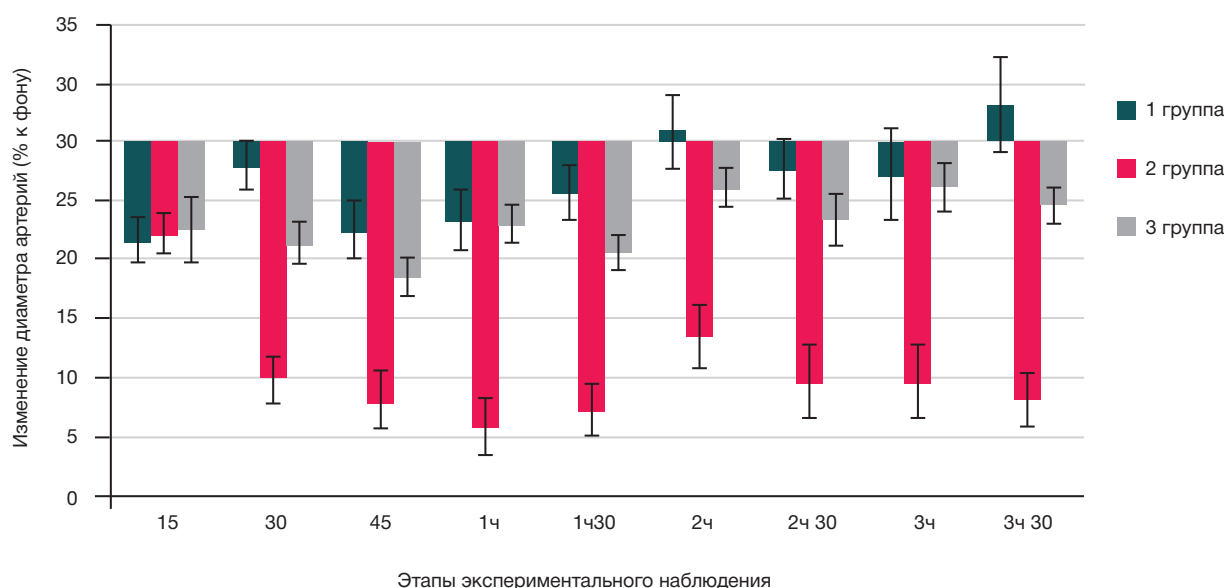


Рис. 4. Динамика изменений диаметров пияльных артерий крыс по отношению к фону в различных экспериментальных группах

полной мере гипоперфузию тканей, возникающую при острой потере части ОЦК, тем не менее, по изменению величины САД можно ориентировочно оценить состояние тканевого кровотока. Считается, что при САД более 80 мм рт. ст. капиллярный кровоток сохранен, при САД ниже 55 мм рт. ст. прекращается ауторегуляция в органах, а критическое нарушение перфузии головного мозга возникает при САД ниже 35 мм рт. ст. [24]. Поскольку в нашем исследовании при использовании гипотермии наблюдалась более быстрая компенсация САД до 90 мм рт. ст. и его последующее поддержание на уровне 75–80 мм рт. ст., можно предположить, что гипотермическое воздействие легкой степени предотвращает или существенно снижает риск развития гипоксии органов.

Результаты данной экспериментальной работы подтверждают, что легкая степень гипотермии как при средней степени кровопотери, так и без нее однозначно влияет на изменение состояния микроциркуляторного русла у наркотизированных крыс. Мы наблюдали вазоконстрикцию по сравнению с исходными показателями у животных всех экспериментальных групп (рис. 3). На протяжении 3,5 ч наблюдений были отмечены лишь небольшие различия в показателях ЧСС и ЧД у крыс разных экспериментальных групп в первые 90 мин, а на заключительном этапе эти показатели не отличались ($p > 0,05$), более того, и различия в значениях САД между всеми группами в конце наблюдений не были статистически достоверны. Таким образом, было показано, что экспозиция животных в течение 3,5 ч при гипотермии, при нормотермии после кровопотери и при сочетанном воздействии кровопотери и гипотермии не приводила к существенным отличиям САД, ЧСС и ЧД на заключительном этапе, однако сопровождалась изменением диаметра пияльных артерий у крыс всех исследуемых групп.

Компенсация при кровопотере возникает в том числе в результате рефлекторной симпатико-опосредованной артериолярной вазоконстрикции, вызванной катехоламинами, действующими на $\alpha 1$ -рецепторы [7]. В нашей работе показано, что происходит спазм не только периферических, но и церебральных артериальных сосудов, по крайней мере, в изучаемой нами теменной области коры. Считается, что основная роль в

перераспределении крови для обеспечения адекватного кровоснабжения ткани мозга принадлежит именно пияльным артериям [25].

При гипотермии с самого начала процесса охлаждения нами зарегистрированы микроциркуляторные нарушения, что согласуется с существующими исследованиями. Так, при изучении влияния умеренной степени гипотермии на динамику показателей микроциркуляторного русла зоны проекции хвостовой вены крыс были показаны развитие вазоконстрикции и снижение показателей микроциркуляции [26]. Эксперименты на сосудах мозга показали ту же зависимость: во время охлаждения кровотока в церебральных микрососудах прогрессивно снижается [21]. Микроциркуляция может играть решающую роль, когда клеточный метаболизм адаптируется к колебаниям температуры. При снижении температуры и, соответственно, скорости метаболизма, сужаются прекапиллярные резистивные сосуды, уменьшая кровоток, что приводит к менее эффективной перфузионной способности микроциркуляции [20, 21]. Тем не менее, в этих работах показано, что охлаждение не приводило к ухудшению снабжения мозга кислородом, поскольку при снижении перфузии церебральных сосудов концентрация кислорода оставалась стабильной или даже повышенной. Этот важный факт свидетельствует, что при гипотермии соотношение потребности и снабжения мозга кислородом улучшается.

Взаимосвязь гипотермии и геморрагии неоднократно изучали в различных условиях, однако число исследований, оценивающих влияние системного гипотермического воздействия на микроциркуляторное русло головного мозга при острой кровопотере, невелико. Модели геморрагического шока на различных видах животных продемонстрировали улучшение выживаемости при гипотермии [8–13]. Было показано улучшение микроциркуляторного кровоснабжения головного мозга при сердечно-легочной реанимации с помощью легкой гипотермии [18, 19, 27]. Наше исследование также показало, что использование гипотермии легкой степени улучшало состояние микроциркуляторного русла коры головного мозга крыс после острой умеренной кровопотери. Это согласуется с результатами исследований, показавших, что при геморрагическом шоке системное переохлаждение

организма защищало от дальнейших нарушений в области микрососудистого русла коры почек, ворсинок кишечника и сублингвальной области [22].

В нашем предыдущем исследовании при непрерывном иммерсионном охлаждении животных до гипотермической остановки дыхания в период глубокой гипотермии происходило сужение сосудов примерно на 20% от нормы, а при предварительно вызванной кровопотере (35% ОЦК) и последующем охлаждении сужение сосудов составляло более 30% [23]. В этой работе охлаждение до столь низких температур не проводили, охлаждение животных 1-й и 3-й групп выполняли лишь до $T_{\text{р}} 34^{\circ}\text{C}$, а величина эксфузии крови составляла 20% от ОЦК. При таких более мягких условиях сужение менее выражено, что свидетельствует о прямой зависимости величины вазоконстрикции от степени воздействия негативных факторов на организм.

Нейропротекторные механизмы гипотермии при использовании ее после нарушений церебральной микроциркуляции до конца не изучены. Легкая гипотермия после реперфузионного повреждения снижает повышенный коэффициент экстракции кислорода в головном мозге [19]. В обзоре, посвященном влиянию терапевтической гипотермии при неврологических состояниях, отмечалось, что определяющим механизмом протекторного действия гипотермии служат замедление

скорости метаболизма и снижение потребности мозга в кислороде и глюкозе [28]. Можно предположить, что именно снижение потребности в кислороде лежит в основе компенсации гипотермией сниженного мозгового кровотока после острого геморрагического воздействия.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях гипотермии легкой степени, геморрагии 20% ОЦК и их сочетанном воздействии в пияльных микрососудах наркотизированных крыс наблюдались преимущественно вазоконстрикторные эффекты. Использование легкой гипотермии приводило к существенному сокращению вазоконстрикторного влияния острой кровопотери средней степени на церебральные микрососуды. Необходимо отметить, что на сегодняшний день, несмотря на обширные исследования в области применения гипотермии в медицинской практике, данные относительно использования гипотермии в моделях травмы и геморрагии животных и человека довольно немногочисленны. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности и наиболее эффективных схем применения гипотермии при травматическом повреждении и кровопотере.

Литература

1. Perlman R, Callum J, Laflamme C, Tien H, Nascimento B, Beckett A, Alam A. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 107. PubMed PMID: 27095272.
2. Poh PY, Gagnon D, Romero SA, Convertino VA, Adams-Huet B, Crandall CG. Hemodynamic stability to surface warming and cooling during sustained and continuous simulated hemorrhage in humans. *Shock*. 2016; 46 (3 Suppl 1): 42–9. PubMed PMID: 27224744.
3. van Veelen MJ, Brodmann Maeder M. Hypothermia in trauma. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (16): 8719. PubMed PMID: 34444466.
4. Rösli D, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. The impact of accidental hypothermia on mortality in trauma patients overall and patients with traumatic brain injury specifically: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2020; 44 (12): 4106–17. PubMed PMID: 32860141.
5. Rauch S, Miller C, Bräuer A, Wallner B, Bock M, Paal P. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (16): 8749. PubMed PMID: 34444504.
6. Григорьев Е. В., Лебединский К. М., Щеголев А. В., Бобовник С. В., Буланов А. Ю., Заболотских И. Б. и др. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (1): 5–24.
7. Bonanno FG. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. *J Clin Med*. 2023; 12 (1): 260. PubMed PMID: 36615060.
8. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia. *Crit Care Med*. 1999; 27 (8): 1557–64. PubMed PMID: 10470764.
9. Wu X, Stezoski J, Safar P, Nozari A, Tisherman SA. After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. *J Trauma*. 2003; 55 (2): 308–16. PubMed PMID: 12913642.
10. Hachimi-Idrissi S, Yang X, Nguyen DN, Huyghens L. Combination of therapeutic mild hypothermia and delayed fluid resuscitation improved survival after uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Resuscitation*. 2004; 62 (3): 303–10. PubMed PMID: 15325450.
11. Wu X, Kochanek PM, Cochran K, Nozari A, Hensch J, Stezoski SW, et al. Mild hypothermia improves survival after prolonged, traumatic hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma*. 2005; 59 (2): 291–301. PubMed PMID: 16294067.
12. Alam HB, Rhee P, Honma K, Chen H, Ayuste EC, Lin T et al. Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J Trauma*. 2006; 60 (1): 134–46. PubMed PMID: 16456447.
13. Jiang SY, Zhao YY, Zhao XG. Potential role of therapeutic hypothermia in the salvage of traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2013; 17 (3): 318. PubMed PMID: 23714428.
14. Hong JM, Choi ES, Park SY. Selective brain cooling: a new horizon of neuroprotection. *Front Neurol*. 2022; 20; 13: 873165. PubMed PMID: 35795804.
15. Childs EW, Udobi KF, Hunter FA. Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2005; 58 (2): 271–7. PubMed PMID: 15706187.
16. Li T, Lin X, Zhu Y, Li L, Liu L. Short-term, mild hypothermia can increase the beneficial effect of permissive hypotension on uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2012; 116 (6): 1288–98. PubMed PMID: 22546964.
17. He X, Su F, Taccone FS, Maciel LK, Vincent JL. Cardiovascular and microvascular responses to mild hypothermia in an ovine model. *Resuscitation*. 2012; 83 (6): 760–6. PubMed PMID: 22155698.
18. Chun-Lin H, Jie W, Xiao-Xing L, Xing L, Yu-Jie L, Hong Z, et al. Effects of therapeutic hypothermia on coagulopathy and microcirculation after cardiopulmonary resuscitation in rabbits. *Am J Emerg Med*. 2011; 29 (9): 1103–10. PubMed PMID: 20951524.
19. Gong P, Zhao S, Wang J, Yang Z, Qian J, Wu X, et al. Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 97: 109–14. PubMed PMID: 26485658.

20. Wu J, Yuan W, Li J, Zhao Y, Li J, Li Z. Effects of mild hypothermia on cerebral large and small microvessels blood flow in a porcine model of cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2017; 27 (2): 297–303. PubMed PMID: 28405859.
21. Donadello K, Su F, Annoni F, Scolletta S, He X, Peluso L, et al. The effects of temperature management on brain microcirculation, oxygenation and metabolism. *Brain Sci*. 2022; 12 (10): 1422. PubMed PMID: 36291355.
22. Caminos Eguillor JF, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Buscetti MG, Canales HS, Lattanzio B, et al. Effects of systemic hypothermia on microcirculation in conditions of hemodynamic stability and in hemorrhagic shock. *Shock*. 2021; 55 (5): 686–92. PubMed PMID: 32694390.
23. Мельникова Н. Н. Воздействие системной гипотермии на реакции пиллярных артерий при острой массивной кровопотере у наркотизированных крыс линии Wistar. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2022; 58 (5): 382–92.
24. Васильев А. Г., Хайцев Н. В., Балашов А. Л., Балашов Л. Д., Кравцова А. А., Трашков А.П. и др. О патогенезе синдрома острой кровопотери. *Педиатр*. 2019; 10 (3): 93–100.
25. Маркина Л. Д., Ширяева Е. Е., Маркин В. В. Морфофункциональные особенности пиллярных артерий зон смежного кровоснабжения головного мозга в условиях острой циркуляторной гипоксии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; (1): 40–2.
26. Лычева Н. А., Седов А. В., Макушкина Д. А., Шахматов И. И., Вдовин В. М. Непреднамеренная гипотермия как фактор нарушения работы микроциркуляторного русла. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100 (2): 252–6.
27. Yu H, Wang L, Zhang H, Wei W, Chen Y, Tang W. Effect of mild hypothermia on cerebral microcirculation in a murine cardiopulmonary resuscitation model. *Microcirculation*. 2019; 26 (6): e12537. PubMed PMID: 30801897.
28. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. *Curr Med Chem*. 2019; 26 (29): 5430–55. PubMed PMID: 31057103.

References

1. Perlman R, Callum J, Laflamme C, Tien H, Nascimento B, Beckett A, Alam A. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 107. PubMed PMID: 27095272.
2. Poh PY, Gagnon D, Romero SA, Convertino VA, Adams-Huet B, Crandall CG. Hemodynamic stability to surface warming and cooling during sustained and continuous simulated hemorrhage in humans. *Shock*. 2016; 46 (3 Suppl 1): 42–9. PubMed PMID: 27224744.
3. van Veelen MJ, Brodmann Maeder M. Hypothermia in trauma. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (16): 8719. PubMed PMID: 34444466.
4. Rösli D, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. The impact of accidental hypothermia on mortality in trauma patients overall and patients with traumatic brain injury specifically: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2020; 44 (12): 4106–17. PubMed PMID: 32860141.
5. Rauch S, Miller C, Bräuer A, Wallner B, Bock M, Paal P. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (16): 8749. PubMed PMID: 34444504.
6. Grigorev EV, Lebedinskij KM, Shhegolev AV, Bobovnik SV, Bulanov AY, Zabolotskij IB, i dr. Reanimaciya i intensivnaya terapiya pri ostroj massivnoj krvopotere u vzroslyx pacientov. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; (1): 5–24. Russian.
7. Bonanno FG. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. *J Clin Med*. 2023; 12 (1): 260. PubMed PMID: 36615060.
8. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia. *Crit Care Med*. 1999; 27 (8): 1557–64. PubMed PMID: 10470764.
9. Wu X, Stezoski J, Safar P, Nozari A, Tisherman SA. After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. *J Trauma*. 2003; 55 (2): 308–16. PubMed PMID: 12913642.
10. Hachimi-Idrissi S, Yang X, Nguyen DN, Huyghens L. Combination of therapeutic mild hypothermia and delayed fluid resuscitation improved survival after uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Resuscitation*. 2004; 62 (3): 303–10. PubMed PMID: 15325450.
11. Wu X, Kochanek PM, Cochran K, Nozari A, Henchir J, Stezoski SW, et al. Mild hypothermia improves survival after prolonged, traumatic hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma*. 2005; 59 (2): 291–301. PubMed PMID: 16294067.
12. Alam HB, Rhee P, Honma K, Chen H, Ayuste EC, Lin T et al. Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J Trauma*. 2006; 60 (1): 134–46. PubMed PMID: 16456447.
13. Jiang SY, Zhao YY, Zhao XG. Potential role of therapeutic hypothermia in the salvage of traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2013; 17 (3): 318. PubMed PMID: 23714428.
14. Hong JM, Choi ES, Park SY. Selective brain cooling: a new horizon of neuroprotection. *Front Neurol*. 2022; 20; 13: 873165. PubMed PMID: 35795804.
15. Childs EW, Udobi KF, Hunter FA. Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2005; 58 (2): 271–7. PubMed PMID: 15706187.
16. Li T, Lin X, Zhu Y, Li L, Liu L. Short-term, mild hypothermia can increase the beneficial effect of permissive hypotension on uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2012; 116 (6): 1288–98. PubMed PMID: 22546964.
17. He X, Su F, Taccone FS, Maciel LK, Vincent JL. Cardiovascular and microvascular responses to mild hypothermia in an ovine model. *Resuscitation*. 2012; 83 (6): 760–6. PubMed PMID: 22155698.
18. Chun-Lin H, Jie W, Xiao-Xing L, Xing L, Yu-Jie L, Hong Z, et al. Effects of therapeutic hypothermia on coagulopathy and microcirculation after cardiopulmonary resuscitation in rabbits. *Am J Emerg Med*. 2011; 29 (9): 1103–10. PubMed PMID: 20951524.
19. Gong P, Zhao S, Wang J, Yang Z, Qian J, Wu X, et al. Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 97: 109–14. PubMed PMID: 26485658.
20. Wu J, Yuan W, Li J, Zhao Y, Li J, Li Z. Effects of mild hypothermia on cerebral large and small microvessels blood flow in a porcine model of cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2017; 27 (2): 297–303. PubMed PMID: 28405859.
21. Donadello K, Su F, Annoni F, Scolletta S, He X, Peluso L, et al. The effects of temperature management on brain microcirculation, oxygenation and metabolism. *Brain Sci*. 2022; 12 (10): 1422. PubMed PMID: 36291355.
22. Caminos Eguillor JF, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Buscetti MG, Canales HS, Lattanzio B, et al. Effects of systemic hypothermia on microcirculation in conditions of hemodynamic stability and in hemorrhagic shock. *Shock*. 2021; 55 (5): 686–92. PubMed PMID: 32694390.
23. Melnikova NN. Vozdejstvie sistemnoj gipotermii na reakcii pial'nyx arterij pri ostroj massivnoj krvopotere u narkotizirovannyx kryx linii Wistar. *Zhurnal ehvolucionnoj bioximii i fiziologii*. 2022; 58 (5): 382–92. Russian.
24. Vasilev AG, Xajcev NV, Balashov AL, Balashov LD, Kravcova AA., Trashkov AP, i dr. O patogeneze sindroma ostroj krvopoteri. *Pediatr*. 2019; 10 (3): 93–100. Russian.
25. Markina LD, Shiryaeva EE, Markin VV. Morfofunkcional'nye osobennosti pial'nyx arterij zon smezhnogo krvosnabzheniya golovnogo mozga v usloviyax ostroj cirkulyatornoj gipoksii. *Tixookeanskij medicinskij zhurnal*. 2015; (1): 40–2. Russian.
26. Lycheva NA, Sedov AV, Makushkina DA, Shaxmatov II, Vdovin VM.

- Neprednamerennaya gipotermiya kak faktor narusheniya raboty mikrocirkulyatornogo rusla. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2019; 100 (2): 252–6. Russian.
27. Yu H, Wang L, Zhang H, Wei W, Chen Y, Tang W. Effect of mild hypothermia on cerebral microcirculation in a murine cardiopulmonary resuscitation model. Microcirculation. 2019; 26 (6): e12537. PubMed PMID: 30801897.
28. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. Curr Med Chem. 2019; 26 (29): 5430–55. PubMed PMID: 31057103.