

Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор)О. А. Шевелев^{1,2}, М. В. Петрова^{1,2}, Ш. Х. Саидов¹, Н. А. Ходорович², П. Прадхан^{2*}¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

* Непал

Neuroprotection Mechanisms in Cerebral Hypothermia (Review)Oleg A. Shevelev^{1,2}, Marina V. Petrova^{1,2}, Shavkat Kh. Saidov¹,
Nadezhda A. Khodorovich², Pranil Pradkhan^{2*}¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

* Nepal

Обзор посвящен рассмотрению нейропротекторных механизмов терапевтической гипотермии с позиций метаболической депрессии и реакций геномного перепрограммирования нейронов, развивающихся при понижении температуры головного мозга.

К объяснению эффектов влияния низких температур привлечена концепция гипотермического прекодиционирования, основанная на развитии типовых неспецифических реакций, обеспечивающих формирование цитопротекторного фенотипа нейронов при действии потенциально опасных раздражителей — ишемии, реперфузии и переохлаждения. Показана роль краниocereбральной гипотермии, как методики селективного гипотермического воздействия на головной мозг с целью нейропротекции и коррекции нарушений температурного баланса головного мозга.

Подход к терапевтической гипотермии как к гипотермическому прекодиционированию позволяет существенно расширить области ее применения и использовать в различных методических вариантах.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия; прекодиционирование; тепловой баланс; головной мозг

The review focuses on the neuroprotective mechanisms of therapeutic hypothermia from the standpoint of metabolic depression and genomic reprogramming of neurons that develop when brain temperature decreases.

The concept of hypothermic pre-conditioning based on the development of typical nonspecific reactions for the formation of the cytoprotective phenotype of neurons due to potentially dangerous stimuli, such as ischemia, reperfusion, and hypothermia, was used to explain the effects of low temperatures. The data confirming the role of therapeutic cerebral hypothermia as a technique of selective brain exposure to mild cold for the neuroprotection and correction of temperature balance disorders are shown.

The approach to therapeutic hypothermia as a hypothermic pre-conditioning allows to significantly expand the scope of its use in various procedural variants.

Keywords: therapeutic hypothermia; pre-conditioning; thermal balance; brain

DOI:10.15360/1813-9779-2019-6-94-114

Введение

Начиная с середины XX века механизмы терапевтической гипотермии (ТГ) традиционно рассматривают с позиций развития метаболической депрессии при понижении температуры тканей, влекущей за собой уменьшение

Introduction

Since the mid-twentieth century, the mechanisms of therapeutic hypothermia (TH) have been traditionally considered within the framework of metabolic depression due to the tissue temperature drop, leading to reduction of oxygen and substrate

Адресс для корреспонденции:Олег Алексеевич Шевелев
E-mail: shevelev_o@mail.ru**Correspondence to:**Oleg A. Shevelev
E-mail: shevelev_o@mail.ru

потребления кислорода и субстрата, повышение устойчивости тканей к ишемии и гипоксии [1, 2]. Позднее было показано, что в условиях гипотермии ограничивается синтез, высвобождение и взаимодействия сигнальных молекул, тормозятся воспалительный ответ, свободно-радикальные процессы и апоптоз [3]. Понижение температуры головного мозга приводит к угнетению практически всех известных механизмов эксайтотоксичности, а это способно обеспечить уменьшение объема вторичных повреждений нейронов при острой фокальной ишемии, внутримозговых кровоизлияниях и нейротравме.

Значительный нейропротективный потенциал ТГ, убедительно доказанный в экспериментах, побудил к широкому применению различных методов понижения температуры тела. Однако, в крупных клинических исследованиях не было обнаружено преимуществ общего охлаждения по сравнению со стандартной терапией у пациентов с инсультами и ЧМТ, а осложнения и побочные эффекты у них наблюдали гораздо чаще [4–6]. Очевидно, позитивные эффекты ТГ оказываются сбалансированы негативными последствиями общей гипотермии.

В этой связи целесообразно рассмотреть методику селективной гипотермии головного мозга в варианте краниocereбральной гипотермии (КЦГ). Показано, что охлаждение волосяной поверхности кожи головы способно понизить температуру коры больших полушарий при малозначимом понижении базальной температуры [7]. Тем не менее, в клинической практике превалируют методы индукции общего охлаждения.

В ряде опубликованных исследований эффективности применения КЦГ в составе стандартной терапии у пациентов с ишемическими церебральными катастрофами представлены данные, демонстрирующие существенное снижение летальности, развитие выраженного и стойкого регресса неврологического дефицита, повышение функционального результата терапии, по сравнению с группами пациентов, которым КЦГ не проводили [8–10]. Процедуры краниocereбрального охлаждения не сопровождались побочными эффектами и осложнениями, свойственными методикам общего охлаждения. Важно отметить, что применение непрерывной процедуры КЦГ длительностью 16–24 часа, позволяя снизить температуру коры больших полушарий до 30–32°C, не приводило к понижению базальной температуры менее 35–35,5°C.

В основе позитивных клинических результатов применения селективной церебральной гипотермии лежат известные, метаболически обусловленные, механизмы нейропротекции.

consumption and increase of tissue resistance to ischemia and hypoxia [1, 2]. Later, limited production, release, and interaction of signal molecules, as well as inhibition of inflammatory response, free radical processes, and apoptosis inhibition were shown to develop in hypothermia [3]. The decrease in brain temperature leads to the suppression of almost all known mechanisms of excitotoxicity, and this can provide a reduction in the extent of secondary damage to neurons in acute focal ischemia, intracerebral hemorrhage, and neurotrauma.

The significant neuroprotective potential of TH, which has been well established in experiments, has led to the widespread use of various ways to lower body temperature. However, no advantages of general cooling over standard therapy have been found in large clinical trials in patients with strokes and traumatic brain injury, and complications and side effects have been observed much more frequently [4–6]. Obviously, the positive effects of TH are balanced by the negative effects of general hypothermia.

In this regard, craniocerebral hypothermia (CCH), a variation of selective brain hypothermia, should be considered. Cooling of the scalp was shown to reduce the temperature of cerebral cortex while the decrease in basal temperature remained insignificant [7]. Nevertheless, the general cooling techniques are prevalent in clinical practice.

A number of published studies on the efficacy of CCH as a component of standard therapy in patients with ischemic cerebrovascular events have shown a substantial reduction in mortality, significant and persistent regression of neurological deficits, and an increase in the functional outcome of treatment compared to groups of patients who were not treated with CCH [8–10].

A number of published studies on the efficacy of CCH included in treatment of patients with ischemic cerebrovascular events have shown a substantial reduction in mortality, significant and persistent regression of neurological deficits, and an increase in the functional outcome of treatment compared to groups of patients who were not treated with CCH [8–10]. Craniocerebral cooling procedures were not associated with side effects and complications typical for the general cooling techniques. Importantly, the use of continuous CCH procedure lasting 16–24 hours and reducing the cortical temperature to 30–32°C did not result in a fall in basal temperature below 35–35.5°C.

Positive clinical results of selective cerebral hypothermia are based on well-known, metabolically determined mechanisms of neuroprotection. Apparently, absence of a significant decrease in body temperature, which requires control of muscular tremor and additional sedation, also seems to be important. In addition, the targeted cerebral hypothermia allows achieving a positive temperature

По-видимому, определенное значение имеет и факт того, что при КЦГ не развивается значимое понижение температуры тела, требующее контроля мышечной дрожи и дополнительной седации. Кроме того, таргетная церебральная гипотермия позволяет достичь положительно-го градиента температуры — температура головного мозга ниже температуры тела.

Однако, объяснения эффектов селективной гипотермии головного мозга не могут быть ограничены только метаболическим подходом. Показано, что при достижении температуры 28–32°C в нейронах, несмотря на сниженную температуру, инициируется энергичный синтез стресс-белков не смотря на сниженную температуру, продукция которых обусловлена экспрессией генов раннего реагирования [11]. Геномная перестройка обеспечивала формирование цитопротекторного фенотипа нейронов, повышая их устойчивость к действию свободных радикалов и эксайтотоксической стимуляции NMDA-рецепторов [12].

Определенная последовательность формирования состояния нейропротекции при охлаждении, включающая комплекс ранних и отсроченных реакций защиты, соответствует процессам, характерным для ишемического preconditionирования (ПК). Ишемическое ПК — явление повышения толерантности клеток различных органов к повреждающим воздействиям, развивающееся после предъявления серии «тренирующих» эпизодов ишемии и реперфузии [13]. В основе этого феномена также лежат ранняя метаболическая перестройка и отсроченная, генетически опосредованная устойчивость клеток к ишемии и реперфузии [14–17]. В этой связи закрепилось понятие о гипотермическом ПК [11, 18].

Краниocereбральное охлаждение, позволяя понизить температуру коры больших полушарий, оказывается эффективной методикой для купирования лихорадки, часто сопровождающей острый период повреждения головного мозга [19]. Существенно, что у 32% пациентов с инсультами и ЧМТ развивается скрыто протекающая церебральная гипертермия без выраженного подъема базальной температуры [20]. Повышение температуры тела и мозга существенно ухудшает тяжесть течения и исходы церебральных поражений [21]. В этих случаях КЦГ может способствовать нормализации теплового баланса головного мозга.

Рассмотрение КЦГ как средства коррекции церебральной гипертермии и лихорадки с позиций гипотермического ПК позволяет существенно расширить области применения КЦГ в различных методических вариантах не только в остром периоде развития поражений головного мозга.

gradient when the brain temperature is lower than the body temperature.

However, the selective hypothermia effects cannot be explained only through a metabolic approach. A vigorous synthesis of stress-proteins despite the reduced temperature was shown to be initiated when the temperature in neurons reached 28–32°C. This production was due to the expression of early response genes [11]. Genome rearrangement provided formation of cytoprotective neuronal phenotype, increasing their resistance to free radicals and excitotoxic stimulation of NMDA-receptors [12].

A specific pattern of neuroprotection development during cooling, including a series of early and delayed defense reactions, is consistent with the ischemic pre-conditioning (PC) processes. Ischemic PC is a phenomenon of increasing tolerance of cells of different organs to harmful effects, developing after exposure to a series of «training» episodes of ischemia and reperfusion [13]. This phenomenon is also based on early metabolic rearrangement and delayed and genetically mediated resistance of cells to ischemia and reperfusion [14–17]. In this regard, the concept of a hypothermic preconditioning was introduced [11, 18].

Cranio-cerebral cooling leading to a reduction in the cortical temperature is an effective way to terminate fever which is common for an acute brain injury [19]. Significantly, 32% of patients with strokes and traumatic brain injury develop latent cerebral hyperthermia without a distinct rise in basal temperature [20]. An increase in body and brain temperature significantly worsens the course and outcome of cerebral events [21]. In these cases, CCH can help to normalize the brain thermal balance.

A view of CCH as a way to correct the cerebral hyperthermia and fever within the framework of the hypothermic PC helps to significantly expand the scope of CCH use in various procedural variants beyond the acute period of cerebral injury.

The classical ischemic preconditioning. The concept of «pre-conditioning» is associated with the discovery of a fascinating type of organ and tissue adaptation to ischemia/reperfusion. This phenomenon develops due to the preventive subterminal training effects of recurrent ischemia/reperfusion episodes, which promote activation of standard nonspecific endogenous cytoprotection programs responsible for the formation of cytoprotective or cytotoxic phenotypes.

For the first time, the PC phenomenon was described as the increased tolerance of myocardium to ischemia developing after exposure to 3–5 short sequential episodes of interrupted and restored circulation (about 5 minutes of ischemia and 5–10 minutes of reperfusion). Subsequent repetitive terminal test ischemia lasting 40 minutes led to the development of a myocardial infarction with the

Классическое ишемическое ПК. Появление понятия «прекондиционирование» (*preconditioning* — подготовка, англ.) связано с открытием одной из интереснейших форм адаптации органов и тканей к ишемически/реперфузионным нагрузкам. В основе развития этого феномена лежит применение превентивных субтерминальных тренирующих воздействий эпизодами ишемии/реперфузии, обеспечивающих активацию типовых неспецифических эндогенных цитопротекторных программ, актуальная состоятельность которых определяет формирование цитопротекторного или цитодеструктивного фенотипа.

Впервые феномен ПК был описан, как эффект повышения толерантности сердца к ишемии, развивающийся после предъявления органу следующих друг за другом 3–5 кратковременных эпизодов прерывания и восстановления кровообращения (около 5 минут ишемии и 5–10 минут реперфузии). Последующее воспроизведение терминальной тестовой ишемии длительностью 40 минут приводило к формированию инфаркта миокарда, объем которого в зоне риска был значительно меньше по сравнению с таковым у животных контрольной группы, которые не подвергались процедуре ПК — 7,3 и 29,4% соответственно [13].

В экспериментах было обнаружено, что особенностью классического ишемического ПК является развитие органопротекторного эффекта сразу после предъявления тренировочных эпизодов ишемии/реперфузии, длящегося около 2-х часов, затем ослабевающего, но далее возобновляющегося на период 12–24 часа, с формированием таким образом раннего и позднего «окна» толерантности [22].

При однократном субтерминальном эпизоде ишемии развиваются реакции, характерные для обратимых повреждений клетки, включающие развитие ацидоза, снижение пула адениновых нуклеотидов и накопление креатинфосфата. Предъявление повторной ишемии после периода реперфузии изменяет характер клеточного ответа, сопровождается меньшим расходом АТФ и накоплением лактата [23].

Процесс формирования состояния ПК условно разделяют на три этапа: восприятие повреждающего стимула (триггерный этап), его внутриклеточную передачу (сигнальный этап) и собственно трансляцию к структурам реализации цитопротекции (эффекторный этап) [24].

В ответ на ишемическую стимуляцию накапливаются внутренние рецептор-зависимые триггеры (аденозин, опиоиды, норадреналин, брадикинин и др.) и рецептор-независимые триггеры (радикалы кислорода, ионы

much smaller volume in the risk zone compared with that in the control animals who did not undergo the PC procedure, i.e. 7.3% and 29.4%, respectively [13].

Experiments revealed that in a typical ischemic preconditioning the organoprotective effect occurs immediately after the exposure to training episodes of ischemia/reperfusion, and lasts about 2 hours, then fades, but resumes for a period of 12–24 hours, thus forming an early and late «window» of tolerance [22].

In a single subterminal episode of ischemia, responses typical of reversible cell damage develop, including acidosis, reduction of the adenine nucleotide pool and accumulation of creatine phosphate. Repeated exposure to ischemia after a reperfusion period alters the patterns of the cellular responses and is accompanied by lower ATP consumption and lactate accumulation [23].

Preconditioning develops in three conventional stages: the perception of the damaging stimulus (trigger stage), its intracellular transmission (signal stage), and the actual translation to the structures of cytoprotection implementation (effector stage) [24].

In response to ischemic stimulation, internal receptor-dependent triggers (adenosine, opioids, norepinephrine, bradykinin, etc.) and receptor-independent triggers (oxygen radicals, calcium ions, nitrogen oxide, etc.) accumulate [25, 26]. Triggers may also include external stimuli.

Next, the damage signal is transmitted to the cell targets with active participation of kinases (protein kinase C, tyrosine kinase, mitogen-activating protein kinase, reperfusion injury salvage kinases, etc.) [27–29]. Pre-conditioning develops following the activation of effectors, which primarily include potassium-dependent ATP channels of mitochondrial membranes [30]. The intracellular response cascade leads to deactivation of the mitochondrial pore, which, in most authors' opinion, lies at the heart of the cytoprotective effects of the early «window» of ischemic tolerance [31].

The employment of antioxidants during the multiple training ischemic cycles (superoxide dismutase, catalase) and A1 receptor antagonists prevented the development of preconditioning demonstrating significant impact of adenosine and reperfusion triggers in the myocardial preconditioning [32, 33].

Factors of intracellular signal transmission, in particular, free radicals and protein kinase C, which transfers the signal to the cell nucleus, seem to play a major role in the formation of the late tolerance «window». Signal transmission promotes the early response genes transcription and activates the synthesis of de novo effector stress proteins and antioxidant protection factors [34, 35]. Following the stabilization of mitochondrial membrane poten-

кальция, оксид азота и др.) [25, 26]. Триггеры могут быть и внешними.

Далее сигнал повреждения передается к клеточным мишеням при активном участии киназ (протеинкиназа С, тирозинкиназа, митоген-активирующая протеинкиназа, RISK — reperfusion injury salvage kinases и др.) [27–29]. Формирование состояния ПК развивается вслед за активацией эффекторов, в качестве которых, в первую очередь, рассматривают АТФ-зависимые калиевые каналы митохондриальных мембран [30]. Каскад внутриклеточных реакций, приводит к деактивации митохондриальной поры, что, по мнению большинства авторов, лежит в основе цитопротекторных эффектов раннего «окна» ишемической толерантности [31].

Роль аденозинового и реперфузионного триггеров в формировании ПК миокарда оказывается чрезвычайно важной, поскольку применение антиоксидантов в период воспроизведения тренирующих ишемических циклов (супероксиддисмутаза, каталаза) и антагонистов А1 рецепторов предотвращает развитие состояния ПК [32, 33].

В процессах формирования позднего «окна» толерантности основную роль, по-видимому, играют факторы внутриклеточной передачи сигнала, в частности — свободные радикалы и протеинкиназа С, которые передают сигнал к ядру клетки. Передача сигнала обеспечивает транскрипцию генов раннего реагирования и приводит к активации синтеза *«de novo»* эффекторных стресс-белков и факторов антиоксидантной защиты [34, 35]. Вслед за стабилизацией митохондриального мембранного потенциала, уменьшается высвобождение цитохрома С [36], блокируются сигнальные пути апоптоза и синтез каспаз, увеличивается синтез антиапоптотических белков класса Bcl, уменьшается экспрессия проапоптотического белка Bax [37, 38], подавляется транскрипция генов, активирующих цитодеструктивные процессы.

Одними из основных участников формирования цитопротекторного фенотипа клеток органа-мишени при ишемическом ПК являются стресс-белки. Увеличение синтеза белков теплового шока (БТШ, HSP — heat shock proteins) является универсальным неспецифическим ответом клетки на любое чрезвычайное воздействие, включая ишемию, реперфузию, перегревание и переохлаждение [39, 40].

Название «БТШ» весьма условно и связано с известным фактом случайного их открытия при нагревании мушки дрозофилы. Важно то, что этот класс наиболее консервативных и филогенетически древних белков обеспечивает универсальные типовые реакции защиты клетки любых организмов от самых разнообраз-

ных, cytochrome C release decreases [36], signaling pathways of apoptosis and caspase synthesis become blocked, the synthesis of antiapoptotic proteins of Bcl class increases, the expression of proapoptotic protein Bax decreases [37, 38], and the transcription of genes activating cell destruction is suppressed.

Stress proteins are among key participants in the formation of the cytoprotective phenotype of target organ cells in ischemic PC. Increased production of heat shock proteins (HSP) is a universal nonspecific response of a cell to any emergency effects, including ischemia, reperfusion, overheating, and hypothermia [39, 40].

The name of HSP is quite tentatively related to the fact of their accidental discovery when heating a drosophila fly. Importantly, this class of the most conservative and phylogenetically old proteins is responsible for universal typical cell protection reactions of any organism against various types of damage. The most important functions of HSP are control over the tertiary structure of proteins formation (folding/refolding), regeneration of damaged proteins or their degradation (renaturation/denaturation), and protein transport through intracellular membranes. The HSP class is very diverse, and their participation in organism reactions is fundamental [41, 42].

Within a few hours after PC initiation, the number of stress proteins in the cell may increase manifold, which ultimately provides effective cellular protection [43]. A direct correlation between the number of HSPs in cardiomyocytes and the level of myocardial ischemic tolerance was found [44]. The late «window» of PC initiates in parallel with the activation of the acute cellular protection phase. Protein-synthetic processes take time and fully develop within 12–24 hours, being the basis of delayed cell tolerance.

The ischemic PC phenomenon is typical not only for the heart, but also for other organs, including the brain [45], where it is observed as the reduced neuronal injury during the long-term test ischemia preceded by the training periods of ischemia/reperfusion [46].

The triggers of cerebral ischemic PC include both cardiomyocyte-specific inducers and excitotoxic cascade mediated reactions, triggered by the release of glutamate from neurons during ischemia and regulated by the GABA system [47].

Moderate stimulation of NMDA receptors with glutamate leads to adaptation of potential-dependent calcium channels and reduction of calcium overload during the test cerebral ischemia [48], and the use of NMDA receptor antagonists blocks the ischemic neuronal tolerance caused by a temporary decrease in the delivery of substrate and oxygen.

The neuroprotective effect of NMDA receptor activation by physiological levels of glutamate can

разных видов повреждения. Важнейшими функциями БТШ являются контроль корректного формирования третичной структуры белков (фолдинг/рефолдинг), восстановление поврежденных белков или их деградация (ренатурация/денатурация), транспорт белков через внутриклеточные мембраны. Класс БТШ весьма разнообразен, а их участие в реакциях организма фундаментально [41, 42].

В течение нескольких часов после инициации ПК количество стресс-белков в клетке может увеличиться многократно, что в итоге обеспечивает эффективную клеточную защиту [43]. Обнаружена прямая корреляция между количеством БТШ в кардиомиоцитах и степенью ишемической толерантности миокарда [44]. Позднее «окно» ПК начинает формироваться параллельно с активацией острой фазы клеточной защиты. Белковосинтетические процессы требуют времени и формируются в течении 12–24 часов, составляя основу отсроченной толерантности клеток.

Феномен ишемического ПК оказался характерен не только для сердца, но и для других органов, в том числе — для головного мозга [45], проявляя себя в уменьшении степени повреждения нейронов при предъявлении тестовой длительной ишемии, которой предшествовали тренирующие периоды ишемии/реперфузии [46].

Триггерные механизмы церебрального ишемического ПК включают как собственные кардиомиоцитам иницирующие реакции, так и реакции, опосредованные каскадами эксайтотоксичности, запускаемые выбросом глутамата из нейронов во время ишемии и регулируемые при участии ГАМК-системы [47].

Умеренная стимуляция NMDA-рецепторов глутаматом приводит к адаптации потенциал-зависимых кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время тестовой церебральной ишемии [48], а введение антагонистов NMDA-рецепторов блокирует формирование ишемической толерантности нейронов, вызванной временным снижением доставки субстрата и кислорода.

Нейропротективный эффект активации NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата может быть опосредован высвобождением мозгового нейротрофического фактора и стимуляцией экспрессии целого ряда стресс-белков [49].

Показано, что гипоксическое ПК культур нейронов и астроцитов гиппокампа крысы сопровождается усилением поступления глюкозы внутрь клетки, а эффект толерантности может быть связан как с фактом обеспечения нейронов субстратом, так и с улучшением кальциевого гомеостаза [50]. ПК воздействие обеспечивает стабилизацию гематоэнцефали-

be mediated by the release of the brain neurotrophic factor and stimulated expression of several stress proteins [49].

The hypoxic PC of neuronal cultures and astrocytes of rat hippocampus was shown to associate with the increase in glucose entry into the cell, and the tolerance effect can be associated with both the availability of substrate for the neurons and the improvement of calcium homeostasis [50]. Preconditioning stabilizes the hemato-encephalic barrier and reduces brain edema in small rodents after terminal ischemia exposure [51].

Another effect of brain PC is the activation of synaptogenesis as a mechanism of nerve tissue regeneration after injury, including the growth of axonal branches and changes in the dendritic spines [52].

Ischemic PC reduces the expression of proinflammatory factors (IL-1, IL-6) after ischemia, as well as a number of genes involved in inflammation. Remarkably, the blockade of the proinflammatory component of responses developing in different types of PC and the activation of anti-inflammatory factors neutralize the effects of PC [53].

Reproduction of ischemic PC in the brain has specific features. For example, a series of ischemia/reperfusion episodes is required for the development of myocardial tolerance, whereas in the ischemic brain PC a single ischemic episode is more often used [54], because the exposure to repeated subterminal stimuli may lead to significant neuronal damage prior to the development of PC [55].

The cerebral ischemic tolerance was found to grow slowly for several hours, while a single sublethal stimulus produces a strong neuroprotective effect after 24–48 hours rather than immediately upon the test ischemia exposure, and it can persist for up to 7 days [56, 57].

This also suggests that an early PC «window» may only play a minor role in providing the basic ischemic tolerance of the brain, but is necessary for the late «window». However, there is evidence indicating relationship between intensity of the effect of training ischemia episodes and the dose of PC [58].

Preconditioning can be measured out by reducing or increasing the duration of ischemia and reperfusion periods and changing their amount in series. An important factor of efficacy for the training episodes of abnormal brain circulation is occlusion of a large caliber artery i. e. one or more cerebral arteries. However, it is not possible to identify the objective criteria of PC sufficiency, the acceptable limits of ischemia and reperfusion periods duration, especially since the cell actual condition due to ongoing injury can considerably modify them.

Sublethal intensity of exposure, mobilizing the emergency defense responses and creating the structural trace of adaptation, is a prerequisite for the development of the classic PC state. The well-known phrase of Friedrich Nietzsche: «What does

ческого барьера и уменьшение отека мозга у мелких грызунов после предъявления терминальной ишемии [51].

Еще одним эффектом ПК головного мозга является активация синаптогенеза, как механизма регенерации нервной ткани после повреждения, включая рост ветвей аксонов и изменения шипикового аппарата дендритов [52].

Ишемическое ПК уменьшает экспрессию провоспалительных факторов (IL-1, IL-6) в постишемическом периоде, а также ряда генов, участвующих в воспалении. Примечательно, что блокада провоспалительного компонента реакций, развивающегося при различных видах ПК, и активация противовоспалительных факторов нивелирует эффекты ПК воздействий [53].

Воспроизведение ишемического ПК в головном мозге имеет свои особенности. Так, для развития толерантности сердца требуется несколько серий эпизодов ишемии/реперфузии, тогда как при ишемическом ПК головного мозга чаще используется однократный ишемический эпизод [54], поскольку предъявление повторных субтерминальных стимулов может привести к выраженным повреждениям нейронов до развития состояния ПК [55].

Было обнаружено, что ишемическая толерантность головного мозга нарастает медленно в течение нескольких часов, а однократный сублетальный стимул обеспечивает развитие выраженного нейропротекторного эффекта при предъявлении тестовой ишемии не сразу, а через 24–48 часов, и он может сохраняться до 7 суток [56, 57].

Из этого также следует, что раннее «окно» ПК может не играть заметной роли в обеспечении базовой ишемической толерантности головного мозга, но необходимо для формирования позднего «окна». Впрочем, есть указания, что выраженность влияния эпизодов тренирующей ишемии зависит от дозы ПК воздействия [58].

Дозировать ПК воздействия можно уменьшая или увеличивая длительность периодов ишемии и реперфузии и определяя их число в серии. Важна глобальность тренирующих эпизодов нарушения кровообращения — окклюзия одной или нескольких мозговых артерий. Однако до настоящего времени не представляется возможным объективно определить критерии достаточности ПК воздействия, границы допустимых периодов ишемии и реперфузии, тем более что актуальное состояние клеток, в том числе в связи с уже произошедшим повреждением, может их существенно корректировать.

Обязательным условием развития состояния классического ПК является сублетальная

not kill me makes me stronger» fully conveys the main requirement of ischemic PC.

In other words, the consequences of training exposures can lead to both cell protection and cell destruction. This limits the clinical use of ischemic PC and prompts the search for safer ways to activate endogenous cytoprotection programs. Alternative methods of PC induction include remote, hypoxic, pharmacological and hypothermic PC. In relation to the issue under discussion, we will consider the specific features of a hypothermic PC.

Hypothermic PC. Tissue hypothermia is a well-known cause of blood flow depression, and this type of ischemia has no negative consequences within the specified limits of temperature drop [59]. The hypothermia reduces neuronal reactions to ischemia and extends their lifespan in low perfusion due to decreased demand. The release of the energizing amino acids and glutamate-mediated excitotoxicity, cellular respiration activity, and production of reactive oxygen species is decreasing; transmembrane permeability (including mitochondrial) is stabilized, and intracellular calcium overload becomes limited. Thus, the main trigger reactions of neuronal damage provoked by the ischemic cascade are blocked [60].

Hypothermia limits the local aseptic inflammation in brain ischemia and neurotrauma, reduces the release of proinflammatory factors, leukocyte migration and brain tissue infiltration, reduces edema, lowers the intracranial pressure, stabilizes the blood-brain barrier, and suppresses apoptosis cascades. Positive impact of low temperature on the development of pathogenetic reactions is shown both in the acute phase of ischemia and during the reperfusion.

The development of cytoprotective reactions immediately after reaching the therapeutic values of temperature reduction would apparently reproduce the effects of early «window» of tolerance. However, the resemblance of these effects of hypothermia with the emergency adaptation response in the classical PC appears to be only formal, because the decrease in the tissue temperature does not stimulate, but rather suppresses the main endogenous stages of PC development. The trigger stage is inhibited due to restricted free radical and NMDA-receptors stimulation processes, and reduced metabolism is accompanied by decrease in adenosine accumulation. When the temperature drops, the signaling stage is also inhibited due to reduced activity of enzymes, particularly kinases. In addition, the hypothermia contributes to the stabilization of mitochondrial membranes, thus completing the effector stage. This means imitation of the early endogenous mechanisms of PC but not their activation.

Notably, the therapeutic hypothermia in emergency conditions is used in the acute period

интенсивность воздействия, мобилизующая срочные реакции защиты и формирующая структурный след адаптации. Известное высказывание Ф. Ницше: «То, что нас не убивает, делает нас сильнее» очень полно передает основное содержание ишемического ПК.

Иначе говоря, последствия тренирующих воздействий могут приводить к развитию как цитопротекторных, так и цитодеструктивных процессов. В свою очередь это ограничивает клиническое применение ишемического ПК и побуждает поиск более безопасных способов активации эндогенных цитопротекторных программ. К альтернативным способам воспроизведения состояния ПК относятся удаленное (дистантное), гипоксическое, фармакологическое и гипотермическое ПК. Применительно к обсуждаемой проблеме, рассмотрим особенно гипотермического ПК.

Гипотермическое ПК. Хорошо известно, что гипотермия тканей приводит к депрессии кровотока, причем такого рода ишемия не имеет негативных последствий в известных пределах понижения температуры [59]. Гипотермия способствует уменьшению реакций нейронов на ишемию, удлиняет период их жизни в условиях гипоперфузии в связи со снижением потребностей. Уменьшается выброс возбуждающих аминокислот и глутамат опосредованная эксайтотоксичность, активность клеточного дыхания и продукция свободных радикалов, стабилизируется трансмембранная проницаемость (включая митохондрии) ограничивается перегрузка внутриклеточным кальцием. Таким образом блокируются основные пусковые реакции повреждения нейронов, провоцируемые ишемическим каскадом [60].

Гипотермия ограничивает развитие местного асептического воспаления при ишемии мозга и нейротравме, обеспечивает снижение высвобождения провоспалительных факторов, миграции лейкоцитов и инфильтрации ими ткани мозга, уменьшает отек, понижает ВЧД и стабилизирует гематоэнцефалический барьер, подавляет каскады апоптоза. Позитивное влияние пониженной температуры на развитие патогенетических реакций показано как в острой фазе ишемии, так и в период реперфузии.

Развитие цитопротекторных реакций сразу после достижения терапевтических значений понижения температуры, казалось бы, воспроизводит эффекты раннего «окна» толерантности. Однако сходство данных эффектов гипотермии с реакциями экстренной адаптации при классическом ПК оказывается внешним, поскольку понижение температуры тканей не стимулирует, а скорее подавляет основные эндогенные этапы форми-

after severe vascular events, e. g. as a part of cardiopulmonary resuscitation, when the endogenous PC reactions have already been initiated, the spontaneous circulation has been restored, and the decrease in temperature leads to a safer terminal period of ischemia due to the working factors of ischemic PC initiation.

Apparently, the adequate balance of the metabolic cell protection intensity with temperature decrease and actual consistency of the functional endogenous cellular protection programs after the cerebrovascular accident and reperfusion is the main factor of prognosis for early period course.

Furthermore, the role of emergency response in the development of ischemic brain PC, in contrast to the heart, may prove to be insignificant and consist mainly in the initiation of genomic reprogramming of neurons, which results in basic long-term tolerance to ischemia/reperfusion. In this case, the hypothermia may reduce the negative consequences of acute terminal ischemia episode and, quite probably, maintain the state of late tolerance.

In particular, the animal experiments and studies with human cortical neuronal culture have shown that a decrease in temperature by 5–7°C, i. e., to 28–32°C, initiates the development of a sequence of delayed intracellular reactions, which are characteristic of the classical ischemic PC for neurons. Thus, a significant temperature signal triggers a drastic increase in the synthesis of different HSP molecules of distinct molecular masses (20–70 kDa). The activation of synthetic processes occurs with reduced temperature and affects mainly stress-proteins [61, 62].

In addition, under these conditions, the synthesis of cold shock proteins (CSP) is activated, their cellular level starts to increase in an hour, reaching a maximum after 24 hours and remains high for several days after a single temperature exposure lasting from 3–4 to 24 hours [11, 63]. The role of CSP in the hypothermic PC, in contrast to the classical PC, seems to be quite significant.

Cold shock proteins were discovered when studying the effect of low temperatures on plants and microorganisms. Later, they were found to be stress-protective proteins that protect cells from various adverse factors, not only cold, in animals and humans.

The most studied proteins of the CSP family are RNA-binding proteins RBM3 (RNA-Binding Proteins) and CIRBP (Cold Inducible RNA Binding Protein). They prevent the aggregation of matrix RNA, thus facilitating the process of protein synthesis, possess the properties of chaperone proteins, antioxidant properties and have a peculiar antifreeze effect on membranes [64].

The decrease in brain temperature to 32°C has also been shown to provoke the transcription of the c-fos early reaction gene, its content in neurons increasing threefold. Particularly noticeable increase

рования состояния ПК. Тормозится триггерный этап в связи с ограничением свободно-радикальных процессов и процессов стимуляции NMDA-рецепторов, а понижение метаболизма сопровождается уменьшением накопления аденозина. При понижении температуры, по-видимому, также тормозится сигнальный этап за счет снижения активности ферментов, в частности киназ. Кроме того, гипотермия способствует стабилизации состояния мембран митохондрий, тем самым завершая эффекторный этап. То есть, понижение температуры не активирует ранние эндогенные механизмы ПК, а скорее их имитирует.

Однако надо учитывать, что терапевтическую гипотермию в неотложных состояниях применяют в остром периоде после развития тяжелых сосудистых катастроф, например в составе СЛР, то есть тогда, когда запуск эндогенных реакций ПК уже произошел, спонтанное кровообращение восстановилось, а снижение температуры приводит к последствиям терминального периода ишемии к более безопасному течению на фоне сработавших факторов инициации ишемического ПК.

По-видимому, именно адекватное соотношение выраженности метаболически обусловленной цитопroteкции при понижении температуры и актуальной состоятельности оперативных эндогенных программ клеточной защиты после острого нарушения кровообращения и реперфузии обеспечивают направленность развития последствий сосудистых катастроф в раннем периоде.

Кроме того, роль срочных реакций в развитии ишемического ПК головного мозга, в отличие от сердца, может оказаться невелика и заключаться в основном в запуске геномного перепрограммирования нейронов, последствия которого обеспечивают базовую длительную толерантность к ишемии/реперфузии. В этом случае гипотермия может уменьшить негативные последствия острого терминального эпизода ишемии и, вполне вероятно, поддерживать состояние поздней толерантности.

В частности, в экспериментах на животных и в исследованиях в культуре корковых нейронов человека показано, что снижение температуры на 5–7°C, то есть до 28–32°C, инициирует развитие последовательности отсроченных внутриклеточных реакций, которые оказываются свойственны классическому ишемическому ПК для нейронов. Так, значимый температурный сигнал обеспечивает в них лавинообразное увеличение синтеза БТШ с различной молекулярной массой (HSP 20–70 кДа). Причем активация синтетических процессов происходит на фоне сниженной температуры и касается практически только стресс-белков [61, 62].

in c-fos is observed after 24 hours of hypothermia. The RMB3 stress-protein production also increases manifold when the temperature drops to 32°C, remaining high after cooling. Equally interesting is the fact that the hypothermia leads to the activation of the c-jun early response gene, which provides a significant increase in the CIRBP synthesis, which is also most significant after 24 hours of hypothermia.

The participation of CIRBP in changing the balance of tau protein forms synthesis contributes to the restoration of the damaged microtubular system of the neuron, improvement of axonal transport, maintenance and restoration of cellular cytoskeleton. In addition, CIRBP is also involved in the refolding of pathological proteins, in particular beta-amyloid, which suggests a positive role of neuronal hypothermia not only in the formation of ischemic tolerance, but also in preventing the development of neurodegenerative processes.

The data on the role of tau-protein in the formation of neuronal tolerance appeared to be highly interesting. In experimental models of human cortical neuronal culture, the effect of reduced temperature (to 28°C and to 32°C) on phosphorylation-dephosphorylation of tau-protein and the associated effects of increasing neuronal resistance to damage were studied. Injury was modelled by stimulation of NMDA receptors and introduction of free radicals into the culture.

Tau phosphorylation was found to be reversibly activated at a temperature of 32°C, which was accompanied by a decrease in the extent of neuronal damage in excitotoxic and free-radical load. Dynamic transitions of the main key isoforms of tau-protein (phosphorylation-dephosphorylation) due to temperature decrease, in the authors' opinion, can promote synaptic plasticity and recovery of damaged neurons [64, 65]. The temperature reduction to 28°C did not affect the result in any fundamental way.

These facts confirm that the genomic reprogramming of neurons plays a key role in the development of the late tolerance effects of hypothermic PC, as well as in classical ischemic PC, contributing to the structural adaptation trace. On the other hand, we can assume potentiation of positive effects of both PC types.

As a result of increased stress proteins production, the cytoprotective phenotype develops which associates with the increase in the synthesis of stress proteins, which eventually makes it possible to reduce the extent of brain damage in cerebrovascular accidents.

Importantly, the launch of genomic reprogramming requires a significant decrease in the temperature of neurons up to 28–32°C. If we consider the cooling of incoming blood as the only way to reduce the cerebral temperature, we can clearly see that in order to achieve the required level of hypothermia it

Кроме того, в этих условиях активизируется синтез белков холодового шока (БХШ, CSP — cold shock proteins), содержание которых в клетке начинает нарастать уже через час, достигая максимума через 24 часа и сохраняется на высоком уровне в течении нескольких суток при однократном температурном воздействии длительностью от 3–4 до 24 часов [11, 63]. Роль БХШ в гипотермическом ПК, в отличие от классического ПК кажется весьма значимой.

БХШ были открыты при изучении влияния низких температур на растения и микроорганизмы. Позднее было обнаружено, что они относятся к стресс-протекторным белкам и обеспечивают защиту клеток от действия различных неблагоприятных факторов, а не только холода, у животных и человека.

Наиболее изучены белки семейства БХШ, это РНК-связывающие белки RBM3 (RNA-Binding Proteins) и CIRBP (Cold Inducible RNA Binding Protein). Они препятствуют агрегации матричной РНК, облегчая тем самым процесс синтеза белка, обладают свойствами белков-шаперонов, антиоксидантными свойствами и своеобразным антифризным действием на мембраны [64].

Показано также, что понижение температуры мозга до 32°C провоцирует транскрипцию гена раннего реагирования *c-fos*, содержание которого в нейронах троекратно нарастает. Особенно выраженное увеличение *c-fos* наблюдается спустя 24 часа гипотермии. При этом, синтез стресс-белков RBM3 также увеличивается многократно при снижении температуры до 32°C, оставаясь на высоком уровне после охлаждения. Не менее интересно и то, что гипотермия приводит к активации гена раннего реагирования *c-jun*, обеспечивающего значительное нарастание синтеза CIRBP, что также наиболее значимо через 24 часа индукции гипотермии.

Участие CIRBP в изменении соотношения синтеза форм tau-протеина способствует восстановлению поврежденной микротубулярной системы нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению цитоскелета клетки. Кроме того, CIRBP участвует в рефолдинге патологических белков, в частности бета-амилоида, из чего можно предположить позитивную роль гипотермии нейронов не только в формировании ишемической толерантности, но и в предупреждении развития нейродегенеративных процессов.

Весьма интересными оказались данные о роли tau-протеина в формировании толерантности нейронов. В экспериментальных моделях культуры кортикальных нейронов человека исследовали влияние сниженной до 28°C и 32°C температуры на процессы фосфорилирова-

is necessary to reduce the basal temperature to a dangerous level, invariably leading to complications, neutralizing the desired positive results.

Taking into account the clinical risks of reaching the critical body temperature necessary for initiation of cellular mechanisms of endogenous protection, the attempts to model fragments of the late hypothermic PC development with the use of drugs affecting tau-protein phosphorylation have been made. As a result of imitation, we can obtain the processes typical for cooling of neurons and boosting their resistance to hypoxia and conclude: «One can reap the benefits of cooling — without cooling the patient!» (Rzechorzek N. M., 2015).

This approach is typical for the pharmacological PC techniques where the early and delayed ischemic tolerance is reproduced by imitation of endogenous mechanisms but not by their real initiation.

Several studies reveal the mechanisms of delayed cellular resistance to hypoxia/reperfusion and show the persistence of the hypothermic effects over a long period after cooling has stopped []. In this sense, the above statement seems to be extremely important and accurate.

The high risks of general hypothermia complications should be eliminated, but an adequate level of brain hypothermia should be achieved at the same time. The use of selective cerebral hypothermia in the CCH variant appears to be the most adequate in this respect, making it possible to lower the temperature of neurons, at least in the cortex, to the specified limits without a significant decrease in basal temperature.

Selective hypothermia of the hemispheric cortex. Brain is the main target of hypothermia in cerebral damage. Considering CCH as a technique of predominant hypothermia of the hemispheric cortex, we should determine what mechanisms and to what extent the scalp cooling can lower the temperature of the brain.

Convection provided by powerful central flow of arterial blood (about 20% of the minute blood volume) is usually considered as the main way to remove excess heat from the brain. Heat removal is also associated with heat exchange in the anatomical junctions of jugular veins (carrying externally cooled blood) with internal carotid arteries (countercurrent heat exchange), which makes the normal resting temperature of blood in the internal carotid artery approximately 0.2°C lower than in the aorta [66–68]. As a result, the cooling of the scalp can reduce the temperature of the outgoing blood, which may lower the temperature of the inflowing blood after entering the jugular vein system. Under normal hospital conditions, the temperature of the blood flowing from the scalp is not lower than 34°C. With CCH, scalp temperatures of 8–10°C and lower can be achieved, which can increase the efficiency of heat exchange.

ния/дефосфорилирования tau-протеина и связанные с ними эффекты повышения устойчивости нейронов к повреждению. Повреждение моделировали стимуляцией NMDA-рецепторов и введением в культуру свободных радикалов.

Оказалось, что при температуре культуры 32°C обратимо активируется tau-фосфорилирование, что сопровождается уменьшением объема повреждения нейронов в условиях эксайтотоксической и свободно-радикальной нагрузки. Динамичные переходы основных ключевых изоформ tau-протеина (фосфорилирование/дефосфорилирование) под влиянием снижения температуры, по мнению авторов, могут способствовать развитию синаптической пластичности и восстановлению поврежденных нейронов [64, 65]. Понижение температуры до 28°C принципиально не влияло на результат.

Указанные факты свидетельствуют о том, что геномное перепрограммирование нейронов играет ключевую роль в формировании эффектов поздней толерантности гипотермического ПК, так же, как и при классическом ишемическом ПК, обеспечивая формирование структурного следа адаптации. В свою очередь можно допустить наличие потенциации позитивных эффектов обоих видов ПК.

Именно с нарастанием синтеза стресс-белков связывают формирование цитопротекторного фенотипа, что в итоге формирует условия, приводящие к уменьшению объема повреждения мозга при острых нарушениях кровообращения.

Важно отметить, что запуск геномного перепрограммирования требует значительно понижения температуры нейронов — до 28–32°C. Если рассматривать в качестве единственного способа понижения церебральной температуры охлаждение притекающей крови, становится ясно, что для достижения необходимого уровня гипотермии требуется понижение базальной температуры до опасного уровня, неизбежно влекущего за собой развитие осложнений, нивелирующих искомые позитивные результаты.

Учитывая клинические риски достижения критической температуры тела, необходимой для инициации клеточных механизмов эндогенной защиты, выполнены попытки моделирования фрагментов формирования позднего гипотермического ПК с использованием препаратов, влияющих на фосфорилирование tau-протеина. Получение в результате имитации процессов, развивающихся при охлаждении нейронов и повышающих их устойчивость к гипоксии, позволило сделать вывод: «Пожинать плоды гипотермии можно без гипотермии!» (Rzechorzek N. M., 2015).

Cold blood flowing from the scalp through the emissary veins and the parietal bone perforations enters the dural sinuses and, through pial vessels, directly reaches the surface of the hemispheric cortex, lowering its temperature [69]. When cooling the scalp surface, the blood flow in the skin is maintained but reduced to 35% of the baseline [70], creating a way for convection cooling of the hemispheric cortex.

Cooling the cranial region can produce a significant temperature difference between the skin and brain surface of about 25°C. Despite the low thermal conductivity of soft tissues and flat bones of the skull, the resulting temperature gradient can provide a significant outward heat flow from the hemispheric cortex through conduction.

The analytical approach to the problem of heat transfer in the targeted hypothermia of the brain induced by the cooling of the craniocerebral region has demonstrated that the values of the external scalp temperature during cooling significantly affect the temperature distribution in the surface area of the cerebral cortex, causing its decrease. The estimated results were confirmed by experiments on rats [71]. Cooling of the scalp has been shown to have less effect on the temperature of the base of the brain than on the surface area.

The pattern of temperature distribution in the human brain was studied using MRI, which made it possible to build a 3D model of the brain thermal profile based on the NMR spectroscopy data. Using this approach, the researchers revealed that when the temperature of the scalp decreases, hypothermia of the cerebral cortex develops without significant changes in the temperature of subcortical structures [70].

There have been a lot of theoretical publications on the construction of a thermal brain model. In particular [72], when modeling brain cooling and the thermodynamic temperature distribution using the solution of the heat conductivity equation for living systems, the modeling of 4-hour cooling of the scalp at a temperature of 0–10°C was shown to reduce the temperature of the surface brain regions to 33.2°C to a depth of 25 mm. Estimates took into account the characteristics of cold impact on the scalp and thermal properties of tissues that make up the path of heat conduction (soft tissues of the scalp surface, flat bones of the skull, brain membranes). The estimated data very accurately match the model of brain thermal balance in craniocerebral hypothermia, presented in another study [74].

Thus, the experimental results, NMR spectroscopy modeling and estimates of thermodynamic temperature distribution inside the brain demonstrate the possibility of lowering the cortical temperature during craniocerebral cooling. However, experimental and computational models do not take into account all possible pathways of heat

Данный подход характерен для развития методик фармакологического ПК, при которых раннюю и отсроченную ишемическую толерантность воспроизводят за счет имитации, но не воспроизведения эндогенных механизмов.

В ряде работ раскрыты механизмы формирования отсроченной устойчивости клеток к гипоксии/реперфузии и показано сохранение эффектов гипотермического воздействия на длительный период после прекращения охлаждения [11, 12, 15–17, 56]. В этом смысле приведенное высказывание кажется чрезвычайно важным и точным.

Необходимо преодолеть высокие риски осложнений общей гипотермии, но обеспечить достаточный уровень гипотермии мозга. В этом смысле применение селективной церебральной гипотермии в варианте КЦГ оказывается наиболее адекватным, позволяя понизить температуру нейронов, по крайней мере коры больших полушарий, до указанных пределов без значимого понижения базальной температуры.

Селективная гипотермия коры больших полушарий. Основной мишенью гипотермического воздействия при церебральных поражениях является головной мозг. Рассматривая КЦГ, как методику преимущественной гипотермии коры больших полушарий, необходимо определить благодаря каким механизмам и в какой степени охлаждение волосистой поверхности кожи головы способно понизить температуру головного мозга.

В качестве основного пути удаления избытка теплоты от головного мозга в норме обычно рассматривают конвекцию, обеспеченную мощными центральными потоками артериальной крови (около 20% МОК). Теплоотведение связано также с обменом теплоты в области анатомических контактов сосудов системы яремных вен, несущих охлажденную во внешней среде кровь, с внутренними сонными артериями (противоточный теплообмен), благодаря чему температура крови во внутренней сонной артерии в норме в покое примерно на 0,2°C ниже, чем в аорте [66–68]. Из этого следует, что охлаждение кожи головы способно привести к понижению температуры оттекающей крови, которая, попадая в систему яремных вен, может способствовать понижению температуры притекающей к мозгу крови. В обычных условиях стационара температура оттекающей от кожи головы крови оказывается не ниже 34°C. При КЦГ может быть достигнута температуры кожи головы 8–10°C и ниже, что способно усилить эффективность теплообмена.

Надо также учесть, что холодная кровь от кожи головы по эмиссарным венам через перфорантные отверстия теменных костей проникает в синусы твердой мозговой оболочки и пиаальные сосуды непосредственно к поверх-

removal and may not fully reflect the real picture of the influence of CCH on the brain thermal homeostasis. To solve this problem, the technique of non-invasive microwave radiothermometry can be used.

This technique consists in measuring the power of human deep tissues' own electromagnetic radiation (EMR) registered in the microwave range (wavelength 3–60 cm, frequency 109–1010 Hz), which makes it possible to measure the temperature at the depth up to several centimeters from the skin surface [75].

Any physical body with a temperature above absolute zero (-273 °K) is known to be a source of EMR in a wide range of frequencies, and in the radio range the intensity of radiation is directly proportional to the temperature of a biological object. In the medical literature [76], the terms «radio-brightness» and «internal» temperature of biological tissues, which corresponds to the true thermodynamic temperature, are the most common.

The obtained temperature values are estimates taking into account the dielectric tissue properties, the depth of EMR tissue attenuation, and other parameters. The penetration depth of radiation in biological objects depends on its frequency. In particular, the depth of internal tissue temperature measurement in the centimeter range of about 3 GHz is about 5–7 centimeters from the surface [77]. At the same time, measurements are made by placing an antenna of a specific area on the skin surface.

The measurement of the power of deep tissue EMR allows obtaining the average temperature values in a sufficiently large volume, depending on the diameter of antenna and spreading of radiation.

Thus, the contact antenna of about 30 mm in diameter can register deep tissue EMR in the volume up to 1500–1800 mm³, and the estimated temperature values in this case will correspond to the average temperature in the whole volume for a predetermined period of time required for measurement.

The recorded radio-brightness (internal) temperature values are affected by the initial skin temperature and the ambient temperature. In this regard, modern devices for non-invasive registration of internal temperatures usually contain a dual-band antenna that can register EMR in the infrared (skin temperature) and microwave (internal temperature) ranges.

Computerized measuring devices (microwave radiothermometers), such as RTM-01-RES (Russia), provide an automated calculation of radio-brightness temperature based on the numerical solution of the Maxwell equation.

The measurement procedure itself is quite simple. The antenna is installed by pressing it firmly against the skin surface in the target tissue or organ projection. Within 3–5 seconds the measurement is

ности коры больших полушарий, понижая ее температуру [69]. При охлаждении поверхности скальпа кровотоки в коже сохраняются, но понижается до 35% от исходного [70], формируя путь конвекционного охлаждения коры больших полушарий.

Следует также учитывать, что охлаждение краниальной области головы способно сформировать значительную разность температур между кожей и поверхностью мозга, которая составит около 25°C. Несмотря на низкую теплопроводность мягких тканей и плоских костей черепа, создаваемый температурный градиент способен обеспечить значительный поток теплоты от коры больших полушарий наружу путем кондукции.

При аналитическом решении задачи передачи теплоты при целевой гипотермии головного мозга, индуцируемой охлаждением краниocereбральной области было показано, что значения наружной температуры кожи головы при ее охлаждении существенно влияют на распределение температуры в поверхностной зоне коры головного мозга, обеспечивая ее понижение. Полученные расчетные данные были подтверждены экспериментами на крысах [71]. Показано, что охлаждение кожи головы не так сильно влияет на температуру основания мозга, как на поверхностную зону.

Характер распределения температуры в головном мозге человека исследовали с применением МРТ, что позволило на основе данных ЯМР-спектроскопии сформировать 3Д-модель тепловой картины в объеме мозга. При такого рода подходах было выявлено, что при понижении температуры кожи головы формируется гипотермия коры головного мозга без значимых изменений температуры подкорковых структур [70].

Теоретических работ, посвященных построению тепловой модели головного мозга выполнено достаточно много. В частности, [72] при моделировании процесса охлаждения мозга и распределения термодинамической температуры с помощью решения уравнения теплопроводности для живых систем было показано, что моделирование 4-х часового охлаждения кожи головы при температуре 0–10°C способно понизить температуру поверхностных областей головного мозга до 33,2°C на глубину до 25 мм. В расчетах учитывали особенности холодового воздействия на кожу головы и тепловые свойства тканей, составляющих путь теплопроводения (мягкие ткани поверхности головы, плоские кости черепа, оболочки мозга). Эти расчетные данные очень точно совпадают с моделью теплового баланса головного мозга при краниocereбральной гипотермии, приведенные в другой работе [74].

performed and the data are received in °C, averaged with due regard to the measurement duration.

It is essential to change the position of the antenna sequentially, making measurements in specified areas, getting a pattern of distribution of the organ's internal temperature in the volume of the measurement depth resolution.

The technique [78] of measuring the brain temperature has been developed, with the antenna successively moving along the surface of the scalp and being installed in the standard symmetric projection areas of the left and right hemispheres. This helps assess the pattern of temperature field distribution in the hemispheric cortex over the entire surface of the brain. The depth of deep tissue EMR localization averages 5–7 cm from the skin surface, so the technique only allows estimating the temperature of the cortical surface of hemispheres.

Despite the sufficient body of publications confirming the correct use of microwave radiothermometry for estimating brain temperature [85], it is appropriate to refer to the study [7], which validated the measurement technique in experiments on animals (rabbits) and in clinical trials.

Induction temperature sensors were implanted into the brains of experimental animals and the registered parameters were compared with the results of microwave radiothermometry.

In the clinical section of the study, the brain temperature values recorded with the temperature sensors (Pressio®, Sophysa) implanted into the brain parenchyma of neurosurgical patients to a depth of 6–7 cm were compared with the data obtained in microwave radiothermometry.

Based on the comparison of brain temperature values recorded by different methods (number of measurements: rabbits $n=100$, patients $n=200$), a satisfactory data agreement was obtained: in animals $\pm 0.23^\circ\text{C}$, in neurosurgical patients $\pm 0.52^\circ\text{C}$ [8].

Discrepancies in the temperature measurement of the implanted temperature sensor are quite objective, since the brain tissue volume in contact with the active part of the sensor does not exceed 10–20 mm³, whereas microwave radiothermometry covers the tissue volume up to 1800 mm³ and records the values of the average temperature in the whole volume. At the same time, the representativity of the results is confirmed by repeated measurements done at different times and by different researchers. In microwave radiothermometry, a good agreement of results was found in repeated measurements.

A study of the hemispheric cortical temperature in healthy individuals ($n=120$) using microwave radiothermometry [7] showed that by the 4th hour of cooling, the use of CCH to stabilize the scalp temperature at about 8–10°C provided a reliable reduction in the average temperature of the left hemisphere from $36.74 \pm 0.37^\circ\text{C}$ to $32.9 \pm 0.26^\circ\text{C}$,

Таким образом, результаты экспериментальных исследований, моделирование на основе ЯМР-спектроскопии и расчет распределения термодинамической температуры внутри головного мозга демонстрируют возможности понижения температуры коры больших полушарий при краниocereбральном охлаждении. Однако, экспериментальные и расчетные модели не учитывают все возможные пути отведения теплоты и могут не в полной мере отражать реальную картину влияния КЦГ на тепловой гомеостаз головного мозга. Для решения этой задачи может быть использована методика неинвазивной СВЧ-радиотермометрии.

Существо методики состоит в измерении мощности собственного электромагнитного излучения (ЭМИ) глубоких тканей человека, зарегистрированного в микроволновом диапазоне ($\lambda=3-60$ см, частота 109–1010 Гц), что позволяет определить температуру на глубине нескольких сантиметров от поверхности кожи [75].

Известно, что любое физическое тело с температурой выше абсолютного нуля (-273 °К), является источником ЭМИ в широком диапазоне частот, причем в радиодиапазоне интенсивность излучения прямо пропорциональна температуре биологического объекта. В медицинской литературе [76] наибольшее распространение получили термины «радиояркая» и «внутренняя» температура биологических тканей, которая совпадает с истинной термодинамической температурой.

Получаемые значения температуры являются расчетными и учитывают диэлектрические параметры тканей, глубину затухания в них ЭМИ и др. параметры. Глубина проникновения излучения в биологических объектах зависит от его частоты. В частности, глубина измерения температуры внутренних тканей в сантиметровом диапазоне около 3 ГГц достигает 5–7 сантиметров от поверхности [77]. При этом, измерения проводят, размещая антенну определенной площади на поверхности кожи.

Необходимо иметь в виду, что измерения мощности собственного ЭМИ глубоких тканей обеспечивают получение значений средней температуры в достаточно большом объеме, что зависит от диаметра антенны и особенностей распространения излучения.

В частности, контактная антенна диаметром около 30 мм позволяет регистрировать ЭМИ глубоких тканей в объеме, достигающем 1500–1800 мм³, а расчетные значения температуры в этом случае будут соответствовать усредненной температуре во всем объеме, причем за определенный период времени, необходимый для измерения.

На зарегистрированные значения радиояркой (внутренней) температуры влияет исходная температура кожи, температура

and of the right hemisphere from 36.64 ± 0.32 °C to 32.95 ± 0.26 °C. At the same time, the axial temperature did not change. Notably, these results coincide quite accurately with the estimates obtained in the previous paper [72].

The same authors have shown that in patients in the first day of ischemic stroke ($n=121$) the average temperature of the left hemisphere was 37.11 ± 0.1 °C, and the average temperature of the right hemisphere was 37.14 ± 0.1 °C. After a 16-hour session of CCH, the temperature of the left hemisphere decreased to 32.64 ± 0.54 °C, the temperature of the right hemisphere decreased to 33.01 ± 0.45 °C, and after 24 hours of cooling the temperature of the left hemisphere reached 31.05 ± 0.4 °C, and the temperature of the right hemisphere reached 30.41 ± 0.2 °C. Basal temperature remained within the range of 36–35.5 °C, and such a mild general hypothermia was not accompanied by muscular tremor and did not require additional pharmacological correction.

The fact of the decrease in the cortical hemispheric temperature caused by CCH without significant changes in basal temperature was also confirmed in another study, which included non-invasive microwave brain radiothermometry in healthy individuals and patients with ischemic stroke [9].

In addition, in neurosurgical patients ($n=3$) with severe traumatic brain injury after decompressive trepanation and restoration of bone defect, the brain temperature was measured with temperature sensors implanted into the brain parenchyma at a depth of 6–7 cm (Pressio®, Sophysa) [7]. Craniocerebral hypothermia was found to cause a rapid decrease in brain temperature by 3–5 °C.

These data demonstrate that CCH can effectively reduce the brain surface temperature and, with sufficient duration, help to achieve the temperature values initiating the hypothermic PC.

Using microwave radiothermometry, the areas of elevated temperature up to 38–41 °C were detected in the first and second days of the focal cerebral ischemia, regardless of the localization of the lesion site. These areas coincided with the primary focus projections in 85% of cases. The average temperature of the hemispheric cortex was 0.5–0.7 °C higher than in healthy individuals. This means that in acute ischemia almost all patients developed cerebral hypothermia. In 32% of cases, it was latent, without raising the basal temperature. Craniocerebral hypothermia reduced the average temperature of the brain cortex, including in hyperthermic foci, and normalized the body temperature in patients with fever, emphasizing the cerebroprotective capabilities of CCH [80].

The increase in neuronal temperature during the acute period of brain damage is caused by the development of almost all stages of the ischemic cascade in the area of penumbra [81]. Thus, the glu-

внешней среды. В этой связи современные устройства для неинвазивной регистрации внутренних температур обычно содержат двухдиапазонную антенну, позволяющую регистрировать ЭМИ в ИК (температура кожи) и СВЧ (внутренние температуры) диапазонах.

В компьютеризированных устройствах измерения (СВЧ-радиотермометры), например РТМ-01-РЭС (РФ), предусмотрен автоматизированный расчет радиояркостной температуры, основанный на численном решении уравнения Максвелла.

Сама по себе процедура измерения достаточно проста. Устанавливают антенну, плотно прижимая ее к поверхности кожи в проекции ткани или органа, температуру которых требуется измерить. В течение 3–5 сек проводят измерение и получают данные в °С, усредненные с учетом определенной длительности измерения.

Весьма существенно, что положение антенны можно последовательно менять, проводя измерения в определенных областях, получая картину распределения внутренней температуры органа в объеме разрешающей глубины измерения.

Разработана методика [78] измерения температуры головного мозга, при которой антенну последовательно перемещают по поверхности волосистой части головы и устанавливают в стандартных симметричных областях проекций левого и правого полушарий, что позволяет оценить особенности распределения температурных полей коры больших полушарий по всей поверхности головного мозга. Учитывая, что глубина локации ЭМИ глубоких тканей составляет в среднем 5–7 см от поверхности кожи, методика позволяет оценить только температуру поверхности коры больших полушарий.

Несмотря на достаточный объем публикаций, подтверждающий корректное использование СВЧ-радиотермометрии для оценки температуры головного мозга [85], уместно сослаться на исследование [7], в котором была проведена валидация методики измерения в экспериментах на животных (кролики) и при клинических исследованиях.

В мозг экспериментальных животных имплантировали индукционные термодатчики и сравнивали зарегистрированные показатели с результатами СВЧ-радиотермометрии.

В клиническом разделе исследования проводили сравнение значений температуры мозга, зарегистрированных с использованием термодатчиков (Pressio®, Sophysa), имплантированных в паренхиму мозга на глубину до 6–7 см у нейрохирургических пациентов, с данными, полученными при СВЧ-радиотермометрии.

На основании сопоставления значений температуры мозга, зарегистрированных раз-

тама «hit» and the resulting neuronal excitation is inevitably accompanied by an increase in metabolism, i. e. a focal temperature increase. Cellular respiration disorders with the activation of free radical processes lead to an increase in non-enzymatic oxidation, i. e. to the activation of ineffective metabolism, resulting in an increase in temperature [82]. Inflammation leads to a metabolic «fire» and a temperature increase. At the same time, hyperthermia has an independent damaging effect on neurons, causing their additional excitation, increasing excitotoxicity reactions, activating proinflammatory processes and completing pathological vicious circles [83].

Obviously, more research is needed to obtain a complete picture of the effects of CCH on the thermal processes in the brain. At the same time, the presented data and obtained positive clinical effects of the technique in patients with acute cerebral accidents suggest its preference over general cooling.

Firstly, in brain damage, edema develops, intracranial pressure increases, and cerebral perfusion decreases. As a result, the central delivery of chilled blood to penumbra (which is the only way of brain hypothermia in general cooling) is difficult. In the case of CCH, heat removal is accomplished both by convection and conduction (two heat removal paths), which seems to be preferable.

Secondly, in contrast to general hypothermia, CCH offers very «mild» lowering of basal temperature, can be done to patients with different levels of consciousness, does not require additional sedation and muscular tremor control, reduces the pharmacological burden on the patient. The typical complications and side-effects of general hypothermia capable of neutralizing the positive effects of cooling do not develop in CCH.

Third, basic therapy involves the use of numerous drugs with various types of action, which can interfere with the endogenous mechanisms of PC. Ketamine, barbiturates, propofol, beta-blockers, calcium channel blockers inhibit the PC effects. Antioxidant and anti-inflammatory drugs, hypoglycemic drugs and hyperglycemia have the same effect [84–88].

Obviously, the above-mentioned list of factors hampering the positive effects of hypothermia is incomplete. Nevertheless, it is reasonable to assume that the lack of evidence for the effectiveness of general hypothermia in stroke and traumatic brain injury is largely related to them. Hypothetically, a certain «conflict» between general and cerebral hypothermia can be suggested to develop in focal brain lesions due to an unreasonable decrease in the temperature of internal organs.

This suggests that the induction of selective cerebral hypothermia of sufficient depth along with the general very «mild» hypothermia or normal

ными методами (число измерений: кролики $n=100$, пациенты $n=200$), было получено удовлетворительное совпадение данных: у животных — $\pm 0,23^\circ\text{C}$, у нейрохирургических пациентов — $\pm 0,52^\circ\text{C}$ [8].

Наличие расхождений имеет вполне объективные основания, заключающиеся в том, что при измерении температуры имплантированным термодатчиком объем ткани мозга, контактирующий с активной частью датчика, не превышает 10–20 мм³, тогда как СВЧ-радиотермометрия охватывает объем ткани до 1800 мм³ и фиксирует значения усредненной температуры во всем объеме. В тоже время, репрезентативность результатов подчеркивается проведением многократных измерений в разное время и разными исследователями. При СВЧ-радиотермометрии было обнаружено хорошее совпадение при повторных измерениях.

Исследование температуры коры больших полушарий у здоровых лиц ($n=120$) с применением СВЧ-радиотермометрии [7] показало, что применение КЦГ, позволяющей стабилизировать температуру кожи головы на уровне около 8–10°C, обеспечивало к 4-му часу охлаждения достоверное понижение средней температуры левого полушария от 36,74 \pm 0,37°C до 32,9 \pm 0,26°C, а правого — от 36,64 \pm 0,32°C до 32,95 \pm 0,26°C. Аксиальная температура при этом не изменилась. Отметим весьма точное совпадение этих результатов с расчетными, полученными в приведенной ранее работе [72].

Теми же авторами показано, что у пациентов в первые сутки развития ишемического инсульта ($n=121$) средняя температура левого полушария составила 37,11 \pm 0,1°C, а правого 37,14 \pm 0,1°C. После проведения 16-ти часового сеанса КЦГ температура левого полушария понизилась до 32,64 \pm 0,54°C, правого — до 33,01 \pm 0,45°C, а после 24-х часов охлаждения температура левого полушария достигла 31,05 \pm 0,4°C, правого — 30,41 \pm 0,2°C. Базальная температура оставалась в пределах 36–35,5°C, а такого рода мягкая общая гипотермия не сопровождалась развитием мышечной дрожи и не требовала дополнительной фармакологической коррекции.

Факт снижения температуры коры больших полушарий под влиянием КЦГ без значительных изменений базальной температуры подтвержден и в другом исследовании, которое также проводили неинвазивную СВЧ-радиотермометрию головного мозга у здоровых лиц и пациентов с ишемическим инсультом [9].

Кроме того, у нейрохирургических пациентов ($n=3$) с тяжелой ЧМТ после проведения декомпрессионной трепанации черепа и восстановления костного дефекта измеряли температуру мозга имплантированными в парен-

temperature may be preferable and safe both in the management of the acute period of brain damage and in the rehabilitation period, as well as in the prevention of neurodegenerative diseases.

Conclusion

The neuroprotective mechanisms of selective cerebral therapeutic hypothermia can be considered from the standpoint of metabolic depression and a series of reactions caused by genomic reprogramming of neurons. This will help outline the main promising trends in the use of this technique for achieving the hypothermic PC.

By increasing the brain tolerance in the acute period of disease, the CCH allows to reduce the temperature to a level creating the long-term neuronal resistance to pathogenic factors. This, in turn, supports not only urgent but also preventive use of the CCH, e. g. in scheduled revascularization interventions. It is reasonable to assume a positive impact of hypothermic effects on the brain in rehabilitation in order to increase the brain neuroregenerative potential and plasticity, and to limit the neurodegeneration.

The general hypothermia can neutralize the positive effects of the selective cerebral hypothermia, while the CCH is devoid of the negative consequences of lowering the body temperature. This is why their combination seems unreasonable.

Cranio-cerebral hypothermia helps control the cerebral hyperthermia and fever, while maintaining the normal temperature. The brain thermal balance disorders can be corrected using this technique which can be considered promising for management of fever-associated disorders.

химу головного мозга на глубину 6–7 см термодатчиками (Pressio®, Sophysa) [7]. Оказалось, что КЦГ вызывает быстрое понижение температуры мозга на 3–5°C.

Эти данные демонстрируют не только возможность понижения температуры поверхностных отделов головного мозга при охлаждении краниocereбральной области головы, но и то, что КЦГ достаточной длительности позволяет достичь значений температуры, соответствующих уровню инициации формирования гипотермического ПК.

Важно отметить, что при СВЧ-радиотермометрии у пациентов в первые-вторые сутки дебюта фокальной ишемии головного мозга вне зависимости от локализации очага поражения выявлялись области повышенной до 38–41°C температуры, в 85% случаев совпадающие с проекциями первичного очага. Усредненная температура коры полушарий оказывалась выше на 0,5–0,7°C, чем у здоровых людей. То есть, в остром периоде ишемии практически у

всех пациентов развивалась церебральная гипотермия. В 32% случаев она протекала скрытно, без повышения базальной температуры. КЦГ позволяла понизить среднюю температуру коры мозга, в том числе в очагах гипертермии, а у лихорадящих пациентов — нормализовать температуру тела, что подчеркивает церебропротективный потенциал КЦГ [80].

Повышение температуры нейронов в остром периоде поражений головного мозга обусловлено развитием практически всех последовательностей ишемического каскада в области пенумбры [81]. Так, глутаматный «удар» и следующее за ним возбуждение нейронов неизбежно сопровождается ростом метаболизма, то есть повышением фокальной температуры. Нарушения клеточного дыхания с активацией свободно-радикальных процессов приводят к нарастанию неферментативного окисления, то есть активации неэффективного метаболизма, повышая температуру [82]. Воспаление приводит к «пожару» обмена и росту температуры. При этом, гипертермия обладает самостоятельным повреждающим действием на нейроны, вызывая их дополнительное возбуждение, усиливая реакции эксайтотоксичности, активируя провоспалительные процессы и замыкая порочные круги патогенеза [83].

Очевидно, для получения полной картины влияния КЦГ на тепловые процессы в головном мозге необходимы дополнительные исследования. В тоже время, приведенные данные и полученные позитивные клинические эффекты применения методики у пациентов в остром периоде церебральных катастроф свидетельствуют о предпочтительности ее применения по сравнению с общим охлаждением.

Во-первых, при поражении головного мозга развивается отек, повышается ВЧД, снижается церебральная перфузия. Из этого следует, что центральная доставка охлажденной крови к области пенумбры оказывается затруднена, а это единственный путь гипотермического воздействия на головной мозг при общем охлаждении. При КЦГ отведение избытка теплоты осуществляется как конвекционно, так и путем кондукции (два пути теплоотведения), что кажется предпочтительнее.

Во-вторых, в отличие от общей гипотермии, КЦГ обеспечивает очень «мягкое» понижение базальной температуры, может проводиться пациентам с различной характеристикой сознания, не требует дополнительной седации и контроля мышечной дрожи, снижает фармакологическую нагрузку на пациента. При КЦГ не развиваются типичные осложнения и побочные эффекты, свойственные общей гипотермии и способные нивелировать позитивные эффекты охлаждения.

В-третьих, базовая терапия подразумевают применение большого числа препаратов различного типа действия, которые входят в «конфликт» с эндогенными механизмами ПК. Кетамин, барбитураты, пропофол, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов блокируют развитие эффектов ПК. Препараты с антиоксидантным и противовоспалительным действием, гипогликемические препараты и гипергликемия обладают таким же эффектом [84–88].

Очевидно, приведенный перечень факторов, затрудняющих развитие позитивных эффектов гипотермии неполон. Тем не менее правомочно предположить, что недоказанность эффективности общей гипотермии при инсультах и ЧМТ в большой степени связана именно с ними. Гипотетически можно предположить развитие своеобразного «конфликта» между общей и церебральной гипотермией при фокальных поражениях головного мозга, развивающегося в связи с неоправданным понижением температуры внутренних органов.

Из этого предположения следует, что индукция селективной церебральной гипотермии достаточной глубины на фоне общей очень «мягкой» гипотермии или нормотермии может оказаться более предпочтительной и безопасной в терапии не только острого периода поражений головного мозга, но и в реабилитационном периоде, а также в предупреждении развития нейродегенеративных заболеваний.

Заключение

Анализ нейропротекторных механизмов селективной церебральной терапевтической гипотермии с позиций метаболической депрессии и комплекса реакций, вызванных геномным перепрограммированием нейронов, позволяет представить основные перспективные направления применения этой методики в аспекте гипотермического ПК.

Повышая толерантность головного мозга в остром периоде развития патологии, КЦГ позволяет достичь такого уровня снижения температуры, который обеспечивает формирование долгосрочной устойчивости нейронов к действию патогенных факторов. В свою очередь, это свидетельствует в пользу не только срочного, но и превентивного применения КЦГ, например, при планируемых реваскуляризационных вмешательствах. Правомочно предполагать позитивное влияние гипотермического воздействия на головной мозг при проведении реабилитационных мероприятий в целях повышения нейрорегенеративного потенциала и степени нейропластичности мозга, ограничения процессов нейродегенерации.

КЦГ позволяет избежать последствий негативного влияния понижения температуры тела, причем следует учитывать, что развитие общей гипотермии способно нивелировать эффекты селективной церебральной гипотермии, а их сочетание, по-видимому, не целесообразно.

Литература

1. *Лабори А., Гюгенар П.* Гибрнотерапия в медицинской практике. М.: Медгиз; 1956: 281.
2. *Неооский В.А.* Оживление организма и искусственная гипотермия, М.: Медгиз; 1960: 302.
3. *Lampe J.W., Becker L.B.* State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med.* 2011; 11: 104–110. DOI: 10.1146/annurev-med-052009-150512
4. *Bernard S.A., Buist M.* Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2041–2051. DOI: 10.1097/01.CCM.0000069731.18472.61
5. *Den Hertog H.M., van der Worp H.B., Tseng M.C., Dippel D.V.* Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 130: 3063–3074. DOI: 10.1002/14651858.CD001247.pub2
6. *Cooper D.J., Nichol A.D., Bailey M., Bernard S.* Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320 (21): 2211–2220. DOI: 10.1001/jama.2018.17075.
7. *Чебоксаров Д.В., Шевелев О.А., Бутров А.В., Бунтина М.А.* Радиотермометрия головного мозга при краниocereбральной гипотермии в остром периоде ишемического инсульта. *Новости анестезиологии и реаниматологии.* 2015; 1: 3–8.
8. *Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарнинова И.Е.* Краниocereбральная гипотермия в терапии ишемического инсульта. *Боль, обезболивание, интенсивная терапия.* 2012; 1: 605–608.
9. *Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В., Бунтина М.А.* Применение краниocereбральной гипотермии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения под контролем радиотермометрии. *Вестник интенсивной терапии.* 2014; 5: 47.
10. *Торосян Б.Д., Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В., Покатилова Н.С.* Влияние краниocereбральной гипотермии на потребление кислорода, обмен и показатели центральной гемодинамики у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский алфавит.* 2017; 17 (314): 29–32.
11. *Rzechorzek N.M., Connick P., Patani R., Selvaraj B.T., Chandrana S.* Hypothermic Preconditioning of Human Cortical Neurons Requires Proteostatic Priming. *EBioMedicine.* 2015; 2 (6): 528–535. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004
12. *Rzechorzek N.M.* Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau. *Edinburgh Research Archive.* 2015. <http://hdl.handle.net/1842/15894>
13. *Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A.* Preconditioning with ischemia: A delay of cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74: 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
14. *Khoury N., Koronowski K.B., Perez-Pinzon M.F.* Long-term window of ischemic tolerance: An evolutionarily conserved form of metabolic plasticity regulated by epigenetic modifications? *Neurol Neuromedicine.* 2016; 1(2): 6–12. PMID: 27796011 PMID: PMC5081687 DOI: 10.29245/2572.942x/2016/2.1021
15. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., Simon R.P.* Genomics of preconditioning. *Stroke.* 2004; 35: 2683–2686. DOI: 10.1161/01.STR.0000143735.89281.
16. *Khoury N., Xu J., Stegelmann S.D., Jackson C.W., Koronowski K.B., Dave K.R., Young J.L., Perez-Pinzon M.A.* Resveratrol Preconditioning Induces Genomic and Metabolic Adaptations within the Long-Term Window of Cerebral Ischemic Tolerance Leading to Bioenergetic Efficiency. *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (6): 4549–4565. DOI: 10.1007/s12035-018-1380-6.
17. *Jackson C.W., Escobar I., Xu J., Perez-Pinzon M.A.* Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins. *Brain Circ.* 2018; 4: 54–61. PMID: 18417696 PMID: PMC2678917 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5471-07.2008
18. *Jiang S., Wu Y., Fang D., Chen.* Hypothermic preconditioning but not ketamine reduces oxygen and glucose deprivation induced neuronal injury correlated with downregulation of COX-2 expression in mouse hippocampal slices. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2018; 137: 30–37. DOI: 10.1016/j.jpsh.2018.04.001
19. *Шевелев О.А., Бутров А.В.* Технологии лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии. *Неотложная медицина.* 2010; 3: 45–49.
20. *Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y.* Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7 (6): 729–738. DOI: 10.1038/jcbfm.1987.127
21. *Ruborg R., Gunnarsson K., Ström J.O.* Predictors of post-stroke body temperature elevation. *BMC Neurology.* 2017; 17: 218. DOI: 10.1186/s12883-017-1002-3.

КЦГ позволяет купировать церебральную гипертермию и лихорадку, поддерживая нормотермию. Возможность коррекции нарушений теплового баланса головного мозга с помощью КЦГ позволяет считать эту методику перспективной при патологических состояниях, сопровождающихся повышением температуры.

References

1. *Labori A., Gyugenar P.* Hybernotherapy in medical practice. М.: Medgiz; 1956: 281 [In Russ.].
2. *Negovskij V.A.* Revitalization of the body and artificial hypothermia, М.: Medgiz; 1960: 302 [In Russ.].
3. *Lampe J.W., Becker L.B.* State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med.* 2011; 11: 104–110. DOI: 10.1146/annurev-med-052009-150512
4. *Bernard S.A., Buist M.* Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2041–2051. DOI: 10.1097/01.CCM.0000069731.18472.61
5. *Den Hertog H.M., van der Worp H.B., Tseng M.C., Dippel D.V.* Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 130: 3063–3074. DOI: 10.1002/14651858.CD001247.pub2
6. *Cooper D.J., Nichol A.D., Bailey M., Bernard S.* Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320(21): 2211–2220. DOI: 10.1001/jama.2018.17075.
7. *Cheboksarov D. V., Shevelev O. A., Burov A. V., Bunina M. A.* Radiothermometry of the brain in craniocerebral hypothermia in the acute period of ischemic stroke. *Novosti anesteziologii i reanimatologii.* 2015; 1: 3–8 [In Russ.]
8. *Shevelev O. A., Burov A. V., Kalenova I. E., Sharinova I. E.* Craniocerebral hypothermia in the therapy of ischemic stroke. *Bol, obezbolivanie, intensivnaya terapiya.* 2012; 1: 605–608 [In Russ.]
9. *Butrov A. V., Shevelev O. A., Cheboksarov D. V., Buntina M. A.* The use of craniocerebral hypothermia in patients with acute impairment of cerebral circulation under the control of radiothermometry. *Vestnik intensivnoj terapii.* 2014; 5: 47 [In Russ.]
10. *Torosyan B. D., Butrov A. V., Shevelev O. A., Cheboksarov D. V., Pokatilova N. S.* Effect of craniocerebral hypothermia on oxygen consumption, metabolism and central hemodynamics in patients with acute ischemic stroke. *Medicinskij alfavit.* 2017; 17 (314): 29–32. [In Russ.]
11. *Rzechorzek N.M., Connick P., Patani R., Selvaraj B.T., Chandrana S.* Hypothermic Preconditioning of Human Cortical Neurons Requires Proteostatic Priming. *EBioMedicine.* 2015; 2(6): 528–535. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004
12. *Rzechorzek N.M.* Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau. *Edinburgh Research Archive.* 2015. <http://hdl.handle.net/1842/15894>
13. *Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A.* Preconditioning with ischemia: A delay of cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74: 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
14. *Khoury N., Koronowski K.B., Perez-Pinzon M.F.* Long-term window of ischemic tolerance: An evolutionarily conserved form of metabolic plasticity regulated by epigenetic modifications? *Neurol Neuromedicine.* 2016; 1(2): 6–12. PMID: 27796011 PMID: PMC5081687 DOI: 10.29245/2572.942x/2016/2.1021
15. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., Simon R.P.* Genomics of preconditioning. *Stroke.* 2004; 35: 2683–2686. DOI: 10.1161/01.STR.0000143735.89281.
16. *Khoury N., Xu J., Stegelmann S.D., Jackson C.W., Koronowski K.B., Dave K.R., Young J.L., Perez-Pinzon M.A.* Resveratrol Preconditioning Induces Genomic and Metabolic Adaptations within the Long-Term Window of Cerebral Ischemic Tolerance Leading to Bioenergetic Efficiency. *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (6): 4549–4565. DOI: 10.1007/s12035-018-1380-6.
17. *Jackson C.W., Escobar I., Xu J., Perez-Pinzon M.A.* Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins. *Brain Circ.* 2018; 4: 54–61. PMID: 18417696 PMID: PMC2678917 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5471-07.2008
18. *Jiang S., Wu Y., Fang D., Chen.* Hypothermic preconditioning but not ketamine reduces oxygen and glucose deprivation induced neuronal injury correlated with downregulation of COX-2 expression in mouse hippocampal slices. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2018; 137: 30–37. DOI: 10.1016/j.jpsh.2018.04.001
19. *Shevelev O. A., Butrov A. V.* Technologies of therapeutic hypothermia in intensive care and resuscitation. *Neotlozhnaya meditsina.* 2010; 3: 45–49 [In Russ.]
20. *Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y.* Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7(6): 729–738. DOI: 10.1038/jcbfm.1987.127
21. *Ruborg R., Gunnarsson K., Ström J.O.* Predictors of post-stroke body temperature elevation. *BMC Neurology.* 2017; 17: 218. DOI: 10.1186/s12883-017-1002-3.

22. Santillo E, Antonelli-Incalzi R. Protection of coronary circulation by remote ischemic preconditioning: An intriguing research frontier. *Cardiol. Plus*. 2018; 3: 21–29. DOI: 10.4103/cp.cp_9_18
23. Lange R, Ingwall J, Hale S.L. Preservation of high-energy 40. phosphates by verapamil in reperfused myocardium. *Circulation*. 1984; 70: 734–741.
24. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning today. *Hell. J. Cardiol*. 2005; 46: 1–4.
25. Anwar Abd-Elfattah S., Jian-Huo Guo, Shi-Ping Gao, Ahmed Elwatidy F., Ibrahim Hegab M., David Salter R., Mohammad Alfagih R., Nermin Abd-Elfattah A. Preconditioning of Healthy, Stunned, Infarcted, Hypertrophied and Failing Hearts: Role of Conditioning Reserve in Supplemental Cardioprotection. *Clinics in Surgery*. 2019; 4: 1–13
26. Ravincerova T., Farkasova V., Arkasova, Griecsova L., Carnicka S., Muraricova E., Barlaka E., Kolar F., Bartekova M., Lonek L., Slezak J., Lazou A. Remote Preconditioning as a Novel «Conditioning» Approach to Repair the Broken Heart: Potential Mechanisms and Clinical Applications. *Physiol. Res*. 2016; 65: 55–64.
27. Kawada T., Akiyama T., Shimizu S. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 2009; 85: 597–601. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.015
28. Headrick J.P., Lasley R.D. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2009; 193: 189–214. DOI: 10.1007/978-3-540-89615-9_7
29. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018; 22 (3): 225–234. DOI: 10.4196/kjpp.
30. Wang C., Hu S.M., Xie H., Qiao S.G., Liu H., Liu C.F. Role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel-mediated PKC-ε in delayed protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated hearts of sevoflurane-preconditioned rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48 (6). DOI: 10.1590/1414-431x20143876
31. He A., Jiang Y., Gui C. The antiapoptotic effect of mesenchymal stem cell transplantation on ischemic myocardium is enhanced by anoxic preconditioning. *Can. J. Cardiology*. 2009; 25: 353–358. DOI: 10.1016/S0828-282X(09)70094-7
32. Randall M. Enhanced cardiac preconditioning in the isolated heart of the transgenic (mREN-2)27 hypertensive. *Cardiovascular Research*. 1997; 33: 400–409. PMID: 9074705
33. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое preconditioning. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 59. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-59.
34. Hausenloy D.J., Candilio L., Laing C., Kunst G., Pepper J., Kolvekar S., Evans R., Robertson S., Knight R., Ariti C., Clayton T., Yellon D. M. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101: 339–348. DOI: 10.1007/s00392-011-0397-x
35. Murry C.E., Richard V.J., Jennings R. B., Reimer K. A. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol*. 1991; 260: 796–804. DOI: 10.1152/ajp-heart.1991.260.3.H796
36. Downey J.M., Cohen M.V. Preconditioning: Markers vs. epiphenomena. *Basic Research in Cardiology*. 1996; 91: 35–37. DOI: 10.1007/978-3-642-53793-6_45
37. Okubo S., Xi L., Bernardo N.L., Yoshida K., Kukreja R.C. Myocardial preconditioning: Basic concepts and potential mechanisms. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1999; 196: 3–12. DOI: 10.1007/978-1-4615-5097-6_1
38. Park H.A., Jonas E.A. ΔN-Bcl-xL, a therapeutic target for neuroprotection. *Neural Regen Res*. 2017; 12: 1791–1794. DOI: 10.4103/1673-5374.219033
39. Gidday J.M. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 437–448. DOI: 10.1038/nrn1927
40. Miller D.J., Fort P.E. Heat Shock Proteins Regulatory Role in Neurodevelopment. *Front. Neurosci*. 2018. DOI: 10.3389/fnins.2018.00821
41. Chang-Jin Park, Young-Su Seo. Heat Shock Proteins: A Review of the Molecular Chaperones for Plant. *Immunity Plant Pathol J*. 2015; 31 (4): 323–333. DOI: 10.5423/PJP.RW.08.2015.0150.
42. Chatterjee S., Burns N.F. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (9). DOI: 10.3390/ijms18091978.
43. Yan Jun Song Chong, Bin Zhong Xian., Bao Wang. Heat shock protein 70: A promising therapeutic target for myocardial ischemia–reperfusion injury. *J of cellular Physiology*. 2018; 234: 1190–1207. DOI: 10.1002/jcp.27110
44. Qi J. S., Kam K. W. L., Chen M., Wu S., Wong T. M. Failure to confer cardioprotection and to increase the expression of heat-shock protein 70 by preconditioning with a κ-opioid receptor agonist during ischaemia and reperfusion in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004; 47: 214–220. DOI: /10.1007/s00125-003-1288-0
45. Gidday J.M. Cerebrovascular ischemic protection by pre- and post-conditioning. *Brain Circ*. 2015; 1: 97–103 DOI: 10.4103/2394-8108.166379
22. Santillo E, Antonelli-Incalzi R. Protection of coronary circulation by remote ischemic preconditioning: An intriguing research frontier. *Cardiol. Plus*. 2018; 3: 21–29. DOI: 10.4103/cp.cp_9_18
23. Lange R, Ingwall J, Hale S.L. Preservation of high-energy 40. phosphates by verapamil in reperfused myocardium. *Circulation*. 1984; 70: 734–741.
24. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning today. *Hell. J. Cardiol*. 2005; 46: 1–4.
25. Anwar Abd-Elfattah S., Jian-Huo Guo, Shi-Ping Gao, Ahmed Elwatidy F., Ibrahim Hegab M., David Salter R., Mohammad Alfagih R., Nermin Abd-Elfattah A. Preconditioning of Healthy, Stunned, Infarcted, Hypertrophied and Failing Hearts: Role of Conditioning Reserve in Supplemental Cardioprotection. *Clinics in Surgery*. 2019; 4: 1–13
26. Ravincerova T., Farkasova V., Arkasova, Griecsova L., Carnicka S., Muraricova E., Barlaka E., Kolar F., Bartekova M., Lonek L., Slezak J., Lazou A. Remote Preconditioning as a Novel «Conditioning» Approach to Repair the Broken Heart: Potential Mechanisms and Clinical Applications. *Physiol. Res*. 2016; 65: 55–64.
27. Kawada T., Akiyama T., Shimizu S. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 2009; 85: 597–601. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.015
28. Headrick J.P., Lasley R.D. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2009; 193: 189–214. DOI: 10.1007/978-3-540-89615-9_7
29. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018; 22 (3): 225–234. DOI: 10.4196/kjpp.
30. Wang C., Hu S.M., Xie H., Qiao S.G., Liu H., Liu C.F. Role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel-mediated PKC-ε in delayed protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated hearts of sevoflurane-preconditioned rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48(6). DOI: 10.1590/1414-431x20143876
31. He A., Jiang Y., Gui C. The antiapoptotic effect of mesenchymal stem cell transplantation on ischemic myocardium is enhanced by anoxic preconditioning. *Can. J. Cardiology*. 2009; 25: 353–358. DOI: 10.1016/S0828-282X(09)70094-7
32. Randall M. Enhanced cardiac preconditioning in the isolated heart of the transgenic (mREN-2)27 hypertensive. *Cardiovascular Research*. 1997; 33: 400–409. PMID: 9074705
33. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Y.I., Zazhetskyy Y.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ischemic and Pharmacological Preconditioning. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2011; 7(6): 59. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-59.
34. Hausenloy D.J., Candilio L., Laing C., Kunst G., Pepper J., Kolvekar S., Evans R., Robertson S., Knight R., Ariti C., Clayton T., Yellon D. M. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101: 339–348. DOI: 10.1007/s00392-011-0397-x
35. Murry C.E., Richard V.J., Jennings R. B., Reimer K. A. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol*. 1991; 260: 796–804. DOI: 10.1152/ajp-heart.1991.260.3.H796
36. Downey J.M., Cohen M.V. Preconditioning: Markers vs. epiphenomena. *Basic Research in Cardiology*. 1996; 91: 35–37. DOI: 10.1007/978-3-642-53793-6_45
37. Okubo S., Xi L., Bernardo N.L., Yoshida K., Kukreja R.C. Myocardial preconditioning: Basic concepts and potential mechanisms. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1999; 196: 3–12. DOI: 10.1007/978-1-4615-5097-6_1
38. Park H.A., Jonas E.A. ΔN-Bcl-xL, a therapeutic target for neuroprotection. *Neural Regen Res*. 2017; 12: 1791–1794. DOI: 10.4103/1673-5374.219033
39. Gidday J.M. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 437–448. DOI: 10.1038/nrn1927
40. Miller D.J., Fort P.E. Heat Shock Proteins Regulatory Role in Neurodevelopment. *Front. Neurosci*. 2018. DOI: 10.3389/fnins.2018.00821
41. Chang-Jin Park, Young-Su Seo. Heat Shock Proteins: A Review of the Molecular Chaperones for Plant. *Immunity Plant Pathol J*. 2015; 31(4): 323–333. DOI: 10.5423/PJP.RW.08.2015.0150.
42. Chatterjee S., Burns N.F. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9). DOI: 10.3390/ijms18091978.
43. Yan Jun Song Chong, Bin Zhong Xian., Bao Wang. Heat shock protein 70: A promising therapeutic target for myocardial ischemia–reperfusion injury. *J of cellular Physiology*. 2018; 234: 1190–1207. DOI: 10.1002/jcp.27110
44. Qi J. S., Kam K. W. L., Chen M., Wu S., Wong T. M. Failure to confer cardioprotection and to increase the expression of heat-shock protein 70 by preconditioning with a κ-opioid receptor agonist during ischaemia and reperfusion in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004; 47: 214–220. DOI: /10.1007/s00125-003-1288-0
45. Gidday J.M. Cerebrovascular ischemic protection by pre- and post-conditioning. *Brain Circ*. 2015; 1: 97–103 DOI: 10.4103/2394-8108.166379

46. Miyata Y, Yahara I. The 90 kDa heat shock protein Hsp90 binds and protects casein kinase II from self-aggregation and enhances its kinase activity. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 7042–7047.
47. Mosser D. D., Caron A. W., Bourget L. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 1997; 17: 5317–5327. DOI: 10.1128/MCB.17.9.5317
48. Wang Y., Reis C., Applegate R., Stier G., Martin R., Zhang J.H. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: Applications Pre-, Per- or Post-Stroke. *Exp Neurol.* 2015; 272: 26–40. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.009
49. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990; 528 (1): 21–24. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90189-1
50. Yu S., Zhao M., Guo T. Hypoxic preconditioning up-regulates glucose transport activity and glucose transporter (GLUT1 and GLUT3) gene expression after acute anoxic exposure in the cultured rat hippocampal neurons and astrocytes. *Brain Res.* 2008; 1211: 22–29. PMID: 18474279 DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.029
51. Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y. Preconditioning paradigms and pathways in the brain. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75 (2): 77. PMID: 18540152 DOI: 10.3949/ccjm.75.suppl.2.s77
52. Gidday, J.M. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 437–448. DOI: 10.1038/nrn1927
53. Guimarães Filho M.A., Cortez E., Garcia-Souza EP, Soares Vde M, Moura AS, Carvalho L, Maya MC, Pitombo MB. Effect of remote ischemic preconditioning in the expression of IL-6 and IL-10 in a rat model of liver ischemia-reperfusion injury. *Acta Cir Bras.* 2015; 30 (7): 452–460. DOI: 10.1590/S0102-865020150070000002.
54. Nakano S., Kato H., Kogure K. Neuronal damage in the rat hippocampus in a new model of repeated reversible transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 1989; 490 (1): 178–180. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90448-4
55. Atochin D.N., Clark J., Demchenko I.T. Rapid cerebral ischemic preconditioning in mice deficient in endothelial and neuronal nitric oxide synthases. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1299–1303. DOI: 10.1161/01.STR.0000066870.70976.57
56. Щербак, Н.С., Русакова А.Г., Галагудза М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Изменение экспрессии белка Bcl-2 в нейронах поля гиппокампа после применения ишемического посткондиционирования головного мозга. *Морфология.* 2015; 148: 21–27.
57. Щербак, Н.С., Галагудза М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Роль AMPA-рецепторов в механизмах нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования головного мозга. *Артериальная гипертензия.* 2015; 21: 155–163.
58. Щербак, Н.С., Овчинников Д.А., Галагудза М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Влияние ишемического посткондиционирования на экспрессию белка Bcl-2 в нейронах неокортекса при глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. *Трансляционная медицина.* 2016; 3 (1): 63–72.
59. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического прекодиционирования при локальной ишемии мозга крыс. *Доклады академии наук (ДАН).* 2007; 414 (2): 283–285.
60. Шевелев О.А., Каленова И.Е., Шарнинова И.П., Бутров А.В. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 2: 41–45.
61. Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е. Терапевтическая гипотермия в неотложных состояниях. *Медицинский алфавит. Неотложная медицина.* 2011; 3: 46–50.
62. Doberentz E., Markwerth P., Wagner R., Madea B. Expression of Hsp27 and Hsp70 and vacuolization in the pituitary glands in cases of fatal hypothermia. *Forensic Science, Medicine and Pathology.* 2017; 13: 312–316. DOI: 10.1007/s12024-017-9884-3
63. Peretti D., Bastide A., Radford H., Verity N., Molloy C., Guerra Martin M., Moreno J.A., Steiner J.R., Smith T., Dinsdale D., Willis A.E., Malucci G.R. RBM3 mediates structural plasticity and protective effects of cooling in neurodegeneration. *Nature.* 2015; 518: 236–239.
64. Rzechorzek N.M. Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau. *Edinburgh Research Archive.* 2015.
65. Rzechorzek N.M., Connick P., Patani R., Selvaraj B.T., Chandrana S. Hypothermic Preconditioning of Human Cortical Neurons Requires Proteostatic Priming. *EBioMedicine.* 2015; 2 (6): 528–535. PMID: 26287272 PMID: PMC4534756 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004
66. McIlvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing.* 2004; 36: 23–29. PMID: 14998103 DOI: 10.1097/01376517-200402000-00004
67. Hayward J.N., Baker M.A. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. *Am. J. Physiol.* 1968; 215: 389–403. PMID: 4969787 DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.215.2.389
68. Cabanac M., Brinnet H. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 1985; 54 (2): 172–176. DOI: 10.1007/BF02335925
69. Mrozek S., Vardon F., Geeraerts T. Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury. *Anesthesiology Research and Practice.* 2012; Article ID 989487: 1–13. DOI: 10.1155/2012/989487
46. Miyata Y, Yahara I. The 90 kDa heat shock protein Hsp90 binds and protects casein kinase II from self-aggregation and enhances its kinase activity. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 7042–7047.
47. Mosser D. D., Caron A. W., Bourget L. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 1997; 17: 5317–5327. DOI: 10.1128/MCB.17.9.5317
48. Wang Y., Reis C., Applegate R., Stier G., Martin R., Zhang J.H. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: Applications Pre-, Per- or Post-Stroke. *Exp Neurol.* 2015; 272: 26–40. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.009
49. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990; 528 (1): 21–24. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90189-1
50. Yu S., Zhao M., Guo T. Hypoxic preconditioning up-regulates glucose transport activity and glucose transporter (GLUT1 and GLUT3) gene expression after acute anoxic exposure in the cultured rat hippocampal neurons and astrocytes. *Brain Res.* 2008; 1211: 22–29. PMID: 18474279 DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.029
51. Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y. Preconditioning paradigms and pathways in the brain. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75 (2): 77. PMID: 18540152 DOI: 10.3949/ccjm.75.suppl.2.s77
52. Gidday, J.M. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 437–448. DOI: 10.1038/nrn1927
53. Guimarães Filho M.A., Cortez E., Garcia-Souza EP, Soares Vde M, Moura A.S., Carvalho L, Maya MC, Pitombo MB. Effect of remote ischemic preconditioning in the expression of IL-6 and IL-10 in a rat model of liver ischemia-reperfusion injury. *Acta Cir Bras.* 2015; 30 (7): 452–460. DOI: 10.1590/S0102-865020150070000002.
54. Nakano S., Kato H., Kogure K. Neuronal damage in the rat hippocampus in a new model of repeated reversible transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 1989; 490 (1): 178–180. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90448-4
55. Atochin D.N., Clark J., Demchenko I.T. Rapid cerebral ischemic preconditioning in mice deficient in endothelial and neuronal nitric oxide synthases. *Stroke.* 2003; 34(5): 1299–1303. DOI: 10.1161/01.STR.0000066870.70976.57
56. Shcherbak N.S., Rusakova A.G., Galagudza M.M., Yukina G.Yu., Barantsevich E.R., Tomson V.V., Shlyakhto E.V. Change of Bcl-2 protein expression in hippocampal neurons after ischemic brain postconditioning. *Morfologiya.* 2015; 148: 21–27 [In Russ.].
57. Shcherbak, N.S., Galagudza M.M., Yukina G.Yu., Barantsevich E.R., Thomson V.V., Shlyakhto E.V. The Role of AMPA receptors in the mechanisms of neuroprotective effect of ischemic postconditioning of the brain. *Arterialnaya gipertenziya.* 2015; 21: 155–163 [In Russ.].
58. Shcherbak, N. S. Ovchinnikov D. A., Galagudza M. M., Yukina G. Yu., Barantsevich E. R., Thomson V. V., Shlyakhto E. V. Effect of ischemic postconditioning on Bcl-2 protein expression in neocortex neurons in global cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Translyatsionnaya meditsina.* 2016; 3 (1): 63–72 [In Russ.].
59. Samojlenkova N.S., Gavrilova S.A., Koshelev V.B. Protective effect of hypoxic and ischemic preconditioning in local cerebral ischemia of rats. *Doklady akademii nauk (Reports of the Academy of Sciences).* 2007; 414 (2): 283–285 [In Russ.].
60. Shevelev O. A., Kalenova I. E., Sharinova I. P., Butrov A. V. The experience of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2012; 2: 41–45 [In Russ.].
61. Shevelev O. A., Butrov A. V., Kalenova I. E. Therapeutic hypothermia in emergency conditions. *Meditsinskij alfavit. Neotlozhnaya meditsina.* 2011; 3: 46–50 [In Russ.].
62. Doberentz E., Markwerth P., Wagner R., Madea B. Expression of Hsp27 and Hsp70 and vacuolization in the pituitary glands in cases of fatal hypothermia. *Forensic Science, Medicine and Pathology.* 2017; 13: 312–316. DOI: 10.1007/s12024-017-9884-3
63. Peretti D., Bastide A., Radford H., Verity N., Molloy C., Guerra Martin M., Moreno J.A., Steiner J.R., Smith T., Dinsdale D., Willis A.E., Malucci G.R. RBM3 mediates structural plasticity and protective effects of cooling in neurodegeneration. *Nature.* 2015; 518: 236–239.
64. Rzechorzek N.M. Hypothermic preconditioning in human cortical neurons: coupling neuroprotection to ontogenic reversal of tau. *Edinburgh Research Archive.* 2015.
65. Rzechorzek N.M., Connick P., Patani R., Selvaraj B.T., Chandrana S. Hypothermic Preconditioning of Human Cortical Neurons Requires Proteostatic Priming. *EBioMedicine.* 2015; 2(6): 528–535. PMID: 26287272 PMID: PMC4534756 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004
66. McIlvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing.* 2004; 36: 23–29. PMID: 14998103 DOI: 10.1097/01376517-200402000-00004
67. Hayward J.N., Baker M.A. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. *Am. J. Physiol.* 1968; 215: 389–403. PMID: 4969787 DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.215.2.389
68. Cabanac M., Brinnet H. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 1985; 54(2): 172–176. DOI: 10.1007/BF02335925
69. Mrozek S., Vardon F., Geeraerts T. Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury. *Anesthesiology Research and Practice.* 2012; Article ID 989487: 1-13. DOI: 10.1155/2012/989487

70. *Mariak Z., White M. D., Lewko J.* Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 87 (5): 1609–1613. DOI: 10.1152/jappl.1999.87.5.1609
71. *Ma W., Liu W., Li M.* Analytical heat transfer model for targeted brain hypothermia. *International Journal of Thermal Sciences*. 2016; 100: 66–74. DOI: 10.1016/j.ijthermalsci.2015.09.014
72. *Uyđun M., Serhan Kіçüka M., Özgür Çolpan C.* 3B modeling and temperature distribution of human brain. 2016; 20th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT). DOI: 10.1109/BIYOMUT.2016.7849378
73. *Веснин С.Г., Седанкин М.К.* Математическое моделирование собственного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2010; 9: 33–43.
74. *Stephen Blowers, Ian Marshall, Michael Thrippleton, Peter Andrews, Bridget Harris, Iain Bethune & Prashant Valluri.* How does blood regulate cerebral temperatures during hypothermia? *Scientific Reports*. 2018; 8: 7877. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26063-7>
75. *Westwater E.R., Mätzler C., Crewell S.* A review of surface-based microwave and millimeter-wave radiometric remote sensing of the troposphere. *Radio Science Bulletin*. 2004; 3010: 59–80. DOI: 10.23919/URSIRSB.2004.7909438
76. *Колесов С.Н., Воловик М.Г., Кравец П.Я.* Тепловидение и радиотермометрия при черепно-мозговой травме. В кн.: Коновалов А.Н. (ред.). Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: «Антидор»; 1998: 429–439.
77. *Чебоксаров Д.В., Бутров А.В., Шевелев О.А.* Диагностические возможности неинвазивного термомониторинга головного мозга. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (1): 66–69.
78. *Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Лапаев Н.Н., Покатилова Н.С.* Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (4): 302–309.
79. *Molojavyi A., Preckel B., Comfere T.* Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 2001; 94 (4): 623–629. DOI: 10.1097/0000542-200104000-00016
80. *Kozlowski R.Z., Ashford M.L.* Barbiturates inhibit ATP-K⁺ channels and voltage-activated currents in CRI-G1 insulin-secreting cells. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 103 (4): 2021–2029. PMID: 1912991
81. *Tsutsumi Y., Oshita S., Kitahata H.* Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*. 2000; 92 (4): 1154–1159. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00034
82. *Lochner A., Genade S., Tromp E.* Ischemic preconditioning and the beta-adrenergic signal transduction pathway. *Circulation*. 1999; 9: 958–966. PMID: 10468527 DOI: 10.1161/01.cir.100.9.958
83. *Cain B.S., Meldrum D.R., Cleveland J.C Jr.* Clinical L-type Ca²⁺ channel blockade prevents ischemic preconditioning of human myocardium. *Mol. Cell Cardiol.* 1999; 31 (12): 2191–2197. PMID: 10640446 DOI: 10.1006/jmcc.1999.1039
84. *Mattia C., Coluzzi F.* COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 7: 461–470. PMID: 16012420
70. *Mariak Z., White M. D., Lewko J.* Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 87(5): 1609–1613. DOI: 10.1152/jappl.1999.87.5.1609
71. *Ma W., Liu W., Li M.* Analytical heat transfer model for targeted brain hypothermia. *International Journal of Thermal Sciences*. 2016; 100: 66–74. DOI: 10.1016/j.ijthermalsci.2015.09.014
72. *Uyđun M., Serhan Kіçüka M., Özgür Çolpan C.* 3B modeling and temperature distribution of human brain. 2016; 20th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT). DOI: 10.1109/BIYOMUT.2016.7849378
73. *Vesnin S.G., Sedankin M.K.* Mathematical modeling of the radiation of human tissues in the microwave range. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2010; 9: 33–43 [In Russ.].
74. *Stephen Blowers, Ian Marshall, Michael Thrippleton, Peter Andrews, Bridget Harris, Iain Bethune & Prashant Valluri.* How does blood regulate cerebral temperatures during hypothermia? *Scientific Reports*. 2018; 8: 7877. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26063-7>
75. *Westwater E.R., Mätzler C., Crewell S.* A review of surface-based microwave and millimeter-wave radiometric remote sensing of the troposphere. *Radio Science Bulletin*. 2004; 3010: 59–80. DOI: 10.23919/URSIRSB.2004.7909438
76. *Kolesov S. N., Volovik M. G., Kravets P.Y.* Thermal imaging and radiotermometry in traumatic brain injury. In book.: Kononov A.N. (Ed.). Clinical guideline to traumatic brain injury. M.: «Antidor»; 1998: 429–439 [In Russ.].
77. *Cheboksarov D. V., Butrov A.V., Shevelev O. A.* Diagnostic possibilities of noninvasive thermomonitoring of the brain. *Anesthesiol. reanimatol.* 2015; 60 (1): 66–69 [In Russ.].
78. *Shevelev O. A., Butrov A.V., Cheboksary D. V., Khodorovich N. A., Lapaev N. N., Pokatilova N. S.* Pathogenetic role of cerebral hyperthermia in brain impairment. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (4): 302–309 [In Russ.].
79. *Molojavyi A., Preckel B., Comfere T.* Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 2001; 94(4): 623–629. DOI: 10.1097/0000542-200104000-00016
80. *Kozlowski R.Z., Ashford M.L.* Barbiturates inhibit ATP-K⁺ channels and voltage-activated currents in CRI-G1 insulin-secreting cells. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 103 (4): 2021–2029. PMID: 1912991
81. *Tsutsumi Y., Oshita S., Kitahata H.* Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*. 2000; 92 (4): 1154–1159. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00034
82. *Lochner A., Genade S., Tromp E.* Ischemic preconditioning and the beta-adrenergic signal transduction pathway. *Circulation*. 1999; 9: 958–966. PMID: 10468527 DOI: 10.1161/01.cir.100.9.958
83. *Cain B.S., Meldrum D.R., Cleveland J.C Jr.* Clinical L-type Ca²⁺ channel blockade prevents ischemic preconditioning of human myocardium. *Mol. Cell Cardiol.* 1999; 31 (12): 2191–2197. PMID: 10640446 DOI: 10.1006/jmcc.1999.1039
84. *Mattia C., Coluzzi F.* COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 7: 461–470. PMID: 16012420

Поступила 15.04.19

Received 15.04.19