

Н.Н. Мельникова

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ НА РЕАКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ И ПРИ КРОВОПОТЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.05

УДК 612.062+612.133

Изучены реакции микрососудистого русла коры головного мозга крыс при гемодинамической стабильности и подвергшихся кровопотере при непрерывном понижении температуры тела вплоть до гипотермической остановки дыхания животного. Получены результаты, что в группе животных без кровопотери охлаждение приводило к первоначальной кратковременной вазодилатации и последующей вазоконстрикции на 10-20% от нормы. В группе животных с предварительно вызванной геморрагией сужение сосудов усилилось во время погружения животного в воду. Тем не менее, функциональное состояние животного при кровопотере и последующем охлаждении незначительно отличалось от нормоволемического состояния организма при гипотермическом воздействии.

Ключевые слова: гипотермия, кровопотеря, церебральные микрососуды, видеомикроскопия, крысы.

This research studies the reaction of microcirculation of the cerebral cortex of rats with hemodynamic stability and the blood loss, with continuous exposure to decreasing body temperature till to the hypothermal arrest of the animal's breathing. The results were obtained that in the group of animals without hemorrhage, the cooling led to an initial short-term vasodilation and subsequent vasoconstriction up to 10-20% of the norm. In the group of animals with a pre-caused by hemorrhage, the narrowing of the vessels was 20% at the normothermia and intensified during the animal immersion in water on 35% of the initial state of the vessels. However, the functional state of the animal during blood loss and the subsequent cooling slightly differed from the normovolemic state of the body under hypothermic influence.

Keywords: hypothermia; blood loss; cerebral microarterioles; video microscopy; rats.

Введение. Всестороннее изучение механизмов гипотермических состояний - одна из актуальных проблем современной медицины. Обсуждаются преимущества и осложнения после использования гипотермии при различного рода хирургических вмешательствах (индуцированная гипотермия) и воздействие низкой температуры окружающей среды на организм (акцидентальная гипотермия). Индуцированное гипотермическое воздействие на организм активно используется в клинической практике при операциях на сердце, для лечения пациентов с гипоксическими, ишемическими повреждениями после черепно-мозговых травм, инсультов, при неонатальной энцефалопатии и повреждениях спинного мозга [6, 12, 14]. Изучение реакций организма на непреднамеренное холодовое воздействие и способов вывода его из этого состояния актуально не только в условиях Крайнего Севера и Сибири [3, 5, 17].

Акцидентальная, случайная или непреднамеренная гипотермия у гомойотермного организма классифицируется на следующие степени: легкая или мягкая mild (32-35°C), умеренная moderate (28-32°C), тяжелая severe (28-20°C) и глубокая deep or

profound (<20°C) [1, 5, 12, 17, 19]. Симптоматика и клинические проявления при разных степенях гипотермии отражены в табл. 1.

Случайная гипотермия является распространенным спутником травмы, которая часто сопровождается

кровотечением. Центральная гиповолемия приводит к гипоперфузии тканей и гипоксии, в том числе и мозга. Острые компенсаторные механизмы, задействованные для поддержания перфузионного давления и кровотока к жизненно важным органам, обуслав-

Таблица 1

Симптомы и клинические проявления при разных степенях гипотермического воздействия

Симптомы	Гипотермия		
	легкая 32-35 °C	умеренная 28-32 °C	тяжелая/глубокая <28 °C
Нервно-мышечные	Атаксия Дрожь	Скованность мышц и суставов Исчезновение дрожи	Сокращение мышц Потеря рефлексов и способности к произвольным движениям
Неврологические	Спутанность сознания Апатия	Ограниченное сознание	Исчезновение роговичного рефлекса Кома
Сердечно-сосудистые	Тахикардия Увеличение сердечного выброса Гипертензия Периферическая вазоконстрикция	Брадикардия Снижение сердечного выброса На ЭКГ: - расширение комплекса QRS - инверсия зубца Т - удлинение сегмента QT - волна J (Осборна) Мерцательная аритмия	Снижение системного давления Прогрессирующая брадикардия Асистолия Фибрилляция желудочков
Респираторные	Тахипноэ Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево	Замедление дыхания Сужение бронхов	Лактоацидоз Остановка дыхания

МЕЛЬНИКОВА Надежда Николаевна – к.б.н., с.н.с. ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, MelnikovaNN@infran.ru.

ливают увеличение частоты сердечных сокращений и системную вазоконстрикцию [9]. Низкие температуры окружающей среды могут повлиять на способность сердечно-сосудистой системы организма адекватно реагировать на гиповолемию, т.е. толерантность к геморрагии может быть усилена или ослаблена. В некоторых клинических исследованиях [7, 20] было выявлено, что снижение температуры тела ниже 35°C является фактором, предрасполагающим к более тяжелым осложнениям и повышенной смертности. Сообщается [15], что до 66% пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи по поводу серьезной травмы, страдают от случайного переохлаждения.

Большинство клинических работ по исследованию гипотермии и нарушению кровообращения [8, 22] посвящены положительному использованию снижения температуры тела или отдельных органов при хирургических вмешательствах, т.е. использовании индуцированной гипотермии и различных подходах к восстановлению организма после нее. В некоторых экспериментальных моделях геморрагического шока умеренная гипотермия повышает выживаемость животных [11, 14, 18] за счет снижения потребности организма в кислороде и рассматривается в качестве возможной терапии при травматическом кровотечении. Отметим, что число экспериментальных работ по изучению влияния пониженной температуры на гемодинамику в условиях гиповолемии невелико. Например, было показано [21], что локальная гипотермия не оказывает вредного воздействия на собак во время геморрагии (20% объема крови) и улучшает перфузию микрососудов желудка и полости рта и их оксигенацию. Другое исследование выявило [10] микрососудистые изменения в сублингвальной области, ворсинках кишечника и коре почек при геморрагическом шоке у овец на фоне гипотермии 34°C.

Тем не менее, влияние системной гипотермии при тяжелом геморрагическом шоке на церебральную гемодинамику не изучалось. Поскольку результаты проработанной литературы довольно противоречивы и отсутствуют данные, посвященные влиянию гипотермии на разных этапах ее развития во время геморрагического шока, была проведена экспериментальная работа, цель которой заключалась в изучении микрососудистого русла коры головного мозга крыс, подверг-

шихся геморрагическому шоку, при непрерывном понижении температуры тела вплоть до гипотермической остановки дыхания животного.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на наркотизированных (уретан, в/б, 1000 мг/кг) крысах-самцах линии Wistar массой 300-320 г. Исследование проводили на животных из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Животные подвергались следующим операционным процедурам: для исследования пиальных микрососудов мозга делали трепанационное отверстие в теменных костях размером 7x5 мм, в его пределах удаляли твердую мозговую оболочку. В левую бедренную артерию вставляли катетер для прямого измерения артериального давления, а в правую бедренную артерию – для отбора крови. Во время операций у крыс поддерживалась ректальная температура 37-38°C с помощью грелки. Затем животных случайным образом распределяли на 2 группы: 1-я (n=6) – контрольная, в которой животные охлаждались без кровопотери, и 2-я (n=11) – с предварительным забором крови (особенности изложены ниже).

Крысы обеих групп подвергались постепенно развивающейся иммерсионной гипотермии в воде с температурой 12-13°C до гипотермической остановки дыхания. Во время охлаждения животных фиксировали в специальном станке (зубные, ушные держатели, мягкая фиксация конечностей) в неглубокой ванне так, чтобы туловище было погружено в воду, а голова находилась над водой. У животных 2-й группы производили отбор артериальной крови из расчета 2,1 мл на 100 г веса животного или 35% от объема циркулирующей крови, т.е. у крысы с весом 300 г общий забор крови составлял 6,3 мл. Время забора крови составляло -20 мин, средняя скорость забора 0,3 мл/мин, при этом до начала охлаждения поддерживали артериальное давление на уровне 40 мм рт.ст.

Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла пиальной оболочки коры головного мозга осуществляли с помощью установки витальной микроскопии, в состав которой входили микроскоп ЛЮАМ-1 с контактным темнопольным объективом и цветная

видеокамера ACUMEN AiP-B84A. Полученное изображение обрабатывалось на компьютере пакетом программ Pinnacle Studio. Калибровку измерений производили при помощи стандартного объект-микрометра ОШ-1 (цена деления 10 мкм).

В ходе эксперимента изучали реакции пиальных артерий с исходным диаметром от 10 до 50 мкм на прогрессивно нарастающую гипотермию. Диаметр микрососудов был измерен на 50 различных участках артерий в контрольной группе и на 100 участках во 2-й группе на двенадцати этапах эксперимента: до начала воздействия, при ректальной температуре 36,35, 32,30, 28,26, 24,22, 20,18°C и при остановке дыхания животного. Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений по ЭКГ, среднее артериальное давление (прямое измерение через катетер от бедренной артерии) и частоту дыхания (угольный датчик). С помощью АЦП Е-154 (L-Card, Россия) аналоговые сигналы оцифровывались и записывались в память персонального компьютера.

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 6.0, статистическая значимость различий внутри каждой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, для выявления различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, уровень значимости различий $p < 0,05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Использование иммерсионной гипотермии в данных экспериментах позволило наблюдать изменения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время охлаждения организма в довольно короткие сроки вплоть до гипотермической остановки дыхания.

После операционного вмешательства до начала охлаждения ректальная температура (T_r) у крыс обеих групп статистически не отличалась и составляла в группе контроля $36,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$, во 2-й группе до забора крови $37,14 \pm 0,15^\circ\text{C}$, после забора – $36,7 \pm 0,17^\circ\text{C}$. Таким образом, охлаждение животных начиналось практически с одинаковых величин T_r . Погружение животных в воду приводило к снижению температуры тела и, в конечном итоге, к гипотермической остановке дыхания. Температурный порог прекращения дыхания у крыс – величина довольно стабильная. Остановка дыхания у половозрелых крыс наступает

Таблица 2

Физиологические параметры крыс в различных сериях эксперимента при нормотермии и после гипотермической остановки дыхания

Параметры	До начала воздействия		После забора крови	После остановки дыхания	
	контроль	2-я группа	2-я группа	контроль	2-я группа
Ректальная температура, °C	36,7±0,11	37,14±0,15	36,7±0,17	13,1±0,33	15,12±0,8*
Артериальное давление, мм рт.ст.	99,7±2,49	95,5±5,57	38,7±1,65 †††	28,3±1,8	18,2±1,43***
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	432±5,8	442,3±8,99	393,8±9,67 ††	36,7±1,8	36,6±7,56
Частота дыхательных движений, мин ⁻¹	104±11,7	104,4±7,99	89,7±6,86 †	0	0

Примечание: * $p<0,05$, *** $p<0,001$ между параметрами группы контроля и второй группы после остановки дыхания. † $p<0,05$; †† $p<0,01$; ††† $p<0,001$ между параметрами 2-й группы до начала воздействия и после забора крови.

при T_r в диапазоне 12-19°C [16], а самопроизвольное восстановление дыхания в условиях глубокой гипотермии возможно лишь в случае извлечения животного из воды и его разогрева. Прекращение дыхательных движений в группе контроля регистрировалось при T_r 13,1±0,33°C, во 2-й группе - при 15,12±0,8°C ($p<0,05$). Время охлаждения в 1-й группе составило 183±2 мин, во 2-й - 160±22 мин ($p>0,05$). Средняя скорость иммерсионного охлаждения животных в разных группах статистически значимо не отличалась: в контроле - 0,128±0,01°C/мин, в группе с предварительным забором крови - 0,158±0,017°C/мин.

В табл. 2 приведены основные физиологические параметры животных обеих групп до начала охлаждения и после гипотермической остановки дыхания. Необходимо отметить, что физиологические параметры перед охлаждением крыс 2-й группы после забора 35% от объема циркулирующей крови статистически значимо отличались от параметров нормы.

На рис.1 представлены изменения физиологических показателей во время охлаждения животных. Охлаждение животных сопровождалось развитием ответной реакции со стороны всех органов и систем. В начале воздействия гипотермии у крыс контрольной группы при нормоволемии наблюдалось небольшое повышение артериального давления (АД), вероятно [1, 2], за счет повышения уровня метаболизма и норадреналин-опосредованной периферической вазоконстрикции. В данном исследовании было показано, что при снижении T_r ниже 34°C АД оставалось довольно высоким (на уровне нор-

мы) и снижалось лишь после 20°C. Частота дыхания (ЧД) также возрастала ($p<0,001$) в начале охлаждения. Это типичная реакция функции внешнего дыхания, которая характеризуется увеличением легочной вентиляции, частоты и глубины дыхания [2]. Затем по достижении степени умеренной гипотермии наблюдалось последовательное угнетение функционального состояния организма и ЧД постепенно снижалась вплоть до остановки дыхания. Сообщалось [4], что при охлаждении крыс до ректальной температуры 31°C ЧСС снижается незначительно, но повышаются значения стандартного отклонения и коэффициента вариации. В нашей работе зафиксировано значительное понижение ЧСС уже при температуре 32°C (на 25%). При температурах в диапазоне 32-20°C ЧСС уменьшилась в 3 раза, а в момент остановки дыхания составляла 36,7±1,8 уд./мин. Показано [18], что охлаждение сопровождается снижением ударного

объема, наряду с этим уменьшается и потребление кислорода.

Кровопотеря у крыс в эксперименте приводила к снижению АД до уровня 40 мм рт.ст., который поддерживался до начала иммерсии. После начала охлаждения АД существенно увеличилось (до 55-63 мм рт.ст.) и находилось на таком плато, снижаясь лишь при состоянии глубокой гипотермии. В связи с этим необходимо учитывать, что при гипотермии показатель АД может не соответствовать реальному объему циркулирующей крови и быть значительно выше. ЧСС во 2-й группе снижалась на протяжении всего охлаждения и статистически не отличалась по сравнению с группой контроля, а ЧД снизилась сразу после начала охлаждения, и после достижения T_r 28°C дальнейшее уменьшение ЧД было

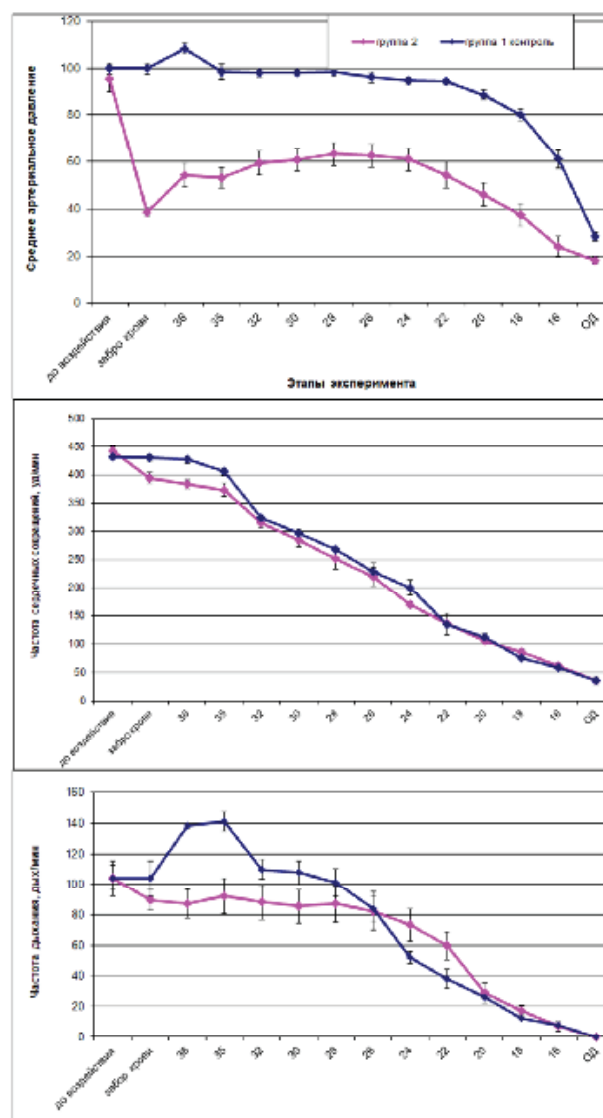


Рис. 1. Артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений у крыс во время охлаждения в воде при температуре 12°C

сопоставимо с показателями в контроле. По данным [18], гипотермия также подавляла ЧСС и увеличивала АД при геморрагическом шоке. Делается предположение, что более низкая ЧСС при гипотермии снижает потребность миокарда в кислороде, а более высокое АД может улучшать перфузию тканей, что приводит к уменьшению метаболического ацидоза. Исследование [13] показало, что легкая гипотермия (33°C) после экспериментальной остановки сердца улучшает церебральное микроциркуляторное кровоснабжение и снижает повышенный коэффициент экстракции кислорода головным мозгом. Возможно, это обеспечивает дополнительный механизм защиты мозга при гипотермии.

Политравма характеризуется звеньями патогенеза, получившими название «триада смерти»: переохлаждение, ацидоз и коагулопатия, и представляет собой сложный порочный круг, который наблюдается у пациентов с тяжелой травмой и геморрагическим шоком [6, 18].

Важность коррекции температуры тела и поддержания нормотермии подчеркивается в современном протоколе лечения пациентов с политравмой. Однако большинство экспериментальных исследований [8, 18, 23] показали пользу терапевтической гипотермии при геморрагическом шоке. Доказано, что умеренная гипотермия при температуре 33°C ухудшает коагуляцию, но, тем не менее, продлевает выживаемость крыс после геморрагического шока и реанимации. Гипотермия снижает последствия вторичного повреждения головного мозга за счет нескольких механизмов, включая снижение эксайтотоксичности, окислительного стресса, апоптоза, аутофагии и воспаления [11, 20]. Показано [23], что после охлаждения до T_{re} 34°C в течение 2 ч после геморрагического шока (забор крови 3 мл/100г животного и последующее поддержание АД 40 мм рт.ст.) улучшается выживаемость крыс по сравнению с таким же охлаждением животных в течение 12 ч.

На рис. 2 показано изменение диаметра пиальных артерий на различных этапах эксперимента. За 100% (норму) мы принимали диаметр церебральных сосудов до начала воздействий (в 1-й группе – до начала иммерсионного охлаждения, во 2-й – до забора крови и иммерсии). В обеих сериях эксперимента от начала погружения животного в воду до достижения T_{re} отметки в 36°C проходило порядка 4-5 мин. За это время диаметр сосудов в кон-

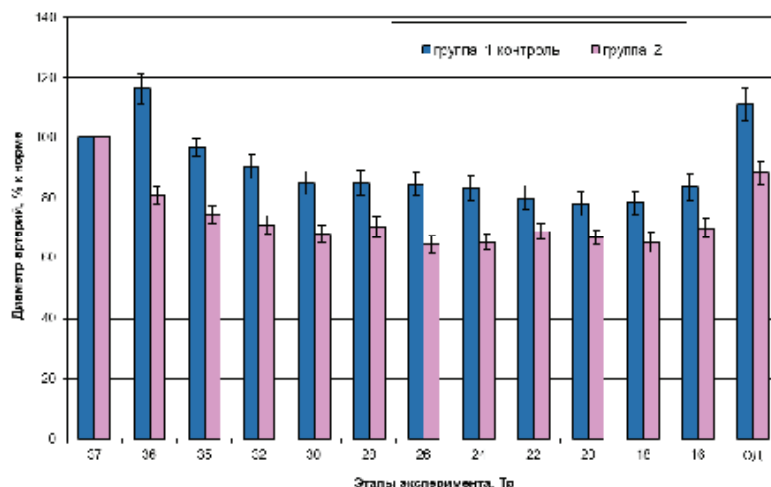


Рис. 2. Изменение диаметра пиальных артерий крыс при развивающейся гипотермии

троле существенно увеличивался (на $16,5 \pm 4,8\%$), тогда как во 2-й группе после забора крови наблюдалась вазоконстрикция. Диаметр артерий во 2-й группе после забора крови составил $86,9 \pm 3,1\%$ от нормы, а после начала охлаждения – $81,0 \pm 2,8\%$. На протяжении всего эксперимента наблюдались существенные статистически значимые различия в диаметре артерий у крыс между группами.

Было обнаружено, что в контрольной группе после первоначальной вазодилатации при ректальной температуре 36°C наблюдалась последующая вазоконстрикция уже при температуре 35°C. На участке снижения температуры от 30 до 20°C диаметр сосудов статистически значимо не изменялся и составлял от 80 до 85% от нормы. В том же интервале температур в группе с предварительной кровопотерей диаметр артериол составлял от 71 до 65% от нормы. Остановка дыхания характеризуется расширением сосудов, практически сопоставимым с состоянием сосудов в начале охлаждения как для 1-й, так и для 2-й группы.

Заключение. Проведенное исследование показало изменения жизненно важных показателей организма, таких как ЧСС, АД и ЧД, во время охлаждения в воде при температуре 12-13°C вплоть до полной гипотермической остановки дыхания. Предварительно вызванная геморрагия у крыс (до 35% ОЦК) до некоторой степени ухудшала эти физиологические показатели, приводя к увеличению температурного порога остановки дыхания. Нарушения церебрального кровотока при гипотермическом воздействии оценивали по изменению диаметра пиальных сосудов коры головного мозга крысы. При гипотермии после первоначальной

вазодилатации на 16% в начале охлаждения следовала вазоконстрикция на 10-20%. При моделировании геморрагического шока вазоконстрикция при нормотермии составила 20% и усилилась во время погружения животного в воду до 35% от первоначального состояния сосудов. Тем не менее, функциональное состояние животного при кровопотере и последующем охлаждении незначительно отличалось от нормоволемического состояния организма при гипотермическом воздействии.

Таким образом, проведенная экспериментальная работа показала, что дополнительное охлаждение организма не ухудшает состояние церебральной микроциркуляции при сильной кровопотере у крыс. Геморрагия при последующем сильном охлаждении не приводит к значимо большим нарушениям церебрального кровотока, чем в условиях только гипотермии.

Можно допустить, что в экстремальных условиях для оказания неотложной помощи при геморрагическом шоке нет необходимости сосредотачиваться на согревании организма, поскольку все показатели функционируют на достаточном уровне даже в условиях глубокой гипотермии.

Литература

1. Алябьев Ф.В. Функционально-морфологические изменения сердца при гипотермии / Ф.В. Алябьев, А.М. Парфирьева, Н.П. Чесалов // Сибирский мед. журнал. – 2008. – Вып. 1, №1. – С. 68-71.
Alyabyev F, Parfiryeva A, Chesalov N. Functional-morphologic changes of the heart in hypothermia. The Siberian Med. J. 2008. 1(1):68-71.
2. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодных воздействиях. Сообщение 1 / М.И. Бочаров // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2015. – №1. – С. 5-15.

Bocharov M.I. Thermoregulation in cold environments. Report I. Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. 2015; 1:5-15.

3. Крупин А.В. Обоснование применения малообъемной инфузионной терапии для оказания неотложной помощи в условиях Арктики / А.В. Крупин, И.А. Шперлинг, И.В. Парамонов // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2017. – № 3. – С. 87-92.

Krupin A., Shperling I., Paramonov I. Substantiation of small-volume infusions for emergency care in the Arctic. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2017; 3:87-92. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-3-87-92

4. Луценко Д.Г. Микрогемодиализация головного мозга крыс после гипотермического воздействия / Д.Г. Луценко // Проблемы криобиологии. – 2008. – Т.18, №1. – С.81-84.

Lutsenko D.G. Rat's brain microhemodilation after hypothermic effect. Problems of Cryobiology. 2008; 18(1):81-84.

5. Мишук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия) / Н.Е. Мишук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – Т. 4, №5. – С.42-47.

Mischuk N.E. Cold disease (hypothermia). Emergency Medicine. 2006; 4(5):42-47.

6. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор) / О.А. Шевелев, М.В. Петрова, Ш.Х. Саидов [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 94-114.

Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh. et al. Neuroprotection mechanisms in cerebral Hypothermia (review). General Reanimatology. 2019. V. 15. № 6. P. 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.

7. Царев А.В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой / А.В. Царев // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Вып. 4. – Т. 3 (141). – С. 239-242.

Tsarev A.B. Intraoperative hypothermia and volume of blood loss of patients with politrauma.

Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2017; 141(4P3):239-242. DOI: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242

8. Burggraf M, Lendemann S, Waack I, Teloh J, Effenberger-Neidnicht K, Jäger M, Rohrig R. Slow as compared to rapid rewarming after mild hypothermia improves survival in experimental shock. J Surg. Res. 2019; 236:300-310. DOI: 10.1016/j.jss.2018.11.057

9. Crandall C, Rickards C, Johnson B. Impact of environmental stressors on tolerance to hemorrhage in humans. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2019; 316:R88-R100. DOI: 10.1152/ajpregu.00235.2018

10. Eguillor J, Ferrara G, Edul V. et al. Effect of systemic hypothermia on microcirculation in conditions of hemodynamic stability and in hemorrhagic shock. Shock. 2021; 55(5):686-692. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001616.

11. George M, Mulier K, Beilman G. Hypothermia is associated with improved outcomes in a porcine model of hemorrhagic shock. J. Trauma. 2010; 68(3):662-668. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d33bc0.

12. Gogol R, Hudziak D, Bis J. The role of deep hypothermia in cardiac. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18:7061-7075. DOI: 10.3390/ijerph18137061

13. Gong P, Zhao Sh, Wang J. Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest. Resuscitation. 2015; 97:109-114. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.10.003

14. Jiang S, Zhao Y, Zhao X. Potential role of therapeutic hypothermia in the salvage of traumatic hemorrhagic shock. Critical Care. 2013; 17:318. URL: <http://ccforum.com/content/17/3/318>. DOI: 10.1186/cc12559

15. Kheirbek T, Kochanek A, Alam H. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? Scandinavian J. Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2009; 17:65. URL: <http://www.sjtem.com/content/17/1/65>. DOI: 10.1186/1757-7241-17-65

16. Melnikova N. Cerebral microcirculation during respiratory arrest in deep experimental rat hypothermia. J. Stress Physiol. Biochemistry. 2020. 16(3): 126-131.

17. Murakami T, Yoshida T, Kurokuchi A., et al. Accidental hypothermia treated by hemodialysis in the acute phase: three case reports and a review of the literature. Intern. Med. 2019; 58(18):2743-2748. DOI: 10.2169/internalmedicine.1945-18

18. Nishi K., Takasu A., Shinozaki H., Yamamoto K., Sakamoto T. Hypothermia does not hasten death during uncontrolled hemorrhagic shock presenting as the "triad of death" in rats. Acute Med Surg. 2015; 2(1): 29–34. DOI: 10.1002/ams2.60

19. Romanovsky A. The thermoregulation system and how it works. Handb. Clin. Neurol. 2018; 156:3-43. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00001-1

20. Rosli D, Schnuriger B, Cadinhas D, Haltmeier T. The impact of accidental hypothermia on mortality in trauma patients overall and patients with traumatic brain injury specifically: a systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2020; 44(12):4106-4117. DOI: 10.1007/s00268-020-05750-5

21. Truse R, Smyk M, Schulz J, Herminghaus A, Weber APM, Mettler-Altmann T, et al. Regional hypothermia improves gastric microcirculatory oxygenation during hemorrhage in dogs. PLoS ONE. 2019; 14(12):e0226146. DOI: 10.1371/journal.pone.0226146

22. Vaagenes P, Gundersen Y, Opstad P. Rapid rewarming after mild hypothermia accentuates the inflammatory response after acute volume controlled haemorrhage in spontaneously breathing rats. Resuscitation. 2003; 58(1):103-12.

23. Wu X, Stezoski J, Safar P, Nozari A, Tisherman S. After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. 2003; 55(2):308-316. DOI: 10.1097/01.TA.0000079366.23533.1E.

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.06

УДК 575:599.9

О.В. Неупокоева, О.Л. Воронова, Е.П. Федорова,
М.В. Филонова, А.А. Чуринов, В.В. Удут

ОЦЕНКА МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ФУРОКУМАРИНОВ ИЗ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК *CONIUM MACULATUM* L.

Изучена генотоксичность стандартизированного по количеству и соотношению фурукумаринов экстракта из клеточной культуры болиголова пятнистого *in vivo* в метафазных пластинках костного мозга мышей линии СВА и соматических клетках *D. melanogaster*. Определено, что применение экстракта клеточной культуры болиголова пятнистого не индуцирует генетических повреждений у мышей линии СВА и *D. melanogaster*, что является одним из объективных критериев безопасности его применения. Полученные результаты определяют возможные перспективы продолжения исследований в плане разработки нового лекарственного препарата растительного происхождения.

Ключевые слова: абберации хромосом, генотоксичность, дрозофилы, рекомбинация, болиголов пятнистый, фурукумарин.

The genotoxicity of an extract from the cell culture of hemlock spotted *in vivo* in metaphase bone marrow plates of CBA mice and somatic cells of *D. melanogaster*, standardized by the amount and ratio of furocoumarins was studied. It was determined that using of the hemlock spotted cell culture extract does not induce genetic damage in CBA and *D. melanogaster* mice, which is one of the objective criteria for its safety. The results obtained determine possible prospects for continuing research in terms of developing a new herbal medicinal product.

Keywords: chromosome aberrations, genotoxicity, Drosophila, recombination, spotted hemlock, furocoumarins.

НЕУПОКOEBA Оксана Владимировна – к.б.н., м.н.с. НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, <http://orcid.org/0000-0002-5732-0705>, repaov@mail.ru; **Воронова Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с. НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; **ФЕДорова Елена Павловна** – к.м.н., н.с. НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; <http://orcid.org/0000-0001-6788-964X>; **ФИЛОНОВА Мария Васильевна** – лаборант-исследователь НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, ст. преподаватель НИТГУ, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>, Maria-Caurus7@yandex.ru; **ЧУРИН Алексей Александрович** – д.м.н., зав. отделом НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, проф. НИТГУ, <http://orcid.org/0000-0002-6088-7286>; **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., членкор. РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. лаб. НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, проф. НИТГУ, <https://orcid.org/0000-0002-3829-7132>.