

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab345206>

Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Естественная и искусственная гипотермия

О.А. Шевелев^{1, 2}, М.В. Петрова^{1, 2}, Э.М. Менгисту^{1, 2}, В.А. Якименко², Д.А. Менжуренкова²,
И.Н. Колбаскина¹, М.А. Жданова¹, Н.А. Ходорович², Е.О. Шевелева²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обзор литературы посвящён анализу механизмов типовых защитно-приспособительных реакций, развивающихся у спонтанно гибернирующих мелких грызунов при резком похолодании окружающей среды, у теплокровных животных и человека во время циркадианных понижений температуры тела в ночное время и в фазах медленного сна, а также при искусственной терапевтической гипотермии.

Выделены общие черты в развитии состояния нейропротекции при естественной эндогенной и индуцированной гипотермии, включающие метаболические, эпигенетические и биофизические реакции, обеспечивающие формирование неспецифической толерантности головного мозга к потенциально повреждающим воздействиям. Значительное внимание уделено участию белков гибернации, опиоидной и антиоксидантных систем в процессах безопасного выхода животных из состояния торпора и в реализации восстановительной функции сна. Учитывая циркадианный характер формирования эндогенной гипотермии мозга в ночное время и в фазах медленного сна, высказано предположение о возможности применения периодических температурных воздействий на кору больших полушарий в целях восстановления нарушенной суточной ритмики. С позиций общности механизмов эндогенной и индуцированной гипотермии селективную гипотермию коры больших полушарий правомочно рассматривать как природоподобную технологию.

Опираясь на обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о значительном нейропротекторном потенциале действия низких температур при гибернации и суточной гипотермии, а также искусственно вызываемой гипотермии, высказано положение о перспективности применения технологии селективной гипотермии коры больших полушарий в целях предупреждения развития негативных последствий церебральных катастроф.

Ключевые слова: гипотермия; реабилитация; гибернация; циркадианные ритмы; сон; механизмы адаптации.

Как цитировать

Шевелев О.А., Петрова М.В., Менгисту Э.М., Якименко В.А., Менжуренкова Д.А., Колбаскина И.Н., Жданова М.А., Ходорович Н.А., Шевелева Е.О. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Естественная и искусственная гипотермия // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 141–156. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab345206>

DOI: <https://doi.org/10.366425/rehab345206>

Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Natural and artificial hypothermia

Oleg A. Shevelev^{1, 2}, Marina V. Petrova^{1, 2}, Elias M. Mengistu^{1, 2}, Vladislav A. Yakimenko², Darina N. Menzhurenkova², Irina N. Kolbaskina¹, Maria A. Zhdanova¹, Nadezhda A. Khodorovich², Ekaterina O. Sheveleva²

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The literature review covers an analysis of the typical protective and adaptive reaction mechanisms that develop in small rodents that spontaneously hibernate under the cold snap, together with warm-blooded animals and humans during circadian fall of the body temperature at night time and in a course of a slow-wave sleep, along with induced artificial therapeutic hypothermia.

The general features of neuroprotection states development in natural endogenous and induced hypothermia are highlighted, which include metabolic, epigenetic and biophysical reactions that ensure the formation of nonspecific tolerance of the brain to potentially damaging effects. Significant attention has been devoted to the participation of hibernation proteins, opioids and antioxidant systems in the processes of safe exit from state of torpor in animals and in implementation of sleep restoration functions. Taking into account the circadian nature formation of endogenous brain's hypothermia at night and in the phases of slow sleep, it is suggested that periodic temperature exposure on the cerebral cortex can be applied in order to restore the disturbed circadian rhythms. From the standpoint of common mechanisms of endogenous and induced hypothermia, selective hypothermia of the cerebral cortex can be considered as a nature-like technology.

Based on the extensive experimental material indicating a significant neuroprotective potentials of low temperatures during hibernation, diurnal hypothermia as well as artificially induced hypothermia, it was stated that implementation of the technology for selective hypothermia of the cerebral cortex in order to prevent the negative consequences of cerebral catastrophes are a perspective trend.

Keywords: hypothermia; rehabilitation; hibernation; circadian rhythms; sleep; adaptation mechanisms.

To cite this article

Shevelev OA, Petrova MV, Mengistu EM, Yakimenko VA, Menzhurenkova DA, Kolbaskina IN, Zhdanova MA, Khodorovich NA, Sheveleva EO. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Natural and artificial hypothermia. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):141–156. DOI: <https://doi.org/10.366425/rehab345206>

ВВЕДЕНИЕ

Развитие адаптивных механизмов, обеспечивших выживание в суровых условиях меняющегося климата, явилось ведущим фактором эволюции, итогом которой стало появление гомеотермных (теплокровных) животных и человека. Наиболее агрессивным климатическим фактором являлся холод, который рассматривается одной из ведущих причин ускорения эволюционных процессов. Совершенствование адаптивных реакций под влиянием «ледникового стимулирования», по мнению В.И. Вернадского, стало основой появления «нового организма, обладающего исключительной центральной нервной системой, которая привела, в конце концов, к созданию разума» [1].

Чрезвычайно интересным способом переживания неблагоприятных климатических периодов является «зимняя спячка», или гибернация. Гибернация у различных животных различается по длительности, степени снижения основных показателей жизнедеятельности и характеристикам периодов в структуре спячки. Несмотря на имеющиеся различия, механизмы развития спячки и выхода из неё имеют общие черты у всех спонтанно гибернирующих животных, обнаруживая признаки типовых реакций, которые правомочно отнести к защитным реакциям с широким диапазоном эффектов. Адаптация к резким колебаниям гомеостаза при гибернации подразумевает колоссальный потенциал эндогенных систем защиты, возможность управления которыми является весьма заманчивой целью современной медицины. Существенно, что фрагменты этих реакций в большей степени присутствуют у человека.

В условиях нормы гомеостатические механизмы теплокровных животных и человека допускают значительные отклонения показателей жизнедеятельности, примером чего являются циркадианные ритмы, сопровождающиеся снижением базальной температуры и температуры мозга в ночное время и фазах медленного сна. Понижение температуры мозга в указанные периоды на 1–1,5 °С обеспечивает развитие разнообразных реакций, составляющих основу восстановительной функции сна и имеющих значительный нейропротекторный потенциал. В основе защитных эффектов такой эндогенной гипотермии лежат типовые механизмы, выработавшиеся эволюционно, закреплённые генетически и имеющие общие черты с феноменом гибернации.

Искусственно вызываемая терапевтическая гипотермия, издавна применяемая в лечении различных заболеваний, так и не нашла своего должного места в неотложной медицине. В то же время обширный экспериментальный материал свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале гипотермии применительно к защите центральной нервной системы от последствий действия самых различных повреждающих факторов. Примечательно, что толерантность мозга к повреждению при терапевтической гипотермии развивается при участии

реакций, присущих состояниям гибернации и суточной гипотермии, что позволяет рассматривать терапевтическую гипотермию как природоподобную технологию. Затруднения трансляции экспериментальных результатов в клиническую практику, по-видимому, обусловлены значительным числом побочных эффектов и осложнений, развивающихся при общем охлаждении тела пациента [2].

В задачи предлагаемого обзора входит рассмотрение одного из ключевых вопросов применения терапевтической гипотермии в неотложной медицине — защиты головного мозга от последствий ишемически-гипоксических, реперфузионных и травматических повреждений. Целевым органом для терапевтической гипотермии является головной мозг, и в первую очередь кора больших полушарий. В этой связи перспективной является технология селективной гипотермии коры мозга, основанная на краниocereбральном охлаждении, — краниocereбральная гипотермия.

Цель обзора — информирование врачей реабилитологов, анестезиологов-реаниматологов и неврологов о механизмах действия и эффектах естественной и искусственной гипотермии, а также о методиках применения терапевтической гипотермии при церебральной патологии.

СПОНТАННАЯ ГИБЕРНАЦИЯ

Способностью к спонтанному развитию состояния гибернации в климатически неблагоприятных условиях обитания обладают теплокровные животные, принадлежащие к различным группам: мелкие грызуны, например суслики, летучие мыши; крупные млекопитающие, в частности барсуки, еноты, бурые медведи и др. [3, 4].

У крупных млекопитающих, например у бурых медведей, в период торпора (оцепенение) частота сердечных сокращений понижается в среднем на 75% (от 75 уд./мин в эутермии до 20 уд./мин во время спячки), а температура тела — на 11% (от 37,7 °С до 33,4 °С). Состояние торпора неглубокое: животные реагируют на изменения температуры среды обитания, а внешние стимулы способны легко прервать спячку [5].

Драматично выглядят изменения жизненно важных показателей у мелких грызунов, на примере гибернации которых проведём анализ этого экстремального способа адаптации.

Понижение температуры окружающей среды инициирует падение теплопродукции и температуры тела [6], метаболизм замедляется [7], и животное постепенно впадает в оцепенение, причём температура тела в итоге оказывается на уровне окружающей среды, достигая значений от +2 до -2 °С [8], а метаболизм, в частности у сусликов, может опуститься до 1% от «базального» уровня [9].

В глубоком торпоре частота сердечных сокращений понижается до 5–10 уд./мин, тогда как при эутермии она составляла 350–400 уд./мин. Дыхание становится эпизодическим, всего 5–10 вдохов и выдохов, после которых

наблюдается период апноэ, который может длиться от нескольких минут до часа. Глубоко заторможенными оказываются все регуляторные и сенсорные функции, включая ноцицептивную. Амплитуда электроэнцефалограммы снижается вплоть до изолинии. Во время торпора мозг животных теряет до 40–50% всех синапсов. Однако, несмотря на крайнюю депрессию всех видов регуляции и метаболизма, животные оказываются способны реагировать на дальнейшие изменения внешней температуры и при её понижении до -6°C , включаются механизмы увеличения теплопродукции, повышающие температуру тела до безопасных пределов без выхода из торпора [10].

В таком состоянии животные находятся не весь период гибернации. Структура зимней спячки состоит из баутов торпора (*bout of torpor* — приступ оцепенения), которые сменяют периоды пробуждения (*interbout arousals*) [8]. Длительность баутов достигает 10–16 дней и более, а периодов пробуждения — 1–2 суток. В гибернационном периоде у ряда мелких грызунов насчитывается до 15–17 баутов, после каждого из них развивается период пробуждения, и животное чрезвычайно быстро — за 2–3 часа — разогревается до нормотермии, при этом восстанавливаются частота сердечных сокращений и частота дыхания, двигательные и сенсорные функции, менее чем за 24 часа восстанавливаются утраченные синапсы [11]. Во время баута количество лейкоцитов и тромбоцитов падает, в частности у европейского суслика примерно на 90%, и быстро возрастает в период пробуждения [12]. В течение баута животное неподвижно, однако признаки мышечной дистрофии не выражены [13]. Крайне низкая температура тканей, казалось бы, не допускает каких-либо геномных или метаболических реакций, тем не менее показано усиление экспрессии некоторых генов и синтеза белков [14].

Баут — экстремальное состояние, но не менее чрезвычайным событием является переход в период пробуждения. Во время торпора мелкие грызуны находятся в состоянии, близком к клинической смерти, а выход из него (успешная «самореанимация») не сопровождается развитием постреанимационной болезни, не обнаруживаются признаки реперфузионных и гипоксически-ишемических повреждений органов и тканей. По завершении гибернационного периода животные готовы к активной жизни и воспроизводству потомства.

Перечисление поразительных феноменов гибернации можно продолжить, но в рамках темы обзора целесообразно остановиться на механизмах развития спячки и адаптации к столь экстремальным условиям существования.

Развитие состояния гибернации связывают с активацией гипоталамических структур, участвующих в регуляции пищевого поведения, метаболизма и температуры. Q-нейроны гипоталамуса (Q-neuron-induced hypothermia and hypometabolism, QIH) продуцируют пептид QRFP (pyroglutamylated RFamide peptide), являющийся сигнальной молекулой, участвующей в переключении метаболизма

на экономный уровень и снижении температуры тела. По мере достижения экстремальных отклонений основных показателей жизнедеятельности включаются эпигенетические механизмы, формирующие цитопротекторный фенотип при участии белковых комплексов, которые правомочно назвать «белками гибернации».

Белок FGF21 (Fibroblast growth factor 21) рассматривают как ключевой индуктор зимней спячки и интегральный гормон метаболического ответа млекопитающих на переохлаждение [15]. Белки класса FGF относят к факторам роста, участвующим в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Они играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации различных клеток и тканей [16]. Больше всего FGF21 продуцируется в органах с высоким метаболизмом — печени и мозге [17]. Увеличение уровня FGF21 сопровождается увеличением белка *irisin* и его прекурсора FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5), который значимо влияет на метаболизм головного мозга [18].

Кооперация белков *irisin*, FGF21 и UCP (разобщающие белки — uncoupling proteins, UCP) активно участвует в регуляции метаболизма, а UCP1 получил название «термогенин» благодаря способности к усилению метаболической теплопродукции. Разобщая окисление и фосфорилирование в митохондриях, UCP1 обеспечивает стремительное согревание животных при выходе из торпора, в первую очередь за счёт утилизации бурого жира [19].

Важной популяцией белков гибернации является класс белков холодового шока — CSPs (cold shock proteins). Их рассматривают как антифризные белки, препятствующие агрегации молекул при низких температурах, облегчая процесс синтеза белка — трансляцию, в неблагоприятных для метаболизма условиях. Индуцированная холодом экспрессия генов, кодирующих CSPs, присуща большинству типов клеток млекопитающих и развивается при температурах, близких к полной блокаде метаболизма [20].

В период согревания продукция CSPs тормозится, и, напротив, нарастает продукция белков теплового шока — HSPs (Hot shock proteins) [21, 22]. Увеличение продукции HSPs провоцируется не понижением температуры, а её повышением в период согревания [23, 24], стартуя при низких значениях [22]. Изменения температуры мозга даже на 1°C оказываются значимым сигналом для увеличения продукции HSPs [25].

FGF21, UCP, *irisin*, CHPs и HSPs обладают выраженными цитопротекторными свойствами, обеспечивающими толерантность к крайне низким температурам в период баутов и предупреждающими развитие негативных последствий при выходе из торпора [26–28].

CHPs и HSPs выполняют шапероновые функции, контролируют фолдинг, рефолдинг и процессы ренатурации повреждённых белков не только при эутермии, но и при гипотермии [29, 30]. CSPs обеспечивают защиту и восстановление нативных конформаций РНК во время клеточного стресса, способствуют восстановлению микротубулярной системы

нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению повреждённого цитоскелета [20]. Белок убиквитин (ubiquitous — вездесущий) участвует в регуляции процессов внутриклеточной деградации патологических белков, обеспечивает эффективность восстановления морфоструктуры клеток при фолдинге и имеет черты белка теплового шока [31].

Перечисленные представители стресс-протекторных белков не единственные, но наиболее яркие участники гибернационного процесса, в котором значительную роль играют и другие классы молекул.

Период пробуждения после торпора сопровождается окислительным стрессом в связи с выраженным повышением потребления кислорода, необходимого для поддержания термогенеза бурой жировой тканью и скелетными мышцами [32]. Развитие негативных последствий реперфузионных процессов предупреждают ферментативные антиоксидантные системы, включающие супероксиддисмутазу, каталазу и глутатион-пероксидазу [33]. Белки холодового и теплового шока также проявляют антиоксидантные свойства [34].

Свободные радикалы стимулируют экспрессию генов, кодирующих синтез стресс-белков, и обладают вазодилатирующим эффектом, что важно при восстановлении кровообращения.

Подготовка спонтанно гибернирующих животных к спячке и при переходе в активное состояние происходит в условиях взаимодействия опиоидной и моноаминергической систем мозга [35]. Во время гибернации уровень циркулирующих опиоидных пептидов резко увеличивается. Их также рассматривают «спусковым крючком» гибернации, поскольку введение опиоидных антагонистов выводит животных из гибернации [36]. Введение сыворотки гибернирующих грызунов негибернантам индуцирует состояние гибернации при участии δ -опиоидных пептидов [37, 38]. Одним из ведущих индукторов торпора и анальгезии среди опиоидов является бета-эндорфин (β -endorphin — агонист μ -opioid receptor) [39], а мощный нейропротекторный потенциал обеспечивает лей-энкефалин DADLE (D-Ala²-D-Leu²-Enkephalin), тормозя основные каскады реакций повреждения клеток нервной системы [40, 41].

Гибернация — наиболее яркий, но не единственный феномен адаптации, в основе которого лежит гипотермия. Циркадианные изменения температуры и смена фаз сна расширяют картину участия пониженной температуры в реализации внутренних потребностей организма.

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЭНДОГЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ. БИОРИТМЫ И СОН

Циклические колебания интенсивности различных биологических процессов в организме, связанные со сменой дня и ночи, представляют собой циркадианный (околосуточный) ритм, период которого близок к 24 часам.

Циркадианный ритм, сформированный благодаря вращению нашей планеты вокруг солнца, подчиняется не только внешним влияниям, но и внутренним механизмам регуляции, представляющим своеобразные биологические часы организма [42].

Центральный циркадианный осциллятор, или «водитель» эндогенных ритмов, находится в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и представлен комплексом нейронов, содержащих часовые гены (clock-genes proteins), обеспечивая синтез белков, которые поддерживают околосуточную ритмику большинства функций [43, 44]. Супрахиазматическое ядро определяет циркадианный ритм эпифиза и выработку мелатонина — одного из основных участников регуляции суточного цикла.

Наряду с супрахиазматическим ядром в формировании ритмов организма участвуют периферические осцилляторы, к числу которых относятся органые и клеточные водители ритма, являющиеся наиболее филогенетически древними [45]. Внутренние ритмы организма приближены к тем циклам среды, с которыми они согласованы [46].

Супрахиазматическое ядро является не только центральным водителем ритмов, но и участником центральных процессов терморегуляции. В течение суток температура тела существенно меняется, демонстрируя наличие отчётливого ритма. Наибольшие значения базальной температуры регистрируются в 12–16 часов (акрофаза: 36,6–36,8 °C), а наименьшие — в 04–08 часов (батифаза: 36,0–36,3 °C). Максимальная амплитуда колебаний суточной базальной температуры у здоровых взрослых людей достигает 0,7–1,0 °C. При использовании неинвазивной радиотермометрии было обнаружено, что ритм изменения температуры коры мозга также имеет 24-часовую периодичность. Максимальная амплитуда колебаний превышает 1,4 °C при акрофазе в 12–16 часов (36,5–37,5 °C) и батифазе в 04–08 часов (35,3–36,1 °C). Корреляционные связи вариаций температуры коры больших полушарий с базальной температурой в течение суток оказываются средней силы, что отражает относительную независимость церебральной температуры от температуры тела [47].

Снижение температуры мозга, более выраженное, чем базальной, связано с внутренними потребностями головного мозга, требующими относительного метаболического покоя и восстановления после дневных нагрузок.

Эндогенная суточная гипотермия и сон фундаментально связаны [48]. Во время засыпания и сна, начинающегося с медленноволновой фазы — NREM-фаза (non rapid eye movement — нет быстрых движений глаз), снижаются температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания; мышцы релаксированы. Снижение температуры начинается с увеличения теплоотдачи за счёт расширения периферических сосудов.

В структуре NREM-сна присутствуют несколько стадий, которые сменяет фаза, характеризующаяся быстрыми движениями глаз, нерегулярной частотой сердечного

ритма и дыхания, повышением температуры мозга — REM-фаза (rapid eye movement) [49]. Электрическая активность мозга в REM-фазу отражает состояние активации как при бодрствовании. Церебральная температура повышается в связи с усилением мозгового метаболизма и снижением элиминации теплоты по каротидным артериям при увеличении кровотока в базилярном бассейне, не затрагивая периферическую теплоотдачу. У взрослого здорового человека доля REM-фазы в структуре сна составляет 20–25%.

Основные процессы, обеспечивающие восстановительную функцию сна, связывают с NREM-фазой, т.е. периодом эндогенной гипотермии.

Чем интенсивнее работает мозг и чем длительнее бодрствование, тем выше скорость метаболизма и больше образуется метаболитов, элиминация которых обеспечивается глимфатической системой, получившей название от слияния терминов «лимфатическая система» и «глия» [50, 51].

Глимфатическая система представляет собой глиазависимую систему периваскулярных каналов и межклеточных пространств, посредством которых происходит обмен между цереброспинальной и интерстициальной жидкостями. Астроциты формируют вокруг сосудов мозга своеобразные каналы, по которым циркулирует цереброспинальная жидкость [52]. Предположительно, отток ликвора может происходить и по периневральным каналам [53]. Наибольшая активность глимфатической системы приходится на NREM-фазу сна, обеспечивая пассаж ликвора на 90% больше, чем в состоянии дневного бодрствования. При снижении температуры мозга в ночное время и в NREM-фазу расширяются глимфатические каналы, увеличивается пространство между клетками, что обеспечивает эффективное удаление метаболитов в лимфатическую систему [54, 55].

В период бодрствования метаболиты накапливаются, и это приводит к торможению нейронов ретикулярной формации ствола мозга, голубого пятна, ядер шва и ряда других метаболически активных структур, поддерживающих уровень бодрствования (wake-promoting system) [56]. Температура их понижается, способствуя засыпанию [57].

Снижение температуры мозга в NREM-фазу и повышение в REM-фазу легло в основу концепции о фазовом переходном восстановлении мембраны в быстрых синапсах [58]. Согласно этой концепции, во сне происходят очистка и восстановление пресинаптической мембраны путём её перекристаллизации — перехода из относительно жидкого состояния в твёрдое и обратно. Передача возбуждения сопровождается образованием поры, через которую нейромедиатор выходит в синаптическую щель, а в дефекты мембраны включаются посторонние липиды. В прохладном медленном NREM-сне мембрана уплотняется, пора смыкается, удаляется часть материала, оставшегося в жидком состоянии и содержащего примеси.

Потерянный материал восполняется в фазе быстрого REM-сна, когда температура повышается, и мембрана снова становится жидкой и способной «впитать» недостающие компоненты, восстанавливая свою целостность.

Особенности функционирования глимфатической системы и положения концепции о перекристаллизации синаптической мембраны демонстрируют прямое участие сниженных температур в восстановительной функции сна. Не меньшее значение имеют белки гибернации, продукция которых провоцируется суточными вариациями температуры.

Концентрация FGF21 в крови имеет 24-часовой ритм, повышаясь при засыпании, достигая пика в ранние утренние часы и снижаясь к середине дня [59]. Ограничение сна приводит к повышению уровня, циркулирующего в крови FGF21 [60].

Убиквитин помечает дефектные белки для деградации протеосомой, обеспечивая 24-часовой период ритмического синтеза и разрушения, в том числе часовых белков, и его концентрации имеют отчётливый суточный ритм [61].

Циркадианные колебания температуры достаточны для активации продукции белков холодового шока CSPs — RBM3 (RNA binding motif 3) и CIRBP (Cold inducible RNA binding protein) [62, 63] — ночью и в период NREM-фазы. Они способны модулировать экспрессию генов основных биологических часов организма — PER1 и PER2 (PER — gene encodes the period circadian protein homolog), участвуя в формировании суточного ритма [64].

Депривация сна запускает экспрессию шаперонов семейства белков теплового шока — Hsp27, Hsp70 и Hsp90. В NREM-фазе сна создаются условия для усиления анаболических процессов и реализации ключевой биологической функции сна, заключающейся в восстановлении структуры и функции нейронов [65]. В период REM-фазы индуцируется экспрессия генов теплового шока, в частности *Hspa1*, кодирующего *Hsp70*, а участие шаперонов в процессах фолдинга может рассматриваться как профилактика возможных негативных последствий интенсификации белкового синтеза, поскольку около 1/3 новосинтезированных белков могут иметь неправильную пространственную укладку [66].

В период NREM-фазы усиливаются активность и количество антиоксидантных факторов (супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион пероксидаза, каталаза, метионин сульфоксидредуктаза, тиоредоксинредуктаза), а концентрация активных форм кислорода падает [67, 68]. В качестве участников, предотвращающих избыточное накопление активных форм кислорода, также выступают стресс-белки, разобщающие белки UCP и мелатонин.

UCP-1 не обнаруживает суточной ритмичности изменений, однако депривация сна ведёт к увеличению экспрессии UCP-2, -3 и -5 на 40–50% в мышцах и коре больших полушарий, разобщая окислительное фосфорилирование, что способно увеличить температуру мозга при бессоннице [69, 70].

Эндогенная опиоидная система подчинена циркадианному ритму. В тёмное время суток увеличивается продукция бета-эндорфина, достигающая максимума в 03 часа ночи, т.е. на пике периодической гипотермии [71, 72]. Тканевое содержание энкефалинов (met-enkephalin, leu-enkephalin, synenkephalin), их пресинаптическое высвобождение и количество рецепторов достигают максимума к 24 часам, а минимума — к 05 часам. Недостаток мелатонина в мозге снижает содержание энкефалина, а его экзогенное введение восстанавливает уровень опиоидов [73, 74].

NREM-фаза наиболее полно изучена, и её роль связывают с восстановительной функцией сна. Значение REM-фазы остаётся в большей степени дискуссионной, но применительно к проблеме, затрагиваемой нами, следует отметить, что сон в эту фазу характеризуется интенсивным синтезом мРНК, предшествующим воспроизводству белков, способствует развитию и восстановлению нейронных цепей, повышению нейропластичности и восстановлению синапсов, расширению синаптических взаимодействий [75–77].

Описанные процессы и приведённые молекулярные представители систем, участвующих в реакциях восстановительной функции сна, не исчерпывают всю картину протекающих событий, но важно выделить фактор снижения температуры в качестве ключевого в организации реакций, направленных на поддержание и восстановление функций. Типовой характер системного и клеточного ответа на действие сниженных температур, закреплённый генетически и прослеживаемый при гибернации и естественных суточных флуктуациях, позволяет более полно раскрыть картину эффектов искусственно вызываемой гипотермии.

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Механизмы терапевтической гипотермии применительно к тяжёлым поражениям головного мозга, связанным с цереброваскулярными катастрофами и нейротравмой, традиционно связывают с депрессией метаболизма при понижении температуры клеток и тканей [78]. Снижение потребности в кислороде и субстрате способствует уменьшению реакций нейронов на ишемию, удлиняет период их жизни в условиях гипоперфузии. Уменьшаются продукция и выброс возбуждающих сигнальных молекул, снижается активность клеточного дыхания и продукция свободных радикалов, стабилизируется трансмембранная проницаемость, уменьшаются отёк и эксцитотоксические реакции, провоцируемые ишемическим каскадом и воспалением [79].

Снижение внутричерепного давления при терапевтической гипотермии может быть связано с улучшением условий функционирования лимфатической системы. Понижение температуры создаёт условия,

необходимые для реализации фазово-переходных процессов, и может способствовать восстановлению мембран быстрых синапсов.

Основные эффекты гипотермии демонстрируют участие факторов гибернации и естественной периодической гипотермии в механизмах нейропротекции при терапевтической гипотермии. В основном они получены при экспериментальных исследованиях, в которых показано, что развитие толерантности связано с явлениями геномного перепрограммирования клеток и формированием цитопротекторного фенотипа. В частности, обнаружено, что FGF21, содержание которого в тканях повышается при снижении их температуры, обладает прямым нейропротекторным действием [80], уменьшая объём гибели нейронов, индуцированной глутаматом. FGF21 усиливает индукцию нейропротекторного действия белка CSP RBM3 в кортикальных нейронах крыс [81], т.е. взаимодействует с белками холодового шока. FGF21 у взрослых мышей способствует ремиелинизации в центральной нервной системе после повреждения [82], увеличивает целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшает отёк мозга и объём повреждения после экспериментальной черепно-мозговой травмы, обеспечивает снижение неврологического дефицита [83]. Применение рекомбинантного FGF21 уменьшает воспалительный ответ и размер инфаркта мозга в модели ишемического инсульта [84].

Внутривенное введение irisin уменьшает объём инфаркта мозга у крыс после окклюзии среднемозговой артерии, в том числе за счёт торможения апоптоза [18].

Белки UCP стимулируют синаптогенез, нейрогенез и нейропластичность, обладают антиоксидантными свойствами. Под действием UCP и irisin повышается экспрессия мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [85, 86]. Введение irisin животным, пережившим период обратимой тотальной остановки кровообращения, уменьшает объём повреждений миокарда и лёгких [87].

Умеренная общая гипотермия (33 °C) у крыс уменьшает ишемические повреждения гиппокампа и сопровождается повышением синтеза убиквитина, снижая скорость апоптоза [88].

Представитель CSPs — RBM3 в нейрональной культуре при понижении её температуры снижает индуцированную оксидом азота гибель клеток в кооперации с FGF21 [89]. Ещё один представитель CSPs — CIRBP — уменьшает вызванный гипоксией объём повреждения нейронов у мышей, а при понижении температуры культуры нейронов до 32 °C приводит к нарастанию антиапоптотического белка Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) и снижению уровня проапоптотического белка Bax (Bcl-2 associated protein X), каспазы-3 и каспазы-9, ограничивая объём повреждения нейронов [90].

Белки семейства HSPs, обеспечивая шапероновые функции, выступают в качестве регуляторов окислительно-

восстановительного состояния клеток, принимают участие в широком круге реакций организма, включая иммунологический ответ; контролируют регуляцию активности воспалительного процесса, проявляя выраженные нейропротекторные эффекты [26, 34, 91].

Понижение температуры тканей сопровождается снижением потребления кислорода, что ослабляет окислительный стресс [92] и требует меньшего напряжения антиоксидантных систем, а гипотермия мозга, воспроизведённая в эксперименте с окклюзией церебральных артерий, обеспечивает снижение расхода эндогенных антиоксидантов [93]. При длительной гипотермии в эксперименте обнаружено постепенное повышение супероксиддисмутазы в крови [94]. После экспериментальной сердечно-лёгочной реанимации концентрация глутатиона в крови и спинномозговой жидкости животных, которым индуцировали мягкую гипотермию, оказывается значительно выше, чем у животных с нормотермией [95]. Генерация активных радикалов усиливается при согревании, что кажется вполне закономерным [96] и может рассматриваться в качестве триггера индукции сигнальных путей внутриклеточных процессов.

Эндогенные опиоиды являются важнейшими участниками стресс-протекции. Бета-эндорфин наиболее известен своим мощным обезболивающим действием [97] с широкими областями продукции пептида в мозге, включая микроглию [98], а приоритеты в цитопротекции отдаются лей-энкефалинам [99]. Агонисты δ -опиоидных рецепторов предупреждают развитие гипоксического и ишемического повреждения головного мозга, ингибируют высвобождение возбуждающих медиаторов и способствуют восстановлению нарушенной синаптической передачи. Их нейропротекторная роль реализуется при участии нейротрофического фактора BDNF [40]. С эффектами действия DADLE связывают торможение апоптоза и повышение неспецифической толерантности клеток мозга [100]. Применение DADLE оказалось более эффективным в сохранении функции сердца после 5-минутной фибрилляции, чем лёгкая терапевтическая гипотермия [101]. Клеточный стресс любого происхождения, в том числе вызванный переохлаждением, включает цитопротекторную защиту при участии опиоидов.

Приведённый материал подчёркивает общность механизмов экстремальной адаптации при гибернации с восстановительными процессами во время периодической гипотермии и медленноволнового сна, а также с реакциями нейропротекции при искусственной гипотермии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гибернационный процесс и циркадианные периоды гипотермии, затрагивая весь организм, в своих позитивных проявлениях в большой степени адресованы головному мозгу.

Существенно, что снижение температуры клеточных культур, в частности культуры корковых нейронов, обеспечивает воспроизведение фрагментов эпигенетических перестроек, свойственных гибернации и эндогенной гипотермии [102]. Это позволяет транслировать экспериментальные результаты в практику применения терапевтической гипотермии при церебральных поражениях. В частности, с применением метода неинвазивной радиотермометрии коры больших полушарий показано, что охлаждение кожи краниocereбральной области головы позволяет понизить температуру коры мозга [103]. Экспозиция холодового воздействия длительностью от 60 минут до 24 часов при температуре кожи головы 3–7 °C приводит к снижению температуры коры мозга до 35–30 °C соответственно без значимого влияния на базальную температуру. Другими словами, краниocereбральная гипотермия оказывается способной индуцировать температурный сигнал, достаточный не только для локальной депрессии метаболизма, повышающей толерантность к ишемии, гипоксии и реперфузии, но и для формирования цитопротекторного фенотипа клеток коры, в основе чего лежат типовые реакции, свойственные гибернации и периодической эндогенной гипотермии [104]. В частности, показано значительное снижение летальности, уменьшение неврологического дефицита и улучшение функционального результата терапии при однократной 24-часовой процедуре краниocereбральной гипотермии, применённой в первые сутки острой церебральной ишемии [105, 106]. Курсовое применение сеансов краниocereбральной гипотермии длительностью 120 минут у пациентов в хронических критических состояниях (вегетативное состояние, состояние минимального сознания), развившихся после тяжёлых поражений головного мозга (инсульт, травма), позволяет значительно повысить уровень сознания [107]. Кроме того, краниocereбральную гипотермию рекомендовано применять для предупреждения негативных последствий спортивной черепно-мозговой травмы [108].

Способность влиять на температурный баланс головного мозга позволяет в перспективе рассматривать краниocereбральную гипотермию как методику биоритмотерапии, имея в виду возможность применения в периоды, свойственные естественной суточной гипотермии, у пациентов с нарушениями биоритмов, для восстановления нарушений сна и повышения восстановительной его функции [109]. Краниocereбральная гипотермия может оказаться перспективным методом терапии ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями церебрального теплового баланса, в частности в психиатрии и наркологии, у пациентов с возрастными инволюционными заболеваниями [110, 111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования эффективности применения краниocereбральной гипотермии до настоящего

времени носят характер пилотных исследований, несмотря на относительно большие выборки в различных нозологиях. Очевидно, что достойное внедрение селективной гипотермии коры мозга в клиническую практику требует более широкомасштабных многоцентровых исследований, результаты которых позволят расширить объём применения этой природоподобной технологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Э.М. Менгисту, В.А. Якименко, Д.А. Менжуренкова, И.Н. Колбаскина, М.А. Жданова, Н.А. Ходорович, Е.О. Шевелева — анализ данных, написание статьи; О.А. Шевелев, М.В. Петрова — кураторство работы, рецензирование и одобрение статьи для публикации. Авторы подтверждают соответствие

своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. E.M. Mengistu, V.A. Yakimenko, D.A. Menzhurenkova, I.N. Kolbasina, M.A. Zhdanova, N.A. Khodorovich, E.O. Sheveleva — data analysis, manuscript writing; O.A. Shevelev, M.V. Petrova — curating the work, reviewing and approving the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мочанов Ю.А., Федосеева С.А. Влияние холодного климата на происхождение и эволюцию человечества // Наука и техника в Якутии. 2015. № 1. С. 69–75.
2. Noyes A.M., Lundbye J.B. Managing the complications of mild therapeutic hypothermia in the cardiac arrest patient // Intensive Care Med. 2015. Vol. 30, N 5. P. 259–269. doi: 10.1177/0885066613516416
3. Evans A.L., Singh N.J., Friebe A., et al. Drivers of hibernation in the brown bear // Front Zool. 2016. N 13. P. 7. doi: 10.1186/s12983-016-0140-6
4. Geiser F. Seasonal expression of avian and mammalian daily torpor and hibernation: Not a simple summer-winter affair // Front Physiol. 2020. N 11. P. 436. doi: 10.3389/fphys.2020.00436
5. Jansen H.T., Leise T., Stenhouse G., et al. The bear circadian clock does not “sleep” during winter dormancy // Front Zool. 2016. N 13. P. 42. doi: 10.1186/s12983-016-0173-x
6. Van Breukelen F., Martin S. Reversible depression of transcription during hibernation // J Comp Physiol B. 2002. Vol. 172, N 5. P. 355–361. doi: 10.1007/s00360-002-0256-1
7. Geiser F. Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor // Annu Rev Physiol. 2004. N 66. P. 239–274. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.115105
8. Heldmaier G., Ortmann S., Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals // Respir Physiol Neurobiol. 2004. Vol. 141, N 3. P. 317–329. doi: 10.1016/j.resp.2004.03.014
9. Buck C.L., Barnes B.M. Effects of ambient temperature on metabolic rate, respiratory quotient, and torpor in an arctic hibernator // Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2000. Vol. 279, N 1. P. 255–262. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R255
10. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature // Physiol Rev. 2003. Vol. 83, N 4. P. 1153–1181. doi: 10.1152/physrev.00008.2003
11. Dave K.R., Christian S.L., Perez-Pinzon M.A., Drew K.L. Neuroprotection: Lessons from hibernators // Comp Biochem Physiol. 2012. Vol. 162, N 1-3. P. 1–9. doi: 10.1016/j.cbpb.2012.01.008
12. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: The immune system at rest? // J Leukocyte Biology. 2010. Vol. 88, N 4. P. 619–624. doi: 10.1189/jlb.0310174
13. Shavlakadze T., Grounds M.D. Of bears, frogs, meat, mice and men: Insight into the complexity of factors affecting skeletal muscle atrophy/hypertrophy and myogenesis/adipogenesis // Bio Essays. 2006. Vol. 28, N 10. P. 994–1009. doi: 10.1002/bies.20479
14. Eddy S.F., Storey K.B. p38 MAPK regulation of transcription factor targets in muscle and heart of hibernating bats, *Myotis lucifugus* // Cell Biochem Function. 2007. Vol. 25, N 6. P. 759–765. doi: 10.1002/cbf.1416
15. Nelson B.T., Ding X., Boney-Montoya J., et al. Metabolic hormone FGF21 is induced in ground squirrels during hibernation but its overexpression is not sufficient to cause torpor // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 1. P. e53574. doi: 10.1371/journal.pone.0053574
16. Itoh N., Ornitz D.M. Functional evolutionary history of the mouse *Fgf* gene family // Dev Dyn. 2008. Vol. 237, N 1. P. 18–27. doi: 10.1002/dvdy.21388
17. Fisher F.M., Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21 // Annu Rev Physiol. 2016. N 78. P. 223–241. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105339
18. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. Vol. 481, N 7382. P. 463–468. doi: 10.1038/nature10777
19. Ikeda K., Yamada T. UCP1 Dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes // Front Endocrinol. 2020. N 11. P. 498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
20. Lindquist J.A., Mertens P.R. Cold shock proteins: From cellular mechanisms to pathophysiology and disease // Cell Commun Signal. 2018. Vol. 16, N 1. P. 63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6

21. Скабкин М.А., Скабкина О.В., Овчинников Л.П. Мультифункциональные белки с доменом холодового шока в регуляции экспрессии генов // Успехи биологической химии. 2004. № 44. С. 3–52.
22. Neutelings T., Lambert C.A., Nusgens B.V., Alain C. Colige effects of mild cold shock (25 °C) followed by warming up at 37 °C on the cellular stress response // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 7. P. e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
23. Laios E., Rebeyka I.M., Prody C.A. Characterization of cold-induced heat shock protein expression in neonatal rat cardiomyocytes // Mol Cell Biochem. 1997. Vol. 173, N 1-3. P. 153–159. doi: 10.1023/a:1006844114348
24. Fujita J. Cold shock response in mammalian cells // Mol Microbiol Biotechnol. 1999. Vol. 1, N 2. P. 243–255.
25. Yasushi S., Yasuko T., Hiroyuki O. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection // Stroke Restarch and Treatment. 2011. Vol. 2011. P. 809874. doi: 10.4061/2011/809874
26. Murshid A., Gong J., Calderwood S.K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation // Front Immunol. 2012. N 3. P. 63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063
27. Hammerer-Lercher A., Mair J., Bonatti J., et al. Hypoxia induces heat shock protein expression in human coronary artery bypass grafts // Cardiovasc Res. 2001. Vol. 50, N 1. P. 115–124. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00198-5
28. Usman M.G., Rafii M.Y., Ismail M.R., et al. Heat shock proteins: Functions and response against heat stress in plants // Int J Sci Technol Res. 2017. Vol. 3, N 11. P. 204–218.
29. De Maio A. Heat shock proteins: Facts, thoughts, and dreams // Shock. 1999. Vol. 11, N 1. P. 1–12. doi: 10.1097/00024382-199901000-00001
30. Walter S., Buchner J. Molecular chaperones-cellular machines for protein folding // Angewandte Chemie Int Ed Engl. 2002. Vol. 41, N 7. P. 1098–1113. doi: 10.1002/1521-3773(20020402)41:7<1098::aid-anie1098>3.0.co;2-9
31. Lahvic J.L., Ji Y., Marin P., et al. Small heat shock proteins are necessary for heart migration and laterality determination in zebrafish // Dev Biol. 2013. Vol. 384, N 2. P. 166–180. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.009
32. Allan M.E., Storey K.B. Expression of NF- κ B and downstream antioxidant genes in skeletal muscle of hibernating ground squirrels, *Spermophilus tridecemlineatus* // Cell Biochem Funct. 2012. Vol. 30, N 2. P. 166–174. doi: 10.1002/cbf.1832
33. Антонова Е.П., Илюха В.А., Сергина С.Н. Антиоксидантная защита у зимоспящих млекопитающих // Принципы экологии. 2015. № 2. С. 4–20. doi: 10.15393/j1.art.2015.3962
34. Santoro M.G. Heat shock factors and the control of the stress response // Biochemical Pharmacol. 2000. Vol. 59, N 1. P. 55–63. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00299-3
35. Semenova T.P., Zakharova N.M. Seasonal features of the effects of blockade of opioid receptors on adaptive behavior in hibernating animals // Neurosci Behav Physi. 2015. Vol. 45, N 6. P. 658–663. doi: 10.1007/s11055-015-0125-5
36. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Opioid-induced preconditioning: Recent advances and future perspectives // Vascular Pharmacology. 2005. Vol. 42, N 5-6. P. 211–218. doi: 10.1016/j.vph.2005.02.003
37. Benedict P.E., Benedict M.B., Su T.P., Bolling S.F. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection // Circulation. 1999. Vol. 100, Suppl. 19. P. 11357–11360. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-357
38. Borlongan C.V., Wang Y., Su T.P. Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: Linking hibernation and neuroprotection // Front Biosci. 2004. N 9. P. 3392–3398. doi: 10.2741/1490
39. Lee J.Y., Liska M., Crowley M., et al. Multifaceted effects of delta opioid receptors and dadle in diseases of the nervous system curr // Drug Discov Technol. 2018. Vol. 15, N 2. P. 94–108. doi: 10.2174/1570163814666171010114403
40. Sheng S., Huang J., Ren Y., et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -Opioid receptors and BDNF-TrkB pathway // Cell Physiol Biochem. 2018. Vol. 47, N 1. P. 302–315. doi: 10.1159/000489808
41. Tamura Y., Shintani M., Inoue H., et al. Regulatory mechanism of body temperature in the central nervous system during the maintenance phase of hibernation in Syrian hamsters: Involvement of β -endorphin // Brain Res. 2012. N 1448. P. 63–70. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.004
42. Halberg F., Chibisov S.M., Radysh I.V., et al. Time structures (chronomes) in us and around us. Moscow: PFUR, 2005. 186 c.
43. Huang R.C. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine // Biomed. 2018. Vol. 41, N 1. P. 5–8. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.003
44. Millius A., Ode K.L., Ueda H.R. A period without PER: Understanding 24-hour rhythms without classic transcription and translation feedback loops // F1000Res. 2019. N 8. P. F1000 Faculty Rev-499. doi: 10.12688/f1000research.18158.1
45. Hastings M., O'Neill J.S., Maywood E.S. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms // J Endocrinol. 2007. Vol. 195, N 2. P. 187–198. doi: 10.1677/JOE-07-0378
46. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism // Temperature. 2020. Vol. 7, N 4. P. 321–362. doi: 10.1080/23328940.2020.1743605
47. Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., и др. Метод микро-волновой радиотермометрии в исследованиях циркадианных ритмов температуры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173, № 3. С. 380–383. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-3-380-383
48. Harding E.C., Franks N.P., Wisden W. The temperature dependence of sleep front // Neurosci. 2019. N 13. P. 336. doi: 10.3389/fnins.2019.00336
49. Peplow M. Structure: The anatomy of sleep // Nature. 2013. Vol. 497, N 7450. P. S2–S3. doi: 10.1038/497S2a
50. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // Sci Transl Med. 2012. Vol. 4, N 147. P. 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
51. Yan T., Qiu Y., Yu X., Yang L. Glymphatic dysfunction: A bridge between sleep disturbance and mood disorders // Front Psychiatry. 2021. N 12. P. 658340. doi: 10.3389/fpsy.2021.658340
52. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: Current understanding, significance and controversy // Front Neuroanat. 2017. N 11. P. 101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101
53. Ma Q., Ineichen B.V., Detmar M., Proulx S.T. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and

- is reduced in aged mice // *Nat Commun.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1434. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6
- 54.** Xie L., Kang H., Xu Q., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science.* 2013. Vol. 342, N 6156. P. 373–377. doi: 10.1126/science.1241224
- 55.** Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость // *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 6. С. 72–80. doi: 10.17116/anaesthesiology2
- 56.** Reddy O.C., van der Werf Y.D. The sleeping brain: Harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, N 11. P. 868. doi: 10.3390/brainsci10110868
- 57.** Eban-Rothschild A., Appelbaum L., de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive // *Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 43, N 5. P. 937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294
- 58.** Харакоз Д.П. Температура мозга и сон // *Журнал высшей нервной деятельности.* 2013. Т. 63, № 1. С. 113–124. doi: 10.7868/S0044467713010061
- 59.** Yu H., Xia F., Lam K.S., et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans // *Clin Chem.* 2011. Vol. 57, N 5. P. 691–700. doi: 10.1373/clinchem.2010.155184
- 60.** Brandão L., Espes D., Westholm J.O., et al. Cedernaes. Acute sleep loss alters circulating fibroblast growth factor 21 levels in humans: A randomised crossover trial // *Sleep Res.* 2022. Vol. 31, N 2. P. e13472. doi: 10.1111/jsr.13472
- 61.** Abdalla O.H., Mascarenhas B., Cheng HY. Death of a protein: The role of E3 ubiquitin ligases in circadian rhythms of mice and flies // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 18. P. 10569. doi: 10.3390/ijms231810569
- 62.** Morf J., Rey G., Schneider K., et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates circadian gene expression posttranscriptionally // *Science.* 2012. Vol. 338, N 6105. P. 379–383. doi: 10.1126/science.1217726
- 63.** Liu Y., Hu W., Murakawa Y., et al. Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation // *Sci Rep.* 2013. N 3. P. 2054. doi: 10.1038/srep02054
- 64.** Jagannath A., Butler R., Godinho S.I., et al. The CRTCL-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock // *Cell.* 2013. Vol. 154, N 5. P. 1100–1111. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.004
- 65.** Пастухов Ю.Ф. Медленноволновой сон и молекулярные шапероны // *Эволюция биохимии и физиологии.* 2016. Т. 52, № 1. С. 79–90.
- 66.** Симонова В.В., Гузев М.А., Пастухов Ю.Ф. Восстановление сна после его тотальной депривации в условиях длительного дефицита стресс-индуцибельного шаперона hsp70 // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2018. Т. 104, № 8. С. 957–965. doi: 10.7868/S0869813918070055
- 67.** Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms // *Chronobiol Int.* 2003. Vol. 20, N 6. P. 921–962. doi: 10.1081/cbi-120025245
- 68.** Budkowska M., Cecerska-Heryć E., Marcinowska Z., et al. The influence of circadian rhythm on the activity of oxidative stress enzymes // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 22. P. 14275. doi: 10.3390/ijms232214275
- 69.** Koban M., Swinson K.L. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 289, N 1. P. E68–74. doi: 10.1152/ajpendo.00543.2004
- 70.** Giannetto C., Arfuso F., Giudice E., et al. Clock gene per 2 daily rhythm: Correlation with the serum level of uncoupling protein 1 (UCP1) in goat and horse // *J Therm Biol.* 2021. N 97. P. 102891. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102891
- 71.** Dent R.R., Guilleminault C., Albert L.H., et al. Diurnal rhythm of plasma immunoreactive beta-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin // *J Clin Endocrinol Metab.* 1981. Vol. 52, N 5. P. 942–947. doi: 10.1210/jcem-52-5-942
- 72.** Berezin C.T., Bergum N., Luchini K.A., et al. Endogenous opioid signaling in the retina modulates sleep/wake activity in mice // *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2022. N 13. P. 100078. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100078
- 73.** Miguel A., Marcela V., Matamoros-Trejo G., Garcia D. Melatonin induces the synthesis and release of enkephalins in rat brain // *Salud Mental.* 2010. Vol. 33, N 2. P. 123–131.
- 74.** Asai M.A., Mayagoitia L.M., García D.G., et al. Rat brain opioid peptides-circadian rhythm is under control of melatonin // *Neuropeptides.* 2007. Vol. 41, N 6. P. 389–397. doi: 10.1016/j.npep.2007.09.001
- 75.** Park S.H., Weber F. Neural and homeostatic regulation of rem sleep // *Front Psychol.* 2020. N 11. P. 1662. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01662
- 76.** Renouard L., Hayworth C., Rempe M., et al. REM sleep promotes bidirectional plasticity in developing visual cortex in vivo // *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2022. N 12. P. 100076. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100076
- 77.** Li W., Ma L., Yang G., et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning // *Nat Neurosci.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 427–437. doi: 10.1038/nn.4479
- 78.** Lampe J.W., Becker L.B. State of the art in therapeutic hypothermia // *Annu Rev Med.* 2011. N 62. P. 79–93. doi: 10.1146/annurev-med-052009-150512
- 79.** Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. *Терапевтическая гипотермия.* Москва: РУДН, 2019. 265 с.
- 80.** Leng Y., Wang Z., Tsai L.K., et al. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers // *Mol Psychiatry.* 2015. Vol. 20, N 2. P. 215–223. doi: 10.1038/mp.2013.192
- 81.** Jackson T.C., Manole M.D., Kotermanski S.E., et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons // *Neuroscience.* 2015. N 305. P. 268–278. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.012
- 82.** Kuroda M., Muramatsu R., Maedera N., et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system // *J Clin Invest.* 2017. Vol. 127, N 9. P. 3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
- 83.** Chen J., Hu J., Liu H., et al. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPARγ via FGFR1/β-klotho after traumatic brain injury // *Neurotrauma.* 2018. Vol. 35, N 17. P. 2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
- 84.** Jiang Y., Liu N., Wang Q., et al. Endocrine regulator rFGF21 (recombinant human fibroblast growth factor 21) improves neurological outcomes following focal ischemic stroke of Type 2 diabetes mellitus male mice // *Stroke.* 2018. Vol. 49, N 12. P. 3039–3049. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022119

- 85.** Dietrich M.O., Andrews Z.B., Horvath T.L. Exercise-Induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation // *J Neuroscience*. 2008. Vol. 28, N 42. P. 10766–10771. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008
- 86.** Li D.J., Li Y.H., Yuan H.B., et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia // *Metabolism*. 2017. Vol. 68. P. 31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
- 87.** Asadi Y., Gorjipour F., Behrouzifar S., Vakili A. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke // *Neurochem Res*. 2018. Vol. 43, N 8. P. 1549–1560. doi: 10.1007/s11064-018-2569-9
- 88.** Liu J.J., Zhao H., Sung J.H., et al. Hypothermia blocks ischemic changes in ubiquitin distribution and levels following stroke // *Neuroreport*. 2006. Vol. 17, N 16. P. 1691–1695. doi: 10.1097/01.wnr.0000236868.83970.79
- 89.** Xia W., Su L., Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress // *Cell Biol*. 2018. Vol. 217, N 10. P. 3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
- 90.** Liu J., Xue J., Zhang H., et al. Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuroprotective mechanism of action // *Brain Res*. 2015. N 1597. P. 189–195. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.061
- 91.** Santos-Junior V.A., Lollo P.C., Cantero M.A., et al. Heat shock proteins: Protection and potential biomarkers for ischemic injury of cardiomyocytes after surgery // *Braz Cardiovasc Surg*. 2018. Vol. 33, N 3. P. 291–302. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0169
- 92.** Bayir H., Adelson P.D., Wisniewski S.R., et al. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 2. P. 689–695. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194abf2
- 93.** Zhang H., Zhang J.J., Mei Y.W., et al. Effects of immediate and delayed mild hypothermia on endogenous antioxidant enzymes and energy metabolites following global cerebral ischemia // *Chin Med*. 2011. Vol. 124, N 17. P. 2764–2766.
- 94.** Park Y., Ahn J.H., Lee T.K., et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats // *Acute Crit Care*. 2020. Vol. 35, N 4. P. 286–295. doi: 10.4266/acc.2020.00304
- 95.** Zhao H., Chen Y. Effects of mild hypothermia therapy on the levels of glutathione in rabbit blood and cerebrospinal fluid after cardiopulmonary resuscitation // *Iran Basic Med Sci*. 2015. Vol. 18, N 2. P. 194–198.
- 96.** Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: Can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? // *Oxidative Med Cellular Longevity*. 2013. Vol. 2013. P. 2–10. doi: 10.1155/2013/957054
- 97.** Pilozi A., Carro C., Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 338. doi: 10.3390/ijms22010338
- 98.** Wu H.Y., Mao X.F., Fan H., Wang Y.X. p38 β mitogen-activated protein kinase signaling mediates exenatide-stimulated microglial β -endorphin expression // *Mol Pharmacol*. 2017. Vol. 91, N 5. P. 451–463. doi: 10.1124/mol.116.107102
- 99.** Lai Z., Gu L., Yu L., et al. Delta opioid peptide [d-Ala², d-Leu⁵] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia // *Cell Biosci*. 2020. Vol. 10. P. 79. doi: 10.1186/s13578-020-00441-z
- 100.** Staples M., Acosta S., Tajiri N., et al. Delta opioid receptor and its peptide: A receptor-ligand neuroprotection // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 9. P. 17410–17419. doi: 10.3390/ijms140917410
- 101.** Rungtatscher A., Linardi D., Giacomazzi A., et al. Cardioprotective effect of δ -opioid receptor agonist vs. mild therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest with extracorporeal life support // *Resuscitation*. 2013. Vol. 84, N 2. P. 244–248. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.016
- 102.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Mengistu E.M., et al. Correction of local brain temperature after severe brain injury using hypothermia and medical microwave radiometry (MWR) as companion diagnostics // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 1159. doi: 10.3390/diagnostics13061159
- 103.** Shevelev O., Petrova M., Smolensky A., et al. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements // *Drug Discovery Today*. 2021. Vol. 27, N 3. P. 881–889. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.004
- 104.** Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В., и др. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика. Москва, 2020. 230 с.
- 105.** Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., и др. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т. 53, № 4. С. 59–64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64
- 106.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov S.K., Khodorovich N.A. Pranil Pradkhan neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatology*. 2019. Vol. 15, N 6. P. 94–114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
- 107.** Петрова М.В., Шевелев О.А., Юрьев М.Ю., и др. Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания // *Общая реаниматология*. 2022. Т. 18, № 2. С. 45–52. doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-45-52
- 108.** Шевелев О.А., Смоленский А.В., Петрова М.В., и др. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022. Т. 4, № 1. С. 4–13. doi: 10.36425/rehab88833
- 109.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Yuriev M.Y., Mengistu E.M. Circadian temperature rhythms of the healthy and damaged brain // *Neurosci Neurol Disord*. 2022. N 6. P. 32–33. doi: 10.29328/journal.jnnd.1001065
- 110.** Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., и др. Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии // *Общая реаниматология*. 2023. Т. 19, № 1. С. 41–50. doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2192
- 111.** Зозуля С.А., Шевелев О.А., Тихонов Д.В., и др. Тепловой баланс головного мозга и маркеры воспалительной реакции у пациентов с шизофренией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173, № 4. С. 522–526. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526

REFERENCES

1. Molchanov YuA, Fedoseeva SA. The influence of cold climate on the origin and evolution of mankind. *Nauka i tekhnika v Yakutii*. 2015;(1):69–75. (In Russ).
2. Noyes AM, Lundbye JB. Managing the complications of mild therapeutic hypothermia in the cardiac arrest patient. *Intensive Care Med*. 2015;30(5):259–269. doi: 10.1177/0885066613516416
3. Evans AL, Singh NJ, Friebe A, et al. Drivers of hibernation in the brown bear. *Front Zool*. 2016;(13):7. doi: 10.1186/s12983-016-0140-6
4. Geiser F. Seasonal expression of avian and mammalian daily torpor and hibernation: Not a simple summer-winter affair. *Front Physiol*. 2020;(11):436. doi: 10.3389/fphys.2020.00436
5. Jansen HT, Leise T, Stenhouse G, et al. The bear circadian clock does not “sleep” during winter dormancy. *Front Zool*. 2016;(13):42. doi: 10.1186/s12983-016-0173-x
6. Van Breukelen F, Martin S. Reversible depression of transcription during hibernation. *J Comp Physiol B*. 2002;172(5):355–361. doi: 10.1007/s00360-002-0256-1
7. Geiser F. Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor. *Annu Rev Physiol*. 2004;(66):239–274. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.115105
8. Heldmaier G, Ortman S, Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;141(3):317–329. doi: 10.1016/j.resp.2004.03.014
9. Buck CL, Barnes BM. Effects of ambient temperature on metabolic rate, respiratory quotient, and torpor in an arctic hibernator. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000;279(1):255–262. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R255
10. Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1153–1181. doi: 10.1152/physrev.00008.2003
11. Dave KR, Christian SL, Perez-Pinzon MA, Drew KL. Neuroprotection: Lessons from hibernators. *Comp Biochem Physiol*. 2012;162(1-3):1–9. doi: 10.1016/j.cbpb.2012.01.008
12. Bouma HR, Carey HV, Kroese FG. Hibernation: The immune system at rest? *J Leukocyte Biology*. 2010;88(4):619–624. doi: 10.1189/jlb.0310174
13. Shavlakadze T, Grounds MD. Of bears, frogs, meat, mice and men: Insight into the complexity of factors affecting skeletal muscle atrophy/hypertrophy and myogenesis/adipogenesis. *Bio Essays*. 2006;28(10):994–1009. doi: 10.1002/bies.20479
14. Eddy SF, Storey KB. p38 MAPK regulation of transcription factor targets in muscle and heart of hibernating bats, *Myotis lucifugus*. *Cell Biochem Funct*. 2007;25(6):759–765. doi: 10.1002/cbf.1416
15. Nelson BT, Ding X, Boney-Montoya J, et al. Metabolic hormone FGF21 is induced in ground squirrels during hibernation but its overexpression is not sufficient to cause torpor. *PLoS One*. 2013;8(1):e53574. doi: 10.1371/journal.pone.0053574
16. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn*. 2008;237(1):18–27. doi: 10.1002/dvdy.21388
17. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;(78):223–241. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105339
18. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–468. doi: 10.1038/nature10777
19. Ikeda K, Yamada T. UCP1 Dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes. *Front Endocrinol*. 2020;(11):498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
20. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: From cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6
21. Skobkin MA, Skopina OV, Ovchinnikov LP. Multifunctional proteins with a cold shock domain in the regulation of gene expression. *Adv Biological Chemistry*. 2004;44:3–52. (In Russ).
22. Neutelings T, Lambert CA, Nusgens BV, Alain C. Colige effects of mild cold shock (25 °C) followed by warming up at 37 °C on the cellular stress response. *PLoS One*. 2013;8(7):e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
23. Laios E, Rebeyka IM, Prody CA. Characterization of cold-induced heat shock protein expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem*. 1997;173(1-3):153–159. doi: 10.1023/a:1006844114348
24. Fujita J. Cold shock response in mammalian cells. *Mol Microbiol Biotechnol*. 1999;1(2):243–255.
25. Yasushi S, Yasuko T, Hiroyuki O. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection. *Stroke Research and Treatment*. 2011;2011:809874. doi: 10.4061/2011/809874
26. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Fron Immunol*. 2012;(3):63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063
27. Hammerer-Lercher A, Mair J, Bonatti J, et al. Hypoxia induces heat shock protein expression in human coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res*. 2001;50(1):115–124. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00198-5
28. Usman MG, Rafii MY, Ismail MR, et al. Heat shock proteins: Functions and response against heat stress in plants. *Int J Sci Technol Res*. 2017;3(11):204–218.
29. De Maio A. Heat shock proteins: Facts, thoughts, and dreams. *Shock*. 1999;11(1):1–12. doi: 10.1097/00024382-199901000-00001
30. Walter S, Buchner J. Molecular chaperones-cellular machines for protein folding. *Angewandte Chemie Int Ed Engl*. 2002;41(7):1098–1113. doi: 10.1002/1521-3773(20020402)41:7<1098::AID-ANIE1098>3.0.CO;2-9
31. Lahvic JL, Ji Y, Marin P, et al. Small heat shock proteins are necessary for heart migration and laterality determination in zebrafish. *Dev Biol*. 2013;384(2):166–180. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.009
32. Allan ME, Storey KB. Expression of NF- κ B and downstream antioxidant genes in skeletal muscle of hibernating ground squirrels, *Spermophilus tridecemlineatus*. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(2):166–174. doi: 10.1002/cbf.1832
33. Antonova EP, Ilyukha VA, Sergina SN. Antioxidant protection in winter-sleeping mammals. *Principles Ecology*. 2015;(2):4–20. (In Russ).
34. Santoro MG. Heat shock factors and the control of the stress response. *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(1):55–63. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00299-3
35. Semenova TP, Zakharova NM. Seasonal features of the effects of blockade of opioid receptors on adaptive behavior in hibernating animals. *Neurosci Behav Physiol*. 2015;45(6):658–663. doi: 10.1007/s11055-015-0125-5
36. Peart JN, Gross ER, Gross GJ. Opioid-induced preconditioning: Recent advances and future perspectives. *Vascular Pharmacol*. 2005; 42(5-6):211–218. doi: 10.1016/j.vph.2005.02.003

37. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection. *Circulation*. 1999; 100(19 Suppl):11357–11360. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-357
38. Borlongan CV, Wang Y, Su TP. Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: Linking hibernation and neuroprotection. *Front Biosci*. 2004;(9):3392–3398. doi: 10.2741/1490
39. Lee JY, Liska M, Crowley M, et al. Multifaceted effects of delta opioid receptors and dandle in diseases of the nervous system *curr. Drug Discov Technol*. 2018;15(2):94–108. doi: 10.2174/1570163814666171010114403
40. Sheng S, Huang J, Ren Y, et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -Opioid receptors and BDNF-TrkB pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):302–315. doi: 10.1159/000489808
41. Tamura Y, Shintani M, Inoue H, et al. Regulatory mechanism of body temperature in the central nervous system during the maintenance phase of hibernation in Syrian hamsters: Involvement of β -endorphin. *Brain Res*. 2012;(1448):63–70. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.004
42. Halberg F, Chibisov SM, Radysh IV, et al. Time structures (chronomes) in us and around us. Moscow; 2005. 186 p.
43. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed*. 2018;41(1):5–8. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.003
44. Millius A, Ode KL, Ueda HR. A period without PER: Understanding 24-hour rhythms without classic transcription and translation feedback loops. *F1000Res*. 2019;(8):F1000 Faculty Rev-499. doi: 10.12688/f1000research.18158.1
45. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*. 2007;195(2): 187–198. doi: 10.1677/JOE-07-0378
46. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism. *Temperature*. 2020;7(4):321–362 doi: 10.1080/23328940.2020.1743605
47. Shevelev OA, Petrova MV, Yuryev MY, et al. The method of microwave radiothermometry in studies of circadian rhythms of brain temperature. *Bulletin Exp Biology Med*. 2022;173(3):380–383. (In Russ).
48. Harding EC, Franks NP, Wisden W. The temperature dependence of sleep front. *Neurosci*. 2019;(13):336. doi: 10.3389/fnins.2019.00336
49. Peplow M. Structure: The anatomy of sleep. *Nature*. 2013; 497(7450):S2–S3 doi: 10.1038/497S2a
50. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):14Tra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
51. Yan T, Qiu Y, Yu X, Yang L. Glymphatic dysfunction: A bridge between sleep disturbance and mood disorders. *Front Psychiatry*. 2021;(12):658340. doi: 10.3389/fpsy.2021.658340
52. Bacynski A, Xu M, Wang W, Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: Current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*. 2017;(11):101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101
53. Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx ST. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):1434. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6
54. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi: 10.1126/science.1241224
55. Kondratiev AN, Tsentsiper LM. The lymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Anesthesiol Res*. 2019;(6):72–80. (In Russ).
56. Reddy OC, van der Werf YD. The sleeping brain: Harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868. doi: 10.3390/brainsci10110868
57. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacol*. 2018;43(5):937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294
58. Characosis DP. Brain temperature and sleep. *J Higher Nervous Activity*. 2013;63(1):113–124. (In Russ). doi: 10.7868/S0044467713010061
59. Yu H, Xia F, Lam KS, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem*. 2011;57(5):691–700. doi: 10.1373/clinchem.2010.155184
60. Brandão L, Espes D, Westholm JO, et al. Acute sleep loss alters circulating fibroblast growth factor 21 levels in humans: A randomised crossover trial. *Sleep Res*. 2022;31(2):e13472. doi: 10.1111/jsr.13472
61. Abdalla OH, Mascarenhas B, Cheng HY. Death of a protein: The role of e3 ubiquitin ligases in circadian rhythms of mice and flies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10569. doi: 10.3390/ijms231810569
62. Morf J, Rey G, Schneider K, et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates circadian gene expression posttranscriptionally. *Science*. 2012;338(6105):379–383. doi: 10.1126/science.1217726
63. Liu Y, Hu W, Murakawa Y, et al. Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation. *Sci Rep*. 2013;(3):2054. doi: 10.1038/srep02054
64. Jagannath A, Butler R, Godinho SI, et al. The CRT1-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock. *Cell*. 2013;154(5): 1100–1111. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.004
65. Pastukhov YF. Slow-wave sleep and molecular chaperones. *Evolution Biochemistry Physiology*. 2016;52(1):79–90. (In Russ).
66. Simonova VV, Guzeev MA, Pastukhov YF. Recovery of sleep after its total deprivation in conditions of prolonged deficiency of stress-inducible chaperone hsp70. *I.M. Sechenov Russ J Physiology*. 2018;104(8):957–965. (In Russ).
67. Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int*. 2003;20(6):921–962. doi: 10.1081/cbi-120025245
68. Budkowska M, Cecerska-Heryć E, Marcinowska Z, et al. The influence of circadian rhythm on the activity of oxidative stress enzymes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14275. doi: 10.3390/ijms232214275
69. Koban M, Swinson KL. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(1):E68–74. doi: 10.1152/ajpendo.00543.2004
70. Giannetto C, Arfuso F, Giudice E, et al. Clock gene per 2 daily rhythm: Correlation with the serum level of uncoupling protein 1 (UCP1) in goat and horse. *J Therm Biol*. 2021;(97):102891. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102891
71. Dent RR, Guilleminault C, Albert LH, et al. Diurnal rhythm of plasma immunoreactive beta-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(5):942–947. doi: 10.1210/jcem-52-5-942

72. Berezin CT, Bergum N, Luchini KA, et al. Endogenous opioid signaling in the retina modulates sleep/wake activity in mice. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2022;(13):100078. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100078
73. Miguel A, Marcela V, Matamoros-Trejo G, Garcia D. Melatonin induces the synthesis and release of enkephalins in rat brain. *Salud Mental*. 2010;33(2):123–131.
74. Asai MA, Mayagoitia LM, García DG, et al. Rat brain opioid peptides-circadian rhythm is under control of melatonin. *Neuropeptides*. 2007;41(6):389–397. doi: 10.1016/j.npep.2007.09.001
75. Park SH, Weber F. Neural and homeostatic regulation of REM sleep. *Front Psychol*. 2020;(11):1662. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01662
76. Renouard L, Hayworth C, Remppe M, et al. REM sleep promotes bidirectional plasticity in developing visual cortex in vivo. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2022;(12):100076. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100076
77. Li W, Ma L, Yang G, et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):427–437. doi: 10.1038/nn.4479
78. Lampe JW, Becker LB. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med*. 2011;(62):79–93. doi: 10.1146/annurev-med-052009-150512
79. Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV. Therapeutic hypothermia. Moscow; 2019. 265 p. (In Russ).
80. Leng Y, Wang Z, Tsai LK, et al. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):215–223. doi: 10.1038/mp.2013.192
81. Jackson TC, Manole MD, Kotermanski SE, et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons. *Neuroscience*. 2015;(305):268–278. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.012
82. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
83. Chen J, Hu J, Liu H, et al. FGF21 Protects the blood-brain barrier by upregulating ppar γ via fgfr1/ β -klotho after traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2018;35(17):2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
84. Jiang Y, Liu N, Wang Q, et al. Endocrine regulator rFGF21 (recombinant human fibroblast growth factor 21) improves neurological outcomes following focal ischemic stroke of Type 2 diabetes mellitus male mice. *Stroke*. 2018;49(12):3039–3049. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022119
85. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-Induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J Neuroscience*. 2008;28(42):10766–10771. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008
86. Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;(68):31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
87. Asadi Y, Gorjipour F, Behrouzifar S, Vakili A. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke. *Neurochem Res*. 2018;43(8):1549–1560. doi: 10.1007/s11064-018-2569-9
88. Liu JJ, Zhao H, Sung JH, et al. Hypothermia blocks ischemic changes in ubiquitin distribution and levels following stroke. *Neuroreport*. 2006;17(16):1691–1695. doi: 10.1097/01.wnr.0000236868.83970.79
89. Xia W, Su L, Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress. *Cell Biol*. 2018;217(10):3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
90. Liu J, Xue J, Zhang H, et al. Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuroprotective mechanism of action. *Brain Res*. 2015;(1597):189–195. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.061
91. Santos-Junior VA, Lollo PC, Cantero MA, et al. Heat shock proteins: Protection and potential biomarkers for ischemic injury of cardiomyocytes after surgery. *Braz Cardiovasc Surg*. 2018;33(3):291–302. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0169
92. Bayir H, Adelson PD, Wisniewski SR, et al. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children. *Crit Care Med*. 2009;37(2):689–695. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194abf2
93. Zhang H, Zhang JJ, Mei YW, et al. Effects of immediate and delayed mild hypothermia on endogenous antioxidant enzymes and energy metabolites following global cerebral ischemia. *Chin Med*. 2011;124(17):2764–2766.
94. Park Y, Ahn JH, Lee TK, et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats. *Acute Crit Care*. 2020;35(4):286–295. doi: 10.4266/acc.2020.00304
95. Zhao H, Chen Y. Effects of mild hypothermia therapy on the levels of glutathione in rabbit blood and cerebrospinal fluid after cardiopulmonary resuscitation. *Iran Basic Med Sci*. 2015;18(2):194–198.
96. Alva N, Palomeque J, Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: Can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? *Oxidative Med Cellular Longevity*. 2013;2013:2–10. doi: 10.1155/2013/957054
97. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
98. Wu HY, Mao XF, Fan H, Wang YX. p38 β mitogen-activated protein kinase signaling mediates exenatide-stimulated microglial β -endorphin expression. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):451–463. doi: 10.1124/mol.116.107102
99. Lai Z, Gu L, Yu L, et al. Delta opioid peptide [d-Ala², d-Leu⁵] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia. *Cell Biosci*. 2020;(10):79. doi: 10.1186/s13578-020-00441-z
100. Staples M, Acosta S, Tajiri N, et al. Delta opioid receptor and its peptide: A receptor-ligand neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17410–17419. doi: 10.3390/ijms140917410
101. Rungtatscher A, Linardi D, Giacomazzi A, et al. Cardioprotective effect of δ -opioid receptor agonist vs. mild therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2013;84(2):244–248. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.016
102. Shevelev OA, Petrova MV, Mengistu EM, et al. Correction of local brain temperature after severe brain injury using hypothermia and medical microwave radiometry (MWR) as companion diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1159. doi: 10.3390/diagnostics13061159
103. Shevelev O, Petrova M, Smolensky A, et al. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements. *Drug Discovery Today*. 2021;27(3):881–889. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.004

- 104.** Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV, et al. Hypothermia of the brain in the treatment of cerebral lesions. Theory and practice. Moscow; 2020. 230 p. (In Russ).
- 105.** Boyarintsev VV, Zhuravlev SV, Ardashev VN, et al. Features of cerebral blood flow in normal and pathological conditions on the background of craniocerebral hypothermia. *Aerospace Environmental Med.* 2019;53(4):59–64. (In Russ). doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64
- 106.** Shevelev OA, Petrova MV, Saidov SK, Khodorovich NA. Pranil pradkhan neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatol.* 2019;15(6):94–114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
- 107.** Petrova MV, Shevelev OA, Yuryev MY, et al. Selective hypothermia of the cerebral cortex in the complex rehabilitation of patients with chronic disorders of consciousness. *General Resuscitation.* 2022; 18(2):45–52. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-45-52
- 108.** Shevelev OA, Smolensky AV, Petrova MV, et al. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Sports traumatic brain injury. *Physical Rehabilitation Med Medical Rehabilitation.* 2022;4(1):4–13. (In Russ). doi: 10.36425/rehab88833
- 109.** Shevelev OA, Petrova MV, Yuriev MY, Mengistu EM. Circadian temperature rhythms of the healthy and damaged brain. *Neurosci Neural Disord.* 2022;(6):32–33. doi: 10.29328/journal.ljnd.1001065
- 110.** Shevelev OA, Petrova MV, Yuryev MY, et al. Investigation of the temperature balance of the brain by microwave radiothermometry. *General Res.* 2023;19(1):41–50. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2192
- 111.** Zozulya SA, Shevelev OA, Tikhonov DV, et al. The heat balance of the brain and markers of inflammatory response in patients with schizophrenia. *Bulletin Exp Biology Med.* 2022;173(4):522–526. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526

ОБ АВТОРАХ

* **Шевелев Олег Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>; eLibrary SPIN: 9845-2960; e-mail: shevelev_o@mail.ru

Петрова Марина Владимировна, д-р мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>; eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

Менгисту Эльяс Месфин; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-2320>; eLibrary SPIN: 1387-7508; e-mail: drmengistu@mail.ru

Якименко Владислав Андреевич; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>; eLibrary SPIN: 3572-7563; e-mail: Yavladislav87@gmail.com

Менжуренкова Дарина Николаевна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7997-0079>; e-mail: pechenki2013@mail.ru

Колбаскина Ирина Николаевна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2804-8952>; e-mail: kolbaskinairinka@mail.ru

Жданова Мария Александровна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>; eLibrary SPIN: 4514-3020; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

Ходорович Надежда Анатольевна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1289-4545>; eLibrary SPIN: 6237-9153; e-mail: khodorovich_na@rudn.university

Шевелева Екатерина Олеговна, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-8875>; eLibrary SPIN: 2593-2995; e-mail: sheveleva_eo@rudn.university

AUTHORS' INFO

* **Oleg A. Shevelev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 25/2 Petrovka street, 107031 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>; eLibrary SPIN: 9845-2960; e-mail: shevelev_o@mail.ru

Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>; eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

Elias M. Mengistu; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-2320>; eLibrary SPIN: 1387-7508; e-mail: drmengistu@mail.ru

Vladislav A. Yakimenko; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>; eLibrary SPIN: 3572-7563; e-mail: Yavladislav87@gmail.com

Darina N. Menzhurenkova; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7997-0079>; e-mail: pechenki2013@mail.ru

Irina N. Kolbaskina; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2804-8952>; e-mail: kolbaskinairinka@mail.ru

Maria A. Zhdanova; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>; eLibrary SPIN: 4514-3020; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

Nadezhda A. Khodorovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1289-4545>; eLibrary SPIN: 6237-9153; e-mail: khodorovich_na@rudn.university

Ekaterina O. Sheveleva, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-8875>; eLibrary SPIN: 2593-2995; e-mail: sheveleva_eo@rudn.university

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author