

Влияние интракаротидной селективной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта в эксперименте

Для корреспонденции:

Дастан Урматович Малаев,
dastan.kgma@gmail.com

Поступила в редакцию 2 мая 2020 г.

Исправлена 20 мая 2020 г.

Принята к печати 25 мая 2020 г.

Цитировать:

Фартаков Е.И., Ломиворотов В.В., Малаев Д.У., Таркова А.Р., Бойков А.А., Прохорихин А.А., Волченко Д.В., Зыков И.С., Селезнев П.О., Байструков В.И., Грачев Н.И., Сергеевичев Д.С., Чернявский А.М., Кретов Е.И. Влияние интракаротидной селективной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):112-120. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3-112-120>

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-415-540025).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Е.И. Фартаков, В.В. Ломиворотов, Е.И. Кретов, А.Р. Таркова
Сбор и анализ данных: Д.У. Малаев, А.А. Бойков, А.А. Прохорихин, Д.В. Волченко, И.С. Зыков, П.О. Селезнев

Написание статьи: Е.И. Фартаков, Д.У. Малаев, А.Р. Таркова

Редактирование статьи: Е.И. Кретов, В.В. Ломиворотов, В.И. Байструков, Н.И. Грачев, Д.С. Сергеевичев, А.М. Чернявский, Е.И. Кретов
Утверждение окончательной версии: все авторы

ORCID ID

В.В. Ломиворотов, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

Е.И. Фартаков¹, В.В. Ломиворотов², Д.У. Малаев², А.Р. Таркова², А.А. Бойков², А.А. Прохорихин², Д.В. Волченко², И.С. Зыков², П.О. Селезнев², В.И. Байструков², Н.И. Грачев¹, Д.С. Сергеевичев², А.М. Чернявский², Е.И. Кретов²

¹ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность. Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Одним из перспективных методов профилактики ишемического инсульта является селективная интракаротидная церебральная гипотермия. Однако результаты исследований не позволяют сделать вывод о том, насколько эффективным будет применение этого метода у человека и каким выраженным при этом будет влияние на системную температуру.

Цель. Изучить влияние селективной интракаротидной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта у мини-пиггов, определить оптимальный период проведения гипотермии и выраженность влияния интракаротидной гипотермии на системную температуру.

Методы. Исследование проводилось на мини-свиньях весом от 30 до 70 кг и включало два этапа. На первом этапе лабораторные животных разделили на две группы: контрольная группа (n = 4) и группа интракаротидной гипотермии в течение 3 ч, захватывающей периоды до и после реперфузии (n = 2). На втором этапе животных также разделили на две группы: группа гипотермии в течение 1,5 ч до реперфузии (n = 2) и группа гипотермии в течение 1,5 ч после реперфузии (n = 2). Методика моделирования ишемического инсульта была одинаковой во всех группах и заключалась в лобно-височной краниотомии и пережатии средней мозговой артерии на 3 ч. Интракаротидную гипотермию осуществляли посредством инфузии в восходящую глоточную артерию 0,9 % раствора NaCl, охлажденного до +4 °С. Через 48 ч после начала эксперимента лабораторным животным выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга для определения размера очага инсульта.

А.Р. Таркова, <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047>
 А.А. Бойков, <https://orcid.org/0000-0002-3129-5572>
 А.А. Прохорихин, <https://orcid.org/0000-0002-3247-8290>
 П.О. Селезнев, <https://orcid.org/0000-0002-8215-4323>
 В.И. Байструков, <https://orcid.org/0000-0003-2883-6574>
 А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>
 Е.И. Кретов, <https://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

© Е.И. Фартаков, Ломиворотов В.В., Д.У. Малаев,
 А.Р. Таркова, А.А. Бойков, А.А. Прохорихин, Д.В. Волченко,
 И.С. Зыков, П.О. Селезнев, В.И. Байструков, Н.И. Грачев,
 Д.С. Сергеевичев, А.М. Чернявский, Е.И. Кретов, 2020

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Результаты. Размер очага инсульта в контрольной группе составил в среднем 10,75 %, в группе гипотермии до реперфузии — 10,95 %, а в группе гипотермии после реперфузии — 1,65 % объема полушария мозга. Размер очага инсульта в группе гипотермии в течение 3 ч определить не удалось по причине осложнений, развившихся у животных во время операции и послеоперационном периоде. Влияние интракаротидной гипотермии на системную температуру у животного весом 65 кг составило 0,4 °С.

Заключение. Установлено выраженное уменьшение очага ишемического инсульта при интракаротидной гипотермии в течение 1,5 ч после реперфузии. Интракаротидная гипотермия не оказывает выраженного влияния на системную температуру.

Ключевые слова: гипотермия; ишемический инсульт; нейропротекция; селективная интракаротидная церебральная гипотермия

Актуальность

Инсульт занимает одно из ведущих мест в мире по частоте смертности и инвалидизации в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца [1]. Распространенность инсульта в Российской Федерации одна из высоких в мире. Около 450 человек на 100 тыс. населения переносят инсульт, и примерно 180 из них умирают. Из числа выживших 60 % становятся инвалидами различной категории, у 30 % сохраняется тяжелый остаточный неврологический дефицит в виде частичного паралича, афазии и/или неспособности обслуживать себя в социальном плане, и только 10 % возвращаются к полноценной жизни [1; 2].

В структуре инсультов ишемический значительно преобладает над геморрагическим и составляет примерно 5/6 всех случаев [3; 4]. Ввиду этого актуальна своевременная и эффективная профилактика осложнений ишемического инсульта как в России, так и во всем мире [5].

Среди перспективных методов профилактики осложнений ишемического инсульта стоит выделить применение гипотермии. Гипотермия оказывает выраженное нейропротективное действие при ишемии, что доказано в исследованиях

по применению гипотермии при гипоксически ишемической энцефалопатии у новорожденных и после остановки сердца у взрослых и детей [6–11]. Однако проведенные исследования не подтвердили эффективность общей гипотермии при ишемическом инсульте [12–14]. Возможными причинами такой неудачи являются отсутствие целенаправленного влияния на головной мозг и долгое время достижения целевой температуры. Кроме того, применение общей гипотермии связано с риском развития инфекционных заболеваний, в частности пневмонии. Это привело к появлению селективной интракаротидной церебральной гипотермии, которая характеризуется прямым действием на головной мозг и быстрым достижением целевой температуры с минимальным воздействием на системную температуру. Исследования показали, что применение этого метода значительно снижает объем инфаркта мозга [15–20]. Однако доклинические исследования не позволяют сделать вывод о том, насколько эффективным будет применение метода селективной интракаротидной церебральной гипотермии у человека ввиду того, что предыдущие исследования проводились на мелких либо крупных животных, но с применением аппарата

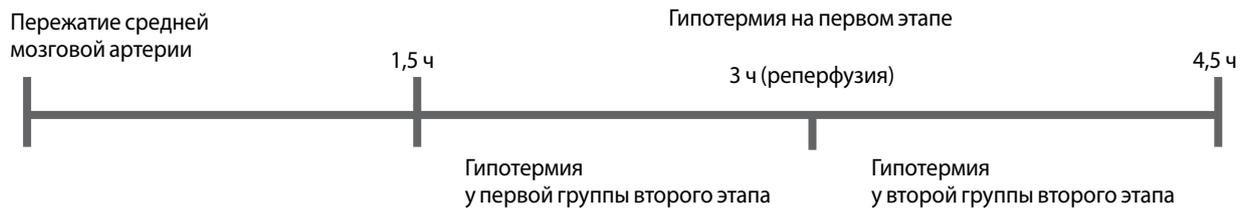


Рис. 1. Дизайн исследования

искусственного кровообращения для достижения гипотермии, что не может использоваться у человека ввиду высокого риска. Кроме того, остается неясным, когда гипотермия оказывает наиболее выраженное действие: до или после реперфузии. Несмотря на пилотное клиническое исследование нельзя сделать вывод, насколько селективная интракаротидная церебральная гипотермия влияет на системную температуру у человека, так как введение охлаждающего раствора происходило в течение всего лишь 15 мин [21].

Целью нашего экспериментального исследования является оценка влияния селективной интракаротидной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта у свиней. Кроме того, дополнительными задачами исследования являются определение оптимального периода проведения интракаротидной гипотермии и степени влияния интракаротидной гипотермии на системную температуру.

Методы

Экспериментальную работу проводили на мини-свиньях массой от 30 до 70 кг согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г., Страсбург; Приказ Минздрава России № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» от 01 апреля 2016 г.; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»). Все экспериментальные исследования на животных проводили

в условиях специализированной ветеринарной операционной под общим наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом.

Экспериментальную работу проводили в два этапа. На первом этапе животных разделили на две группы: группа контроля и группа гипотермии. Животным группы контроля проводили окклюзию средних мозговых артерий сроком на 3 ч. Животным группы гипотермии кроме окклюзии выполняли интракаротидную инфузию 0,9 % раствора NaCl, охлажденного до +4 °С, в течение 3 ч. Инфузия начиналась через 1,5 ч после окклюзии и заканчивалась спустя 1,5 ч после реперфузии. Таким образом, в ходе гипотермии захватывались периоды до и после реперфузии.

На втором этапе животных разделили на две группы. Сравнивали эффективность гипотермии до и после реперфузии. Для этого животным первой группы инфузию охлажденного раствора осуществляли в течение 1,5 ч до реперфузии, а животным второй группы — в течение 1,5 ч после реперфузии (рис. 1).

Через 48 ч после начала эксперимента животным всех групп проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) в режимах T1, T2 и FLAIR с целью оценки объема инфаркта мозга.

Моделирование ишемического инсульта

В ходе экспериментов животные находились под общим наркозом. Перед началом каждого эксперимента выполняли установку центрального венозного катетера, животных вводили в общий наркоз. С целью искусственной вентиляции легких проводили интубацию трахеи. Устанавливали датчик для ректальной термометрии.

Для согревания животных обкладывали емкостями с горячим раствором и укрывали электрическим согревающим одеялом для поддержания оптимальной температуры 37–39 °С.

На первом этапе в ходе первого эксперимента для доступа к средней мозговой артерии (СМА) выполнили лобно-височно-теменную трепанацию черепа. Однако из-за большого размера синусов доступ к СМА оказался невозможен. В результате была пережата одна из ветвей задней мозговой артерии. В ходе вмешательства развилось кровотечение с образованием обширной гематомы. По этой причине идентификация очага ишемического инсульта, по результатам МРТ, оказалась невозможной. В ходе следующего эксперимента изменили оперативный доступ на лобно-височную трепанацию справа и параллельно окклюзировали баллонным катетером контралатеральную восходящую глоточную артерию (ВГА). Для этого пунктирована бедренная артерия справа, установили интродьюсер. В левую общую сонную артерию заведен проводниковый катетер, в левую ВГА — проводник. По проводнику в ВГА заведен и раздут баллонный катетер на 3 ч. Параллельно с эндоваскулярным проводили открытое хирургическое вмешательство. Выполнили краниотомию лобно-височным доступом справа, после чего накладывали клипсы на две средние мозговые артерии. Однако вскоре после окклюзии СМА развилось сильное кровотечение с образованием гематомы, предположительно по причине введения гепарина для предотвращения тромбоза. По данным МРТ, вновь идентификация очага ишемического инсульта справа оказалась невозможной, однако обнаружили небольшой очаг инсульта слева. Ввиду этого в следующих экспериментах для моделирования инсульта использовали эндоваскулярный метод. В ряде последующих экспериментов на 3 ч баллонными катетерами окклюзированы различные артерии: в одном эксперименте восходящие глоточные артерии справа и слева, в другом — левая позвоночная, левая общая сонная и правая ВГА, однако, по данным МРТ, очагов ишемического инсульта не обнаружено. В третьем эксперименте эмболизированы

обе позвоночные артерии и окклюзированы на 3 ч баллонными катетерами обе общие сонные артерии. В раннем послеоперационном периоде животное погибло предположительно по причине массивной ишемии головного мозга. Однако установить точную причину смерти, как и определить очаг ишемического инсульта не удалось. Учитывая бесперспективность использования эндоваскулярной хирургии в моделировании нефатального ишемического инсульта у свиней, проводили следующий эксперимент при краниотомии и открытом пережатии средних мозговых артерий. В следующих 4 экспериментах выполнили краниотомию лобно-височным доступом справа, накладывали клипсы на СМА на 3 ч. В результате у 4 свиней получены очаги ишемического инсульта. Этих животных включили в контрольную группу. Методика моделирования ишемического инсульта у животных групп гипотермии на первом и втором этапах исследования аналогична методике контрольной группы.

Процесс гипотермии

Введение охлаждающего раствора осуществляли в ипсилатеральную по отношению к месту окклюзии СМА восходящую глоточную артерию. Для измерения церебральной температуры после окклюзии СМА на поверхность мозга помещали температурный датчик. Также для измерения мозговой температуры использовали и трансназальный датчик. Системную температуру измеряли при помощи ректального температурного датчика. В ходе подготовительных манипуляций пунктировали бедренную артерию, устанавливали интродьюсер. Далее в ВГА устанавливали проводниковый катетер, через который осуществляли введение охлаждающего раствора. В качестве охлаждающего раствора использовали 0,9% NaCl в пакетах по 200 мл, который хранили в холодильнике при температуре +4 °С. В том же холодильнике хранили небольшие ведра с холодной водой, которые использовали для транспортировки и уменьшения согревания охлаждающего раствора при комнатной температуре. Инфузию охлаждающего раствора осуществляли через инфузомат. Средняя скорость инфузии составила 30 мл/мин.



Рис. 2. Объем инсульта

Результаты

В контрольной группе ($n = 4$), по данным МРТ головного мозга, объем ишемического инсульта составил 11,8; 11,0; 10,9 и 9,3 % объема полушария мозга. В группу гипотермии на первом этапе эксперимента вошли две мини-свиньи.

Вес первого животного составлял 65 кг. В результате технических трудностей, связанных с пункцией бедренной артерии, гипотермию начали на 1 ч позже, а именно через 2,5 ч после окклюзии СМА. Начальная скорость инфузии составляла 20 мл/мин. Непосредственно перед началом введения охлаждающего раствора ректальная, трансназальная и мозговая температуры составляли 38,1; 37,8 и 37,7 °С соответственно. Спустя 3 мин после начала гипотермии трансназальная температура снизилась до 37,3 °С, а мозговая — до 37,4 °С. Учитывая недостаточную степень охлаждения головного мозга и данные о том, что оптимальная скорость интракаротидного введения охлаждающего раствора при длительной гипотермии составляет 30 мл/мин [22; 23], приняли решение об увеличении темпа инфузии. Таким образом, через 20 мин после начала гипотермии скорость инфузии увеличили

до 30 мл/мин. Спустя 2 мин после увеличения скорости инфузии мозговая и трансназальная температуры снизились до 36,8 °С, в то время как ректальная температура уменьшилась на 0,2 °С и составила 37,9 °С. Через 30 мин после начала гипотермии сняли клипсы со средних мозговых артерий. Однако в ходе манипуляций на мозге началось сильное кровотечение с образованием гематомы. Гипотермия продолжалась еще 2,5 ч и составила в общей сложности 3 ч (0,5 ч до реперфузии и 2,5 ч после реперфузии). Минимальное значение трансназальной температуры составило 36,7 °С, ректальной температуры — 37,7 °С. Данные МРТ свидетельствовали об обширной гематоме, что делало невозможным идентификацию и оценку размера очага ишемического инсульта.

Вес второй свиньи группы гипотермии составлял 30 кг. Через 1,5 ч после окклюзии СМА начали инфузию охлаждающего раствора в ВГА со скоростью 30 мл/мин. Непосредственно перед началом введения охлаждающего раствора ректальная, трансназальная и мозговая температуры составляли 38,6; 38,5 и 38,0 °С соответственно. Сразу после начала введения охлаждающего раствора температура мозга начала стремительно

снижаться и через 15 мин составила 35,5 °С, в то время как трансназальная температура составляла 37,1 °С, а ректальная — 37,9 °С. Через 1,5 ч после начала гипотермии сняли клипсы со средних мозговых артерий; температура мозга составляла 34,6 °С, трансназальная — 36,4 °С, ректальная — 36,9 °С. Минимальные значения трансназальной и ректальной температуры отмечались в конце периода введения охлаждающего раствора — 35,4 и 36,1 °С соответственно. В ходе гипотермии введено в общей сложности 5 400 мл охлаждающего раствора. На следующий день по неизвестным причинам животное погибло. Вероятнее всего, смерть была связана с большим количеством введенной жидкости при небольшом весе животного.

На втором этапе исследования провели 4 эксперимента. Животных разделили на 2 группы: первая (n = 2) — гипотермия до реперфузии, вторая (n = 2) — гипотермия после реперфузии. Скорость введения охлаждающего раствора составляла 30 мл/мин. В ходе эксперимента каждому животному ввели 2 700 мл охлаждающего раствора. Учитывая установленную на первом этапе исследования корреляцию между трансназальной температурой и температурой мозга, на втором этапе температуру мозга оценивали при помощи трансназальной термометрии. По полученным данным, температура мозга в среднем была снижена на 3,1 °С. При этом градиент, по сравнению с общей температурой, составил 2,7 °С. По результатам МРТ установлено, что объем очага инсульта у животных первой группы не отличался от контрольной группы, в то время как у животных второй группы очаг инсульта был гораздо меньше (см. рис. 2).

Обсуждение

Важнейшим заключением, следующим из исследования, является установление выраженного влияния селективной интракаротидной церебральной гипотермии после реперфузии на размер очага ишемического инсульта. Так, размер очага ишемического инсульта у животных группы гипотермии после реперфузии был более чем в пять раз меньше, чем у животных

контрольной группы. В основе такого результата лежит нейропротективное действие гипотермии, которое заключается в снижении интенсивности метаболизма, уменьшении образования молочной кислоты при ишемии, препятствии апоптозу, ингибировании медиаторов воспаления и матриксных металлопротеиназ [24–26]. В то же время размер очага у животных группы гипотермии до реперфузии не отличался от контрольной группы. Возможной причиной такого результата является недостаточно развитая сеть коллатералей к СМА дистальнее места окклюзии и, соответственно, невозможность адекватного охлаждения ишемизированной области при применении интракаротидной гипотермии до реперфузии.

По результатам первого этапа исследования не удалось подтвердить или опровергнуть эффективность интракаротидной гипотермии до и после реперфузии в течение 3 ч. Однако стоит отметить, что интракаротидная гипотермия в течение 3 ч требует введения большого количества охлаждающего раствора. Так, в первом эксперименте с применением гипотермии животному весом 65 кг ввели 5 200 мл жидкости, а во втором эксперименте животному весом 30 кг — 5 400 мл. В первом эксперименте у животного развилось кровотечение с образованием массивной гематомы, во втором эксперименте животное внезапно погибло на следующие сутки после операции. Причины событий не установлены, однако вполне вероятно, что они были вызваны введением большого количества жидкости. Таким образом, можно предположить, что безопасность интракаротидной гипотермии в течение 3 ч вызывает сомнения. Кроме того, если учесть неэффективность интракаротидной гипотермии до реперфузии, целесообразность длительной гипотермии с захватом периодов до и после реперфузии также вызывает сомнения.

Другим немаловажным выводом является невозможность моделирования нефатального ишемического инсульта при помощи эндоваскулярных методов у мини-свиней. Причиной этого служит наличие rete mirabile — сети микрососудов, которая анастомозирует с обеими восходящими глоточными артериями и обеими

задними соединительными артериями. При пережатии обеих ОСА адекватное кровоснабжение мозга обеспечивается позвоночными артериями за счет их связи с *rete mirabilis*, что показано в нашем эксперименте и исследовании М. Reinert с соавт. [27]. Кроме того, в одном из наших экспериментов были пережаты все артерии, идущие к мозгу, кроме недоминантной позвоночной артерии. В результате единственной недоминантной позвоночной артерии оказалось достаточно для поддержания адекватного кровоснабжения мозга. В то же время в одном из экспериментов были окклюзированы все артерии, идущие к мозгу, то есть обе позвоночные и общие сонные артерии, в результате чего животное погибло в раннем послеоперационном периоде по неустановленной причине. Возможно, это было вызвано массивной ишемией головного мозга. Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что добиться нефатального ишемического инсульта выбранной экспериментальной модели лабораторного животного при помощи эндоваскулярных методов невозможно.

Кроме того, в ходе исследования показано отсутствие выраженного влияния интракаротидной гипотермии на системную температуру у мини-свиней. Так, в первом эксперименте с применением гипотермии, проведенном на мини-свинье с массой тела 65 кг, после 3 ч введения охлаждающего раствора общим объемом 5 200 мл системная температура снизилась всего на 0,4 °С. Стоит отметить, что во втором эксперименте, проведенном на мини-свинье с массой тела 30 кг, произошло значительное падение системной температуры. Однако с учетом небольшого веса животного и большого объема введенного охлаждающего раствора, это было вполне ожидаемо.

В наших экспериментах показано достаточно быстрое снижение температуры мозга после начала инфузии охлаждающего раствора. В первом эксперименте температура мозга уменьшилась в течение 3 мин после начала инфузии, что крайне важно в профилактике осложнений ишемического инсульта, так как фактор времени имеет большое значение для этого заболевания.

Заключение

В результате исследования показано выраженное уменьшение очага ишемического инсульта при интракаротидной гипотермии в течение 1,5 ч после реперфузии. Также установлено, что интракаротидная гипотермия не оказывает выраженного влияния на системную температуру. Необходимо дальнейшее изучение метода на большей популяции лабораторных животных с изменением экспериментальной модели.

Список литературы / References

1. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017;120(3):439-448. PMID: 28154096. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
2. Kim A.S., Cahill E., Cheng N.T. Global stroke belt. *Stroke.* 2015;46(12):3564-3570. PMID: 26486867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008226>
3. McMeekin P., White P., James M.A., Price C.I., Flynn D., Ford G.A. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J.* 2017;2(4):319-326. PMID: 29900409. <https://doi.org/10.1177/2396987317733343>
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Magid D., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Schreiner P.J., Sorlie P.D., Stein J., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6-e245. PMID: 23239837. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
5. Кретов Е.И., Малаев Д.У., Андреев М.А., Требушат Д.В., Грачев Н.И., Бойков А.А., Прохорихин А.А., Таркова А.Р., Байструков В.И. Первый опыт использования прототипа системы для внутрисосудистой тромбэктомии в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(4):63-72. [Kretov E.I., Malaev D.U., Andreev M.A., Trebushat D.V., Grachev N.I., Boykov A.A., Prokhorikhin A.A., Tarkova A.R., Baystrukov V.I. Combined transcatheter thrombectomy system for treatment of acute ischaemic stroke. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(4):63-72. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-63-72>
6. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., McDonald S.A., Donovan E.F., Fanaroff A.A., Poole W.K., Wright L.L., Higgins R.D., Finer N.N., Carlo W.A., Duara S., Oh W., Cotten C.M., Stevenson D.K., Stoll B.J., Lemons J.A., Guillet R., Jobe A.H., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-1584. PMID: 16221780. <https://doi.org/10.1056/NEJMcps050929>

7. Johnston M.V., Fatemi A., Wilson M.A., Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):372-382. PMID: 21435600. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70016-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70016-3)
8. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-556. PMID: 11856793. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
9. Bernard S.G., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-563. PMID: 11856794. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289>
10. Lin J.J., Lin C.Y., Hsia S.H., Wang H.S., Chiang M.C., Lin K.L. 72-Hour therapeutic hypothermia improves neurological outcomes in paediatric asphyxia out-of-hospital cardiac arrest – An exploratory investigation. *Resuscitation.* 2018;133:180-186. PMID: 30142398. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.019>
11. Lascarrou J.-B., Merdji H., Le Gouge A., Colin G., Grillet G., Girardie P., Coupez E., Dequin P.-F., Cariou A., Boulain T., Brule N., Frat J.-P., Asfar P., Pichon N., Landais M., Planteveve G., Quenot J.-P., Chakarian J.-C., Sirodot M., Legriel S., Letheulle J., Thevenin D., Desachy A., Delahaye A., Botoc V., Vimeux S., Martino F., Giraudeau B., Reigner J. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2327-2337. PMID: 31577396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>
12. De Georgia M.A., Krieger D.W., Abou-Chebl A., Devlin T.G., Jauss M., Davis S.M., Koroshetz W.J., Rordorf G., Warach S. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004;63(2):312-317. PMID: 15277626. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129840.66938.75>
13. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D., ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke.* 2010;41(10):2265-70. PMID: 20724711. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295>
14. Lyden P., Hemmen T., Grotta J., Rapp K., Ernstrom K., Rzesiewicz T., Parker S., Concha M., Hussain S., Agarwal S., Meyer B., Jurf J., Altafullah I., Raman R. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke.* 2016;47(12):2888-2895. PMID: 27834742. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014200>
15. Mattingly T.K., Denning L.M., Siroen K.L., Lehrbass B., Lopez-Ojeda P., Stitt L., Pelz D.M., Das S., Ang L.C., Lee D.H., Lownie S.P. Catheter based selective hypothermia reduces stroke volume during focal cerebral ischemia in swine. *J Neurointerv Surg.* 2015;8(4):418-422. PMID: 25676148. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011562>
16. Chen J., Fredrickson V., Ding Y., Jiang L., Luo Y., Ji X. The effect of a microcatheter-based selective intra-arterial hypothermia on hemodynamic changes following transient cerebral ischemia. *Neurol Res.* 2015;37(3):263-268. PMID: 25310355. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000451>
17. Schwartz A.E., Finck A.D., Stone J.G., Connolly E.S., Edwards N.M., Mongero L. Delayed selective cerebral hypothermia decreases infarct volume after reperfused stroke in baboons. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011;23(2):124-130. PMID: 21150463. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181fa75ca>
18. Song W., Wu Y.M., Ji Z., Ji Y.B., Wang S.N., Pan S.Y. Intra-carotid cold magnesium sulfate infusion induces selective cerebral hypothermia and neuroprotection in rats with transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Sci.* 2013;34(4):479-486. PMID: 22466873. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1064-3>
19. Chen J., Fredrickson V., Ding Y., Cheng H., Wang N., Ling F., Ji X. Enhanced neuroprotection by local intra-arterial infusion of human albumin solution and local hypothermia. *Stroke.* 2012;44(1):260-262. PMID: 23192754. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675462>
20. Kurisu K., Abumiya T., Ito M., Gekka M., Osanai T., Shichinohe H., Nakayama N., Kazumata K., Houkin K. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Res.* 2016;1651:95-103. PMID: 27663968. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017>
21. Chen J., Liu L., Zhang H., Geng X., Jiao L., Li G., Coutinho J.M., Ding Y., Liebeskind D.S., Ji X. Endovascular hypothermia in acute ischemic stroke: a pilot study of selective intra-arterial cold saline infusion. *Stroke.* 2016;47(7):1933-1935. PMID: 27197848. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012727>
22. Neimark M.A., Konstas A.A., Lee L., Laine A.F., Pile-Spellman J., Choi J. Brain temperature changes during selective cooling with endovascular intracarotid cold saline infusion: simulation using human data fitted with an integrated mathematical model. *J Neurointerv Surg.* 2013;5(2):165-171. PMID: 22270331. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010150>
23. Konstas A.A., Neimark M.A., Laine A.F., Pile-Spellman J. A theoretical model of selective cooling using intracarotid cold saline infusion in the human brain. *J Appl Physiol.* 2007;102(4):1329-1340. PMID: 17170208. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00805.2006>
24. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke.* 2008;39(10):2910-2917. PMID: 18658035. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.514471>
25. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* (2017);134(Pt B):302-309. PMID: 28830757. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
26. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005;103(2):289-297. PMID: 16175859. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289>
27. Reinert M., Brekenfeld C., Taussky P., Andres R., Barth A., Seiler R.W. Cerebral revascularization model in a swine. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:153-157. PMID: 16060257. https://doi.org/10.1007/s-211-27911-3_25

Effects of selective intracarotid cerebral hypothermia on the size of ischaemic stroke in an experiment

Egor I. Fartakov¹, Vladimir V. Lomivorotov², Dastan U. Malaev², Alexandra R. Tarkova², Andrey A. Boykov², Alexey A. Prokhorikhin², Denis V. Volchenko², Ilya S. Zykov², Pavel O. Seleznev², Vitaly I. Baystrukov², Nikita I. Grachev¹, David S. Sergeevichev², Alexander M. Chernyavskiy², Evgeny I. Kretov²

¹ Primorskaya Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation

² Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Dastan U. Malaev, dastan.kgma@gmail.com

Background. Ischaemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Selective intracarotid cerebral hypothermia is one of the promising methods to prevent ischaemic stroke. However, currently available studies do not allow us to conclude the effectiveness of applying this method in humans and assess its effect on the system temperature.

Aim. To investigate the effect of selective intracarotid cerebral hypothermia on the size of ischaemic stroke in large pigs, determining the optimal period of hypothermia and the severity of the effects of intracarotid hypothermia on the system temperature.

Methods. The study was conducted on mini-pigs weighing 30–70 kg and included two stages. During the first stage, pigs were divided into two groups: control (n = 4) and intracarotid hypothermia for 3 h, exciting periods before and after reperfusion (n = 2). During the second stage, animals were also divided into two groups: hypothermia group within 1.5 h before reperfusion (n = 2) and hypothermia group within 1.5 h after reperfusion (n = 2). The technique for modelling ischaemic stroke was the same as in all groups and consisted of frontotemporal craniotomy and compression of the middle cerebral artery for 3 h. Intracarotid hypothermia was performed by infusing + 4 °C NaCl solution in the ascending pharyngeal artery. At 48 h after starting the experiment, a brain magnetic resonance imaging scan was performed to determine the size of the stroke.

Results. The mean size of the stroke focusing in the control group was 10.75 %, in the hypothermia group before reperfusion (10.95 %) and in the hypothermia group after reperfusion (1.65 %) of the volume of the cerebral hemisphere. The stroke size in the hypothermia group for 3 h could not be determined due to complications that developed in animals intraoperatively and postoperatively. The effect of intracarotid hypothermia on the systemic temperature in an animal weighing 65 kg was 0.4 °C.

Conclusion. Based on the study results, a marked decrease in the focus of ischaemic stroke was found with the use of intracarotid hypothermia within 1.5 h after reperfusion. Intracarotid hypothermia was found to do not have a pronounced effect on the system temperature.

Keywords: ischaemic stroke; hypothermia; neuroprotection; selective intracarotid cerebral hypothermia

Received 2 May 2020. Revised 20 May 2020. Accepted 25 May 2020.

Funding: The work is supported by a grant of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 18-415-540025).

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and study design: E.I. Fartakov, V.V. Lomivorotov, E.I. Kretov, A.R. Tarkova

Data collection and analysis: D.U. Malaev, A.A. Boykov, A.A. Prokhorikhin, D.V. Volchenko, I.S. Zykov, P.O. Seleznev

Drafting the article: E.I. Fartakov, D.U. Malaev, A.R. Tarkova

Critical revision of the article: E.I. Kretov, V.V. Lomivorotov, V.I. Baystrukov, N.I. Grachev, D.S. Sergeevichev, A.M. Chernyavskiy

Final approval of the version to be published: E.I. Fartakov, V.V. Lomivorotov, D.U. Malaev, A.R. Tarkova, A.A. Boykov, A.A. Prokhorikhin, D.V. Volchenko, I.S. Zykov, P.O. Seleznev, V.I. Baystrukov, N.I. Grachev, D.S. Sergeevichev, A.M. Chernyavskiy, E.I. Kretov

ORCID ID

V.V. Lomivorotov, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

A.R. Tarkova, <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047>

A.A. Boykov, <https://orcid.org/0000-0002-3129-5572>

A.A. Prokhorikhin, <https://orcid.org/0000-0002-3247-8290>

P.O. Seleznev, <https://orcid.org/0000-0002-8215-4323>

V.I. Baystrukov, <https://orcid.org/0000-0003-2883-6574>

A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

E.I. Kretov, <https://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

Copyright: © 2020 Fartakov et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Fartakov E.I., Lomivorotov V.V., Malaev D.U., Tarkova A.R., Boykov A.A., Prokhorikhin A.A., Volchenko D.V., Zykov I.S., Seleznev P.O., Baystrukov V.I., Grachev N.I., Sergeevichev D.S., Chernyavskiy A.M., Kretov E.I. Effects of selective intracarotid cerebral hypothermia on the size of ischaemic stroke in an experiment. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3):112-120. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3-112-120>