

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕМПЕРАТУРЫ В ГЛУБОКИХ СЛОЯХ СОМАТО-СЕНСОРНОЙ КОРЫ И СКОРОСТИ КРОВОТОКА В МОЗГЕ НАРКОТИЗИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

© 2024 г. А.М. Ромшин*, А.А. Осипов**,***, В.К. Крохалева*,**, С.Г. Журавлев*, О.Н. Егорова*, И.И. Власов*, И.Ю. Попова*,**,#

*Институт общей физики им. Прохорова РАН, ул. Вавилова, 38, Москва, 119991, Россия

**Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

***Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бултерова, 5а, Москва, 117485, Россия

#E-mail: I-Yu-Popova@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.12.2023 г.

После доработки 13.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Несмотря на очевидную важность температуры для функционирования мозга, она остается одним из наименее изученных его параметров. Температура определяется балансом между выделением тепла в ходе метаболизма и его отведением кровотоком, который регулируется нейроваскулярным сопряжением. С помощью метода лазерной спекл-контрастной визуализации и микроалмазной термометрии нами была впервые проведена длительная одновременная регистрация скорости кровотока и температуры в мозге наркотизированных животных *in vivo*. Для анализа сопряжения между температурой и кровотоком использовали два подхода: усиление общего кровотока с помощью внутривенной инъекции адреналина и усиление активности нейронов аппликацией раствора КСI на поверхность мозга. Полученные данные указывают на то, что температура нервной ткани имеет более сложную динамику по сравнению с кровотоком, что, по-видимому, связано с прямой или опосредованной активацией как отдельных нейронов, так и нейронных ансамблей. Исследования температурной динамики могут внести значимый вклад в понимание механизмов нейроваскулярного сопряжения.

Ключевые слова: мозг, температура, кровоток, динамика, адреналин, распространяющаяся деполяризация.

DOI: 10.31857/S0006302924020189, EDN: OTNMKM

Температура мозга – важнейший, но загадочный биофизический параметр, определяемый балансом между гемодинамикой и метаболическим выделением тепла. Это динамический параметр, колеблющийся в относительно больших пределах (до 4°C) при нормальном физиологическом состоянии и стабильной температуре окружающей среды [1, 2]. Наблюдается взаимосвязь изменений температуры головного мозга и различных показателей активности нейронов, проницаемости гематоэнцефалического барьера, активности глиальных клеток, ионных и водных балансов мозга, а также структурной целостности различных типов клеток головного мозга [1]. Мозг проявляет исключительную чувствительность к нарушениям температурного гомеостаза, быстро усиливая ишемические или другие неврологические повреждения [3].

Физиологическое повышение температуры головного мозга является результатом изменения активности нейронов и отличается от лихорадки, тонического повышения температуры, возникающего при вирусных и бактериальных инфекци-

ях [4, 5]. Интенсивное производство тепла, по-видимому, является важной особенностью метаболической активности мозга (потребляющего 20% кислорода и 25% глюкозы и при этом составляющего всего 2–3% от общей массы тела), поскольку вся энергия, которая образуется в клетках мозга, в конечном итоге преобразуется в тепло [6]. Было рассчитано, что термогенность метаболически активного мозга составляет приблизительно 0.66 Дж/мин/г, что в отсутствие рассеивания тепла привело бы к повышению температуры на 0.16°C/мин [7, 8]. С учетом такой высокой скорости выделения тепла клетками и почти адиабатической среды из-за изоляции, обеспечиваемой черепом и кожей головы, очевидно наличие активных механизмов охлаждения тканей головного мозга.

Основным механизмом отвода тепла от мозга является кровоток: кровеносные сосуды образуют плотную сеть, которая «собирает» избыточное тепло и доставляет его к поверхности тела [7, 9]. Это подтверждается тем, что температура нервной ткани превышает температуру артериальной

крови [8]. Измерения разницы артериальной и венозной температуры в головном мозге, определяемые с помощью термопар во внутренней яремной вене и в аорте, показали, что температура венозной крови как минимум на 0.2°C выше артериальной [10]. Также в ряде работ было показано, что температура мозга выше внутренней температуры тела, со средней разницей от 0.39°C до 2.5°C [2, 11, 12]. Таким образом, именно баланс между тепловыделением и отведением тепла кровотоком определяет температуру мозга.

Ткань головного мозга исключительно хорошо васкуляризована: на нее приходится 15–20% общего сердечного выброса [13]. В процессе эволюции кровеносная система головного мозга претерпевала различные изменения, позволяющие более эффективно охлаждать нервную ткань [7, 14, 15].

Имеющиеся в литературе данные, хотя и ограниченные по количеству и охвату, указывают на то, что изменения температуры мозга являются следствием функциональной активации нейронов, которая вызывает активацию местного кровотока посредством нейроваскулярной связи [16, 17]. Однако они не дают систематической информации о механизмах, ответственных за регуляцию температуры мозга, и о диапазоне локальных температурных изменений, сопровождающих функционирование мозга. Крайне мало известно о роли температуры в метаболизме и функционировании мозга. Можно предположить, что температура мозга как параметр не рассматривается в различных теориях функционирования мозга из-за сложности связи температуры как основного физического параметра с различными формами и проявлениями нейронной активности и скоростью кровотока.

Целью настоящего пилотного исследования было изучение взаимосвязи между двумя неразрывно связанными параметрами: локальными колебаниями температуры мозга и скоростью мозгового кровотока, которая предположительно отражает скорость отведения тепла, выделенного нервной тканью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные. Эксперименты выполнены на мышах BALB/c (массой 25–33 г), полученных из Лабораторного питомника животных «Столбовая» (<https://www.pitst.ru/>, Московская область, Чеховский район, пос. Столбовая). Животных содержали в клетках с неограниченным доступом к пище и воде, в помещении с контролируемой температурой ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) и 12-часовым циклом свет/темнота.

Эксперименты проводили на анестезированных животных ($n = 4$). Общий наркоз создавали внутрибрюшинной инъекцией уретана (650 мг/кг) и ксилазина (50 мг/кг). Голову фиксировали в стереотакси-

се (Kopf Instruments, США), поверхность черепа тщательно очищали от кожи и соединительной ткани, высверливали отверстие в черепе для введения термометра по координатам $AP = -0.5-1.0$, $L = -1.5-2.0$ [18]. Открытую поверхность мозга защищали от пересыхания с помощью капли медицинского глицерина.

Дизайн экспериментов. Одновременную регистрацию температуры сомато-сенсорной коры головного мозга и скорости кровотока в сосуде, наиболее близко расположенном к месту регистрации температуры, проводили в следующих функциональных состояниях животного: 1) при комнатной температуре (24°C); 2) при аппликации на поверхность мозга раствора KCl (10 мкл, 1 М), активирующего нейроны в результате деполаризации; 3) при внутрибрюшинной инъекции адреналина (0.2 мл/мышь , 1 мг/мл), существенно усиливающего мозговой кровоток. Схема эксперимента приведена на рис. 1.

Визуализация мозгового кровотока (лазерная спекл-визуализация). Изменения мозгового кровотока в поверхностных сосудах головного мозга мышей неинвазивно регистрировали с помощью системы лазерной спекл-контрастной визуализации RFLSI Pro (RWD Life Sciences, Китай), предоставленной компанией «Азимут Фотоникс» (Москва, Россия; <https://azimp-micro.ru/>). Метод основан на размытии интерференционных картин рассеянного лазерного света потоком клеток крови для мгновенной визуализации перфузии крови в микроциркуляции [19]. Поверхность черепа освещали лазером производства компании Thorlabs (США) с длиной волны 784 нм и мощностью 32 мВт под углом 30° с расширителем луча и интенсивностью света, контролируемой поляризатором. Поток крови регистрировали камерой производства компании Basler (Германия) с разрешением до 2048×2048 пикселей и скоростью съемки до 120 кадров в секунду с использованием специального программного обеспечения RWD Life Science. Для оценки спекл-контрастности в течение эксперимента выбирались области интереса на основании визуальной оценки расположения кровеносных сосудов. При анализе результатов экспериментов выбиралась одна область интереса, расположенная наиболее близко к термометру и с наиболее выраженными реакциями на экспериментальные воздействия. Система RFLSI Pro оценивала скорость кровотока в условных единицах PU.

Регистрация температуры нервной ткани. В настоящей работе задействовали алмазный термометр, конструкция которого основана на использовании одиночной алмазной микрочастицы размером 20 мкм, интегрированной во внутренний канал стеклянного микрокапилляра [20]. Термочувствительность микроалмаза обеспечивается температурной зависимостью сдвига бесфононной линии люминесценции центров окраски

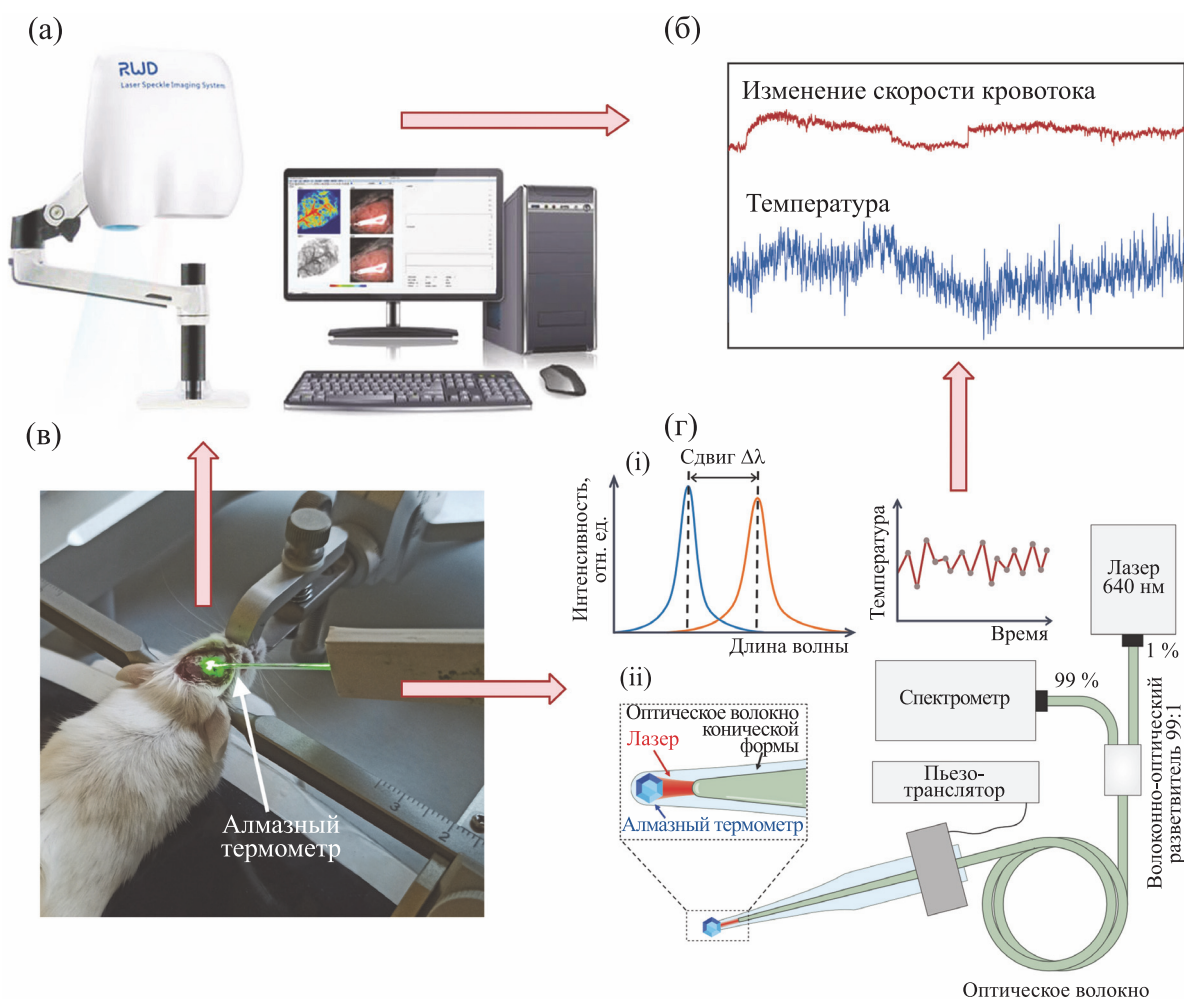


Рис. 1. Схема экспериментальной установки для одновременной регистрации локальной температуры в структурах мозга и церебрального кровотока у наркотизированных мышей: (а) — фотография установки для неинвазивной регистрации мозгового кровотока в поверхностных сосудах головного мозга мышей методом лазерной спекл-контрастной визуализации (RFLSI Pro, RWD Life Sciences), (б) — изображение кровотока и температуры, (в) — фотография закрепленной в стереотаксисе наркотизированной мыши во время эксперимента, (г) — схематическое изображение экспериментальной установки для инвазивной регистрации локальной температуры с помощью микроалмазного термометра в мозге наркотизированных животных.

«кремний-вакансия», которые были сформированы в алмазе в процессе CVD-синтеза. Для возбуждения и считывания люминесценции в канал микрокапилляра до соприкосновения с микроалмазом вводилось оптическое волокно конической формы с углом $\sim 3^\circ$ и сферической линзой на торце (радиус кривизны 8 мкм). С целью разделения возбуждающего и полезного сигнала мы использовали оптоволоконный разветвитель 99:1, слабо пропускающее плечо которого соединено с лазером 532 нм, а плечо с 99%-м пропусканием — со спектрометром. Сформированный термометр закрепляли на высокоточном 3D-микроманипуляторе и вводили в первичную сомато-сенсорную кору на глубину 0.8–1.1 мм. Ориентировочная область съема составляла около 100 мкм^3 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение локальной температуры в сомато-сенсорной коре и церебрального кровотока у наркотизированных мышей при комнатной температуре (24°C). Под наркозом температура мозга экспериментальных животных регистрировали на уровне $27.2 \pm 0.76^\circ\text{C}$, что существенно ниже физиологических значений, характерных для активного бодрствования. Однако, опустившись до указанного уровня, она значительно не изменялась, превышая температуру окружающей среды на $3.2 \pm 0.77^\circ\text{C}$. Скорость мозгового кровотока у животных также была стабильной в ходе эксперимента и составляла $205.75 \pm 28.25 \text{ PU}$. Детальные данные приведены в табл. 1.

Адреналин приводит к усилению мозгового кровотока и повышению температуры сомато-сенсор-

Таблица 1. Значения локальной температуры в сомато-сенсорной коре и церебрального кровотока у наркотизированных мышей при комнатной температуре (24°C)

Номер мыши	Температура мозга, °C	Δt мозга/окр. среды, °C	Скорость кровотока, PU
1	28.4	4.4	210
2	27.6	3.6	185
3	25.8	1.8	258
4	27.1	3.1	170
Среднее	27.2 ± 0.76	3.2 ± 0.77	205.75 ± 28.25

ной коры. Для анализа влияния скорости кровотока на температуру нервной ткани использовали внутрибрюшинную инъекцию адреналина. Увеличение кровотока после инъекции адреналина составляло от 20 до 80% ($52 \pm 18\%$), при этом длительность эффекта составляла 9.75 ± 3.13 мин у всех животных (рис. 2а). Одновременно с увеличением кровотока наблюдалось повышение температуры на $1.17 \pm 0.24^\circ\text{C}$. Продолжительность влияния адреналина на температуру мозга не коррелировала с длительностью эффектов на кровоток и была гетерогенной.

Аппликация KCl приводит к усилению кровотока и гетерогенным температурным эффектам. Для повышения нейрональной активности мы фокально апплицировали раствор KCl на поверхность коры анестезированных мышей. Ранее было показано, что такая аппликация KCl вызывает распространяющуюся волну деполяризации нейронов [21]. Аппликация KCl во всех случаях приводила к увеличению скорости кровотока на 30–60% ($47 \pm 11\%$). При этом эффекты были очень длительные – скорость кровотока не снижалась до базового уровня в течение 18.85 ± 5.90 мин (рис. 2б). Изменения температуры были более неоднородные: наблюдалось как ее повышение на 0.7°C , так и снижение на $0.84 \pm 0.37^\circ\text{C}$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем пилотном исследовании впервые проведены одновременные динамические измерения локальной температуры в сомато-сенсорной коре мозга наркотизированных мышей с помощью микроалмазного термометра и скорости мозгового кровотока с использованием лазерной спекл-контрастной визуализации. В настоящее время оптоволоконные термометры занимают лидирующие позиции для термометрии с высоким разрешением в живом мозге по сравнению даже с самыми точными имплантируемыми терморезисторами и термопарами [22, 23]. Сочетание оптоволоконного термометра с лазерной спекл-контрастной визуализацией является но-

вым методическим подходом к решению вопросов о температурных характеристиках нервной ткани в разных функциональных состояниях и о сопряжении температуры со скоростью кровотока.

В работе впервые была зарегистрирована температура мозга мышей под уретановой анестезией. Значения температуры фиксировались на уровне $27.2 \pm 0.76^\circ\text{C}$ и превышали температуру окружающей среды на $3.2 \pm 0.77^\circ\text{C}$. Эти значения близки к зарегистрированным в первичной моторной коре мышей под золетил-ксилазиновым наркозом ($29.3 \pm 0.2^\circ\text{C}$) [22]. Таким образом, в состоянии наркоза температура мозга снижается примерно на 10°C по сравнению с температурой, зарегистрированной в мозге мышей в состоянии активного бодрствования.

Для анализа сопряжения между температурой нервной ткани и мозговым кровотоком использовали два подхода: усиление общего кровотока в результате внутрибрюшинной инъекции адреналина и усиление активности нейронов в результате деполяризующего действия KCl при его прямой аппликации на поверхность мозга.

Адреналин (эпинефрин) является агонистом α - и β -адренергических рецепторов, которые были обнаружены во многих органах, включая сосуды головного мозга [24]. Эти рецепторы участвуют в модуляции активности коры головного мозга, мозгового кровотока, метаболизма глюкозы и проницаемости гематоэнцефалического барьера [25]. Периферическое введение адреналина приводит к повышению локального мозгового кровотока, увеличению потребления кислорода мозгом и скорости мозгового метаболизма у крыс, оказывая значительное влияние на определенные структуры мозга, в том числе на сомато-сенсорную кору [26–28].

В настоящем исследовании инъекция адреналина приводила к одновременному быстрому увеличению как кровотока (на $52 \pm 18\%$), так и температуры (на $1.17 \pm 0.24^\circ\text{C}$). Однако длительность эффектов адреналина на кровоток и температуру была различной. Если усиление кровотока

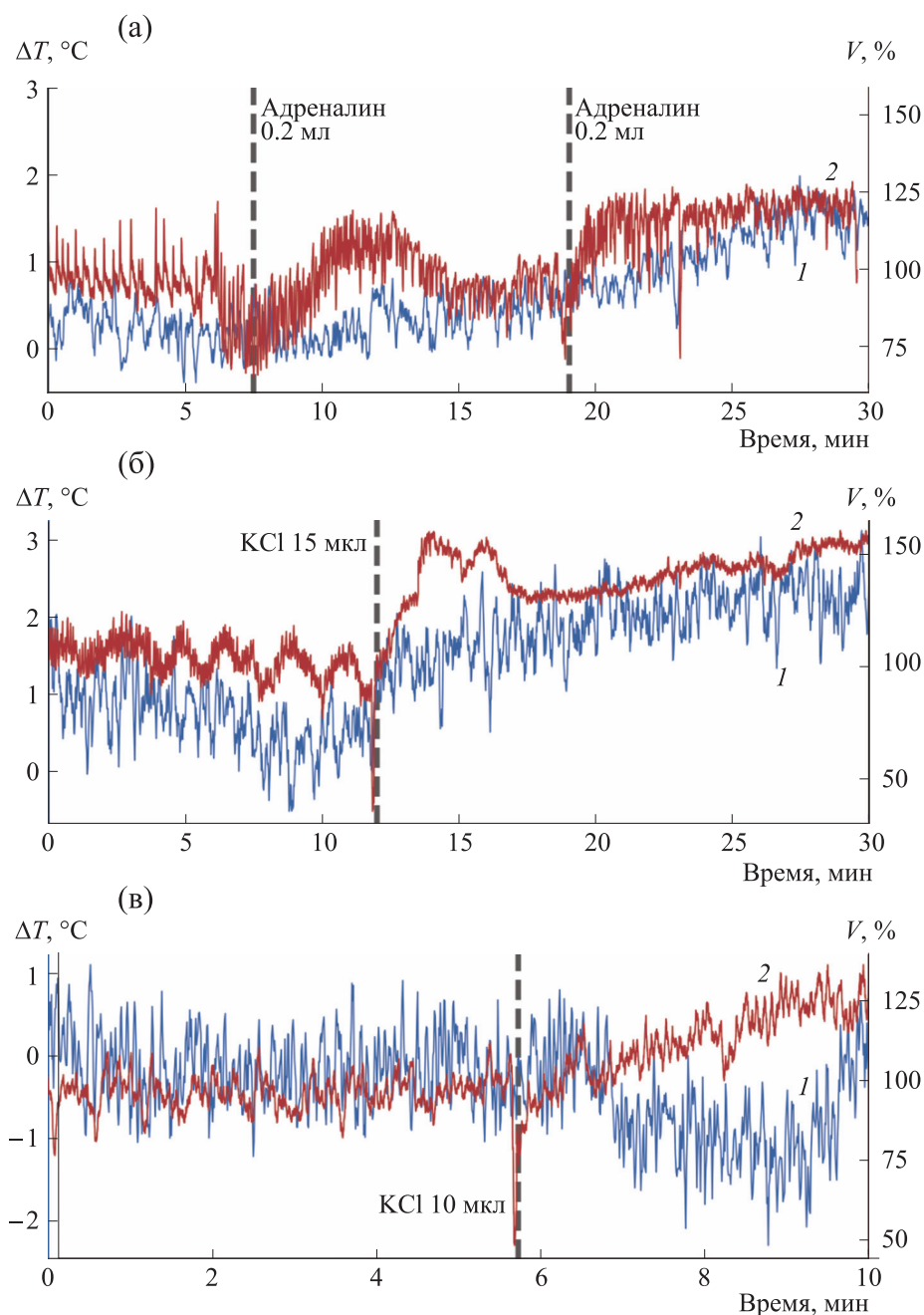


Рис. 2. Изменение локальной температуры и динамики кровотока в мозге при воздействии системного введения адреналина и аппликации раствора KCl: (а) – пример реакции на внутрибрюшинную инъекцию адреналина (0.2 мл/мышь, 1 мг/мл); (б) и (в) – примеры реакции на аппликацию на поверхность мозга раствора KCl (1 М, 10 мкл). Кривая 1 – изменение скорости кровотока, кривая 2 – температурный трек.

у всех экспериментальных животных длилось 9.75 ± 3.13 мин, то повышение температуры было более длительным и индивидуально различалось у животных. Одинаковая продолжительность действия адреналина на кровоток может объясняться тем, что он быстро метаболизируется моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой [29]. Однако на нервную ткань адреналин может влиять не только через усиление кровотока,

что может объяснить его более сложное действие на температуру, зависящую от нейрональной активности. Так, α - и β - адренорецепторы обнаружены на soma или проксимальных дендритах корковых пирамидных клеток и большей доли (>36%) интернейронов, которые колокализуют парвальбумин, соматостатин или NO-синтазу [25]. Также было показано, что адреналин через β -адренергические рецепторы прямо регулирует активность

NMDA рецепторов и, следовательно, глутаматергическую передачу и активность нейронов [30]. Таким образом, данные, полученные в серии с адреналином, указывают на то, что активация нейронов через адренорецепторы, расположенные как на сосудах, так и на самих нервных клетках, сопряжена со сложной температурной динамикой.

Следующая экспериментальная серия моделировала увеличение возбудимости нейронов с помощью повышения концентрации внеклеточного калия. Для этого раствор KCl апплицировали на поверхность коры головного мозга анестезированных мышей, что вызывало распространяющуюся деполяризацию корковых нейронов. Распространяющаяся деполяризация или кортикальная распространяющаяся депрессия — это волны деполяризации нейронов, которые распространяются по коре и имеют сложную временную динамику [31]. В первые минуты регистрируется повышение активности, обусловленное высоким внеклеточным калием и выбросом глутамата, которое сменяется длительным (более 30 мин) периодом резкого снижения спонтанной синаптической активности [32]. Сосудистая сеть является активным участником этого процесса. Имеются данные о том, что сосудистые клетки проводят деполяризационную волну вдоль своих главных осей [33]. Помимо проведения волны, артерии головного мозга реагируют на повышенный уровень калия сужением. Стойкая вазоконстрикция наблюдается в течение часа после начала распространения деполяризации, нейроваскулярная связь при этом нарушается, но механизмы этого явления во многом остаются неясными [34].

В данной работе аппликация раствора KCl вызывала одновременное изменение скорости кровотока и температуры нервной ткани. При этом эффекты были более продолжительными и гетерогенными, чем при инъекции адреналина. Аппликация KCl приводила к продолжительному повышению скорости кровотока у всех экспериментальных животных в среднем на 47% (снижение до базового уровня не наблюдалось в течение 15–20 мин). Этот факт соответствует литературным данным, поскольку во многих исследованиях было показано значительное увеличение церебрального кровотока во время распространения корковой деполяризации в физиологических условиях у людей и многих видов животных [35, 36].

Высокая концентрация внеклеточного калия вызывала разнонаправленные изменения температуры у разных животных: наблюдалось как ее повышение (на 0.70°C), так и снижение (на 0.84°C). Снижение температуры может быть связано с резким снижением спонтанной синаптической активности и меньшим тепловыделением нейронов. Сочетание более низкого тепловыделения, с одной стороны, и более интенсивного теплоотведения в результате усиления кровотока,

с другой стороны, дают в результате общее снижение температуры нервной ткани. Однако в некоторых экспериментах наблюдалось повышение температуры. Известно, что при распространяющейся деполяризации происходит массивный вход Ca^{2+} в клетки [37]. Поскольку Ca^{2+} является классическим разобщителем митохондрий, повышение его уровня в цитозоле нервных клеток может приводить к увеличению тепловыделения митохондриями. В недавних работах было показано, что при разобщении митохондрий выделение тепла может приводить к повышению их температуры до $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$ [38, 39]. Таким образом, полученные нами данные о гетерогенной температурной динамике нервной ткани при действии KCl могут быть связаны с индивидуальными отличиями в гомеостазе экспериментальных животных, с разной удаленностью термометра от места распространения деполяризационной волны в разных экспериментах и другими факторами. Действительно, в литературе есть данные, что распространяющаяся деполяризация не является однородным процессом ни в пространстве, ни во времени. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что вызванная KCl распространяющаяся деполяризация демонстрирует большую вариабельность [33]. Наличие различных временных масштабов внутри системы приводит к числовой нестабильности при попытках математического моделирования этих процессов [31]. Исследования температурной динамики в нервной ткани при распространяющейся деполяризации, впервые проведенные в настоящей работе, могут внести значимый вклад в понимание механизмов данного явления.

Данные, полученные в настоящей работе, указывают на то, что температура нервной ткани имеет более сложную динамику по сравнению с кровотоком, что, по-видимому, связано с прямой или опосредованной активацией как отдельных нейронов, так и нейронных ансамблей. Исследования температурной динамики могут внести значимый вклад в понимание механизмов нейроваскулярного сопряжения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят компанию «Азимут Фотоникс» за предоставленную установку для лазерной спекл-контрастной визуализации.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-14-00129) и в ходе выполнения государственного задания № 075-01025-23-01.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Протокол экспериментов на животных одобрен Комитетом по биоэтике Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kiyatkin E. A. Brain temperature and its role in physiology and pathophysiology: Lessons from 20 years of thermorecording. *Temperature (Austin)*, **6** (4), 271–333 (2019). DOI: 10.1080/23328940.2019.1691896
- Sung D., Risk B. B., Wang K. J., Allen J. W., and Fleischer C. C. Resting-state brain temperature: dynamic fluctuations in brain temperature and the brain-body temperature gradient. *J. Magn. Reson. Imaging*, **57** (4), 1222–1228 (2023). DOI: 10.1002/jmri.28376
- Minamisawa H., Nordstrom C. H., Smith M. L., and Siesjö B. K. The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10** (3), 365–374 (1990). DOI: 10.1038/jcbfm.1990.66
- Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Prog. Brain Res.*, **162**, 3–14 (2007). DOI: 10.1016/S0079-6123(06)62001-3
- Moltz H. Fever: causes and consequences. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **17** (3), 237–369 (1993). DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80009-0
- Siesjö B. K. *Brain energy metabolism* (John Wiley & Sons, New York, 1978).
- Falk D. Brain evolution in Homo: The “radiator” theory. *Behav. Brain Sci.*, **13** (2), 333–344 (1990). DOI: <https://doi.org/10.1017/S0140525X00078973>
- Dehkharghani S. and Qiu D. MR thermometry in cerebrovascular disease: physiologic basis, hemodynamic dependence, and a new frontier in stroke imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, **41** (4), 555–565 (2020). DOI: 10.3174/ajnr.A6455
- Zhu M., Ackerman J. J., and Yablonskiy D. A. Body and brain temperature coupling: the critical role of cerebral blood flow. *J. Comp. Physiol. B*, **179** (6), 701–710 (2009). DOI: 10.1007/s00360-009-0352-6
- Nybo L., Secher N. H., and Nielsen B. Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. *J. Physiol.*, **545** (2), 697–704 (2002). DOI: 10.1113/jphysiol.2002.030023
- Yablonskiy D. A., Ackerman J. J., and Raichle M. E. Coupling between changes in human brain temperature and oxidative metabolism during prolonged visual stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97** (13), 7603–7608 (2000). DOI: 10.1073/pnas.97.13.7603
- McIlvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: A review of the literature. *J. Neurosci. Nurs.*, **36** (1), 23–31 (2004). DOI: 10.1097/01376517-200402000-00004
- Williams L. R. and Leggett R. W. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, **10** (3), 187–217 (1989). DOI: 10.1088/0143-0815/10/3/001
- Baker M. A. and Chapman L. W. Rapid brain cooling in exercising dogs. *Science*, **195** (4280), 781–783 (1977). DOI: 10.1126/science.836587
- Jessen C. Selective brain cooling in mammals and birds. *Jpn. J. Physiol.*, **51** (3), 291–301 (2001). DOI: 10.2170/jjphysiol.51.291
- Drew P. J. Neurovascular coupling: motive unknown. *Trends Neurosci.*, **45** (11), 809–819. (2022). DOI: 10.1016/j.tins.2022.08.004
- Gordon G. R., Choi H. B., Rungta R. L., Ellis-Davies G. C., and MacVicar B. A. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*, **456** (7223), 745–749 (2008). DOI: 10.1038/nature07525
- Paxinos G., Franklin K. B. J., S. D.: Academic Press (2001). Paxinos G. and Franklin K. B. J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd Edition (Acad. Press, San Diego, 2001).
- Winship I. R. Laser speckle contrast imaging to measure changes in cerebral blood flow. *Methods Mol. Biol. (Clifton, NJ)*, **135**, 223–235 (2014). DOI: 10.1007/978-1-4939-0320-7_19
- Romshin A. M., Zeeb V., Martyanov, A. K., Kudryavtsev O. S., Sedov V. S., Ralchenko V. G., Sinogeykin A. G., and Vlasov I. I. A new approach to precise mapping of local temperature fields in submicrometer aqueous volumes. *Sci Rep.*, **11**, 14228 (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-93374-7
- Malkov A., Ivanov A. I., Popova I., Mukhtarov M., Gubkina O., Waseem T., Bregestovski P., and Zilberter Y. Reactive oxygen species initiate a metabolic collapse in hippocampal slices: potential trigger of cortical spreading depression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **34** (9), 1540–1549 (2014). DOI: 10.1038/jcbfm.2014.121.
- Fedotov I. V., Solotenkov M. A., Pochechuev M. S., Ivashkina O. I., Kilin S. Ya., Anokhin K. V., and Zhel'tikov A. M. All-optical brain thermometry in freely moving animals. *ACS Photonics*, **7**, 3353–3360 (2020). DOI: 10.1021/acsp Photonics.0c00706
- Petrini G., Tomagra G., Bernardi E., Moreva E., Traina P., Marcantoni A., Picollo F., Kvaková K., Cígler P., Degiovanni I. P., Carabelli V., and Genovesi M. Nanodiamond–quantum sensors reveal temperature variation associated to hippocampal neurons firing. *Adv. Sci.*, **9** (28), e2202014 (2022). DOI: 10.1002/advs.202202014
- Marín J. and Rivilla F. Nerve endings and pharmacological receptors in cerebral vessels. *Gen. Pharmacol.*, **13** (5), 361–368 (1982). DOI: 10.1016/0306-3623(82)90100-8
- Toussay X., Basu K., Lacoste B., and Hamel E. Locus coeruleus stimulation recruits a broad cortical neuronal network and increases cortical perfusion. *J. Neurosci.*, **33** (8), 3390–3401 (2013). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3346-12.2013X
- Abdul-Rahman A., Dahlgren N., Johansson B. B., and Siesjö B. K. Increase in local cerebral blood flow induced by circulating adrenaline: involvement of blood-brain barrier dysfunction. *Acta Physiol Scand.*, **107** (3), 227–332 (1979). DOI: 10.1111/j.1748-1716.1979.tb06467.x

27. N. Dahlgren, I. Rosen, T. Sakabe, and Siesjö B. K. Cerebral functional, metabolic and circulatory effects of intravenous infusion of adrenaline in the rat. *Brain Res.*, **184** (1), 143–152 (1980). DOI: 10.1016/0006-8993(80)90593-4
28. Sokrab T. E. and Johansson B. B. Regional cerebral blood flow in acute hypertension induced by adrenaline, noradrenaline and phenylephrine in the conscious rat. *Acta Physiol. Scand.*, **137** (1), 101–106 (1989). DOI: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08725.x
29. Borchardt R.T. Catechol o-methyltransferase. *Methods Enzymol.*, **77**, 267–272 (1981). DOI: 10.1016/s0076-6879(81)77036-8
30. Del Franco A. P. and Newman E. A. Astrocyte β -adrenergic receptor activity regulates NMDA receptor signaling of medial prefrontal cortex pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, **44** (2), e0990232023 (2023). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0990-23.2023
31. Reyner-Parra D., Bonet C., Seara T. M., and Huguet G. Traveling waves in a model for cortical spreading depolarization with slow–fast dynamics. *Chaos*, **33** (8), 083154 (2023). DOI: 10.1063/5.0160509
32. Sawant-Pokam P. M., Suryavanshi P., Mendez J. M., Dudek F. E., and Brennan K. C. Mechanisms of neuronal silencing after cortical spreading depression. *Cereb. Cortex.*, **27** (2), 1311–1325 (2017). DOI: 10.1093/cercor/bhv328P
33. Kaufmann D., Theriot J. J., Zyuzin J., Service C. A., Chang J. C., Tang Y. T., Bogdanov V. B., Multon S., Schoenen J., Ju Y. S., and Brennan K.C. Heterogeneous incidence and propagation of spreading depolarizations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **37** (5), 1748–1762 (2017). DOI: 10.1177/0271678X166659496D
34. Xu S., Chang J. C., Chow C. C., Brennan K. C., and Huang H. A mathematical model for persistent post-CSD vasoconstriction. *PLoS Comput. Biol.*, **16** (7), e1007996 (2020). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007996
35. Busija D. W., Bari F., Domoki F., Horiguchi T., and Shimizu K. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression. *Prog. Neurobiol.*, **86** (4), 379–395 (2008). DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.008D
36. Hsieh B. Y., Kao Y.-C., Zhou J. N., Lin Yi.-P., Mei Yu.-Y., Chu S.-Yu., and Wu D.-Ch. Vascular responses of penetrating vessels during cortical spreading depolarization with ultrasound dynamic ultrafast Doppler imaging. *Front. Neurosci.*, **16**, 1015843 (2022). DOI: 10.3389/fnins.2022.1015843
37. Wang Y., Wang Y., Yue G., and Zhao Y. Energy metabolism disturbance in migraine: From a mitochondrial point of view. *Front. Physiol.*, **14**, 1133528 (2023). DOI: 10.3389/fphys.2023.1133528Y
38. Chrétien D., Bénéit P., Ha H. H., Keipert S., El-Khoury R., Chang Y. T., Jastroch M., Jacobs H. T., Rustin P., and Rak M. Mitochondria are physiologically maintained at close to 50°C. *PLoS Biol.* **16** (1), e2003992 (2018). DOI: 10.1371/journal.pbio.2003992D
39. Romshin A. M., Osypov A. A., Popova I. Y., Zeeb V. E., Sinogeykin A. G., and Vlasov I. I. Heat release by isolated mouse brain mitochondria detected with diamond thermometer. *Nanomaterials (Basel)*, **13** (1), 98 (2023). DOI: 10.3390/nano13010098

Relationship between Temperature in the Deep Layers of the Somatosensory Cortex and Blood Flow Velocity in the Brain of Anesthetized Mice

A.M. Romshin*, A.A. Osypov**, ***, V.K. Krohaleva*, **, S.G. Zhuravlev*, O.N. Egorova*, I.I. Vlasov*, and I.Yu. Popova*, **

*Prokhorov Institute of General Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38, Moscow, 119991 Russia

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

***Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia

Despite the obvious importance of temperature in brain function, this parameter still remains insufficiently studied. Temperature is determined by the balance between the release of heat during metabolism and its removal by the bloodstream, which is regulated by neurovascular coupling. In this study, laser speckle contrast imaging and microdiamond thermometry were used for the first time to carry out a long-term simultaneous recording of blood flow velocity and temperature in the brain of anesthetized animals in vivo. To analyze the relationship between temperature and blood flow, two approaches were employed: the use of intraperitoneal adrenaline injection to increase blood flow rate and the application of KCl solution to the surface of the brain to enhance neuronal activity. The data obtained indicate that the temperature of nervous tissue has more complex dynamics when compared to that of blood flow; it is apparently due to the direct or indirect activation of individual neurons and neuronal ensembles. Studies that investigate temperature dynamics can make a significant contribution to the understanding of the mechanisms of neurovascular coupling.

Keywords: brain, temperature, blood flow, dynamics, adrenaline, spreading depolarization