

УДК 612.592; 616-001.18  
DOI: 10.56871/3370.2022.48.85.008

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИБЕРНАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Алексей Евгеньевич Ким<sup>1</sup>, Вячеслав Павлович Ганапольский<sup>1</sup>, Константин Петрович Головко<sup>1</sup>, Евгений Борисович Шустов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова. 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

**Контактная информация:** Алексей Евгеньевич Ким — старший научный сотрудник. E-mail: alexpann@mail.ru

Поступила: 04.05.2022

Одобрена: 17.06.2022

Принята к печати: 19.08.2022

**Резюме.** В статье представлен анализ направлений повышения жизнеспособности тканей в условиях критической гипоксии, связанных со снижением потребности клеток в кислороде. Реализация этих направлений гипобиоза сопряжена либо со снижением температуры органов и тканей, либо с индукцией механизмов торможения метаболизма и энергетического обмена, усиливающих эффекты управляемой гипотермии. Представлены основные биологические и патофизиологические закономерности, характеризующие состояния тканевой гипотермии различной степени выраженности. Приведены основные научные и технические решения, направленные на формирование у людей состояния управляемой гипотермии (искусственной гибернации) при критических состояниях, включая способы и устройства охлаждения организма, составы и перспективные направления развития фармакологической группы перфузирующих гипотермических растворов, средств индукции гибернации, устройств и способов криоконсервации органов и тканей для трансплантологии.

**Ключевые слова:** гипобиоз; терапевтическая гибернация; криостаз; критические состояния; трансплантация органов; управляемая гипотермия; шок.

## MAIN DIRECTIONS FOR THE APPLICATION OF THERAPEUTIC HYBERNATION IN CLINICAL AND MILITARY MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

© Alexey E. Kim<sup>1</sup>, Vyacheslav P. Ganapolsky<sup>1</sup>, Konstantin P. Golovko<sup>1</sup>, Evgeny B. Shustov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

<sup>2</sup> Scientific and Clinical Center of Toxicology. acad. S.N. Golikov. 192019, Saint-Petersburg, st. Bekhtereva, 1

**Contact information:** Aleksey E. Kim — Senior Researcher. E-mail: alexpann@mail.ru

Received: 04.05.2022

Revised: 17.06.2022

Accepted: 19.08.2022

**Abstract.** The article presents an analysis of ways to increase the viability of tissues under conditions of critical hypoxia, associated with a decrease in the oxygen demand of cells. The implementation of these directions of hypobiosis is associated either with a decrease in the temperature of organs and tissues, or with the induction of mechanisms of inhibition of metabolism and energy metabolism, which enhance the effects of controlled hypothermia. The main biological and pathophysiological patterns that characterize the state of tissue hypothermia of varying severity are presented. The main scientific and technical solutions aimed at creating a state of controlled hypothermia (artificial hibernation) in people under critical conditions are given, including methods and devices for cooling the body, compositions and promising directions for the development of a pharmacological group of perfusing hypothermic solutions, means of hibernation induction, devices and methods for cryopreservation of organs and tissues for transplantation.

**Key words:** hypobiosis; therapeutic hibernation; cryostasis; critical conditions; organ transplantation; controlled hypothermia; shock.

**Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Financing**

The study was not sponsored.

**Conflict of interests**

The authors of this article report no conflicts of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Интерес к технологиям искусственной гибернации человека, обеспечивающим на длительное время обратимое состояние гипобиоза, в первую очередь связан с перспективами осуществления длительных космических полетов<sup>1</sup> [19, 24, 41, 42]. В 60-х годах прошлого века генеральный конструктор космической техники и руководитель советской космической программы С.П. Королёв начал активно разрабатывать проект пилотируемого полета на Марс. Именно ему принадлежит идея о том, чтобы экипаж корабля при длительном космическом перелете находился в искусственно созданном сподобном состоянии, которое академик В.В. Парин в свое время обозначил термином «искусственный гипобиоз» [7]. В англоязычной научной литературе этому понятию полностью соответствует термин «искусственная гибернация» (artificial hibernation). Данный термин вошел в словари медицинской литературы, в которых он имеет строгое значение — искусственная спячка, состояние пониженного метаболизма, расслабления мышц, полусон, напоминающий наркоз, который производится путем контролируемого торможения симпатической нервной системы и вызывает ослабление гомеостатических реакций организма. По расчетам NASA, погружение космонавтов в спячку позволит уменьшить полезную нагрузку по кислороду, продуктам питания и воде, объем шаттла в 6 раз, а вес — на 52–68%, а также может защитить организм астронавтов от негативного влияния гипогравитации и космической радиации [20, 43]. Но при этом существенно возрастает потребность в совершенных автономных системах контроля за состоянием здоровья астронавтов, контролируемых специализированным искусственным интеллектом, создание которого необходимо ускорить [23].

В клинической медицине интерес к управляемой гипотермии связан с медициной критических состояний (шоковые состояния, выраженная кровопотеря, острые нарушения мозгового или коронарного кровообращения, острая сердечная недостаточность, тяжелые формы течения черепно-мозговых

травм и нейроинфекций и другие состояния, требующие неотложных мероприятий для сохранения жизни больного) [22].

В медицине катастроф управляемая гипотермия может представлять интерес для снижения чувствительности организма к действию радиационных и химических факторов в очаге стихийных бедствий и техногенных катастроф, а также на этапах эвакуации пострадавших в критическом состоянии [8].

Задача сохранения жизни и восстановления здоровья военнослужащих, получивших ранения и травмы в условиях выполнения боевых задач является ключевой для военной медицины. По мнению многих специалистов, возможности снижения летальности у тяжелораненых на госпитальном этапе практически исчерпаны. В качестве резерва улучшения исходов лечения все чаще рассматривается группа «потенциально спасаемых» — тех раненых, у которых отсутствуют несовместимые с жизнью повреждения, и в случае своевременного и правильного оказания помощи они могли бы быть доставлены в лечебные военно-медицинские организации и получить шанс выжить [9]. Во многих случаях необходимая для этого специализированная медицинская помощь может быть оказана только в специализированных военно-медицинских организациях, удаленных от поля боя, что требует наличия соответствующих медицинских технологий и технических средств доставки таких раненых до места оказания специализированной медицинской помощи. Лимитирующим фактором при этом является возможность длительного поддержания жизнеспособности тканей в условиях остановленного (или резко сниженного) кровообращения.

Самостоятельным направлением применения управляемой гипотермии является трансплантология, в рамках которой гибернация может использоваться для увеличения продолжительности сохранения жизнеспособности биологического материала (органов) для трансплантации.

Анализ публикационной активности материалов исследований по проблеме использования гипотермии в медицинских целях свидетельствует о ее существенной активизации в последние годы. Самостоятельный поиск информации в научных источниках зачастую бывает затруднен. В связи с чем **целью** настоящего обзора является систематический анализ и структурирование разрозненной информации по проблеме управляемой гипотермии и гипербаии, позволяющий дать развернутую характеристику современного состояния и перспектив развития уровня научно-технических решений в этой области.

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ГИПОТЕРМИИ**

Основной причиной гибели клеток организма при воздействии на него экстремальных факторов, приводящих к развитию критических для жизнедеятельности нарушений, является тканевая гипоксия (аноксия), характеризующая выраженное несоответствие возможности систем генерации ан-

<sup>1</sup> Герасимов Е.М. Способ реализации межпланетных сообщений и технические устройства для его реализации: Патент РФ № 2737751. 2019.



гиотензин-превращающего фермента (АТФ) текущим потребностям организма. Устранение такого несоответствия возможно по двум направлениям: повышением эффективности системы генерации АТФ в условиях критических нарушений жизнедеятельности и снижением энергетических и метаболических потребностей клеток и организма в целом.

Физиологической основой для снижения энергетических и метаболических потребностей для млекопитающих (и человека в частности) является феномен взаимосвязи энергозатрат организма с его температурой. В зависимости от уровня снижения температуры и вида организма возникают разные состояния — гипотермия (охлаждение, переохлаждение), холодовой гипобиоз (природная зимняя спячка, искусственная гибернация), замерзание (криостаз).

В биологии хорошо известна способность некоторых полярных рыб (например, северной трески, зимней камбалы, антарктической бельдюги, некоторых видов бычков), насекомых (еловая листовёртка, аляскинский жук *Upis ceramoides*), членистоногих (канадская снежная блоха) восстанавливать свою жизнедеятельность после замерзания и последующего оттаивания при длительном воздействии температур ниже нуля градусов; возможность восстанавливать свою жизнедеятельность имеют многие многолетние растения. Такие живые организмы могут вырабатывать антифризные гликопротеины, способные подавлять рост и изменение кристаллической структуры льда в тканях, предупреждая повреждение ими клеток, а также стабилизируя клеточные и субклеточные мембраны от фазового перехода липидов из текучего состояния в вязкое и твердое [26, 30]. Свойствами антифризов обладают некоторые полимеры сахаров (ксиломаннаны, трегаллоза)<sup>1</sup> [53].

В настоящее время механизм повреждения от замораживания живых биологических тканей представляется следующим образом [40, 44]. Давление паров льда ниже давления паров растворенной воды в окружающих клетках, и, по мере отвода тепла, при температуре замерзания растворов кристаллы льда прорастают между клетками, извлекая из них воду. По мере роста кристаллов объем клеток уменьшается, и клетки сдавливаются между кристаллами льда. Кроме того, когда клетки сжимаются, растворенные вещества внутри клеток концентрируются в оставшейся воде, увеличивая внутриклеточную ионную силу и препятствуя организации белков и других организованных межклеточных структур. В итоге этого процесса концентрация растворенного вещества внутри клеток достигает точки фазового перехода и клеточное содержимое замерзает. Конечным состоянием замороженных тканей является чистый лед в бывших внеклеточных пространствах, а внутри клеточных мембран — смесь концентрированных клеточных компонентов во льду и связанной воде.

Препятствовать процессу кристаллизации льда при замерзании могут клатратобразующие кристаллогидраты, стабилизирующие водородные связи между структурами кристаллической решетки замерзающей воды. Большинство газов с низким молекулярным весом (включая CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>S, Ar, Kr и Xe) образуют гидраты при некоторых соотношениях давления и температуры [29].

Организм человека не способен продуцировать антифризные белки и полисахариды, но насыщение организма инертными газами и экзогенное введение антифризных соединений при проведении подготовки к процедуре криостаза технически может быть выполнено.

Известен механизм выживания некоторых животных, впадающих в зимнюю спячку (природную гибернацию) или в специфическое состояние холодового гипобиоза при резком снижении температуры тела (для животных, не впадающих в спячку). Выделяют три основных типа замедления или прекращения зимой активности теплокровных организмов, только последний из которых можно квалифицировать как собственно спячку [45]:

• Оцепенение — это физиологическое состояние, которое прекращается, как только воздух нагревается, то есть при повышении наружной температуры животное корректирует свою внутреннюю температуру, слегка понижая ее, чтобы не тратить энергию на согревание. Оцепенение заканчивается возбуждением, когда скорость метаболизма снова спонтанно возвращается к нормальному уровню, а температура тела восстанавливается за счет всплеска выработки тепла. В последние годы были раскрыты некоторые клеточные механизмы, способствующие гипометаболизму при оцепенении. Установлено, что транскрипция, трансляция, а также синтез белка в значительной степени подавляются, пролиферация клеток в сильно пролиферирующих эпителиях, таких как кишечник, приостанавливается. Производство АТФ из глюкозы снижается, и липиды служат основным субстратом для оставшихся энергетических потребностей. Все эти изменения быстро возвращаются к нормальному метаболизму во время возбуждения [35].

• Зимняя сонливость (или перезимовка) хищников, таких как медведи и барсуки, перемежающаяся с многочисленными пробуждениями и сопровождающаяся умеренным охлаждением, не приводит к прерыванию всей физиологической активности, жизненно важные органы сохраняют нормальную температуру, чтобы среагировать в случае опасности.

• Спячка — состояние, характеризующееся вялостью и резким понижением температуры животного. Температура тела всегда положительная, но она может приближаться к 0 °С. Животные, которые впадают в спячку, например, сони, сурки и некоторые летучие мыши, могут впасть в это состояние в любое время, как только температура окружающего воздуха опускается ниже 6 °С в течение 48 часов. Температура тела животного начинает резко падать до тех пор, пока температура ядра тела не приблизится к 1–2 °С. Терморегуляция не прекращается, и снова

<sup>1</sup> Maynard H.D. et al. Stabilization of Biomolecules Using Sugar Polymer: pat. 20190125885 USA. 2018. Vol. 2. P. 88.

начинается термогенез, чтобы поддерживать внутреннюю температуру животного на приемлемом уровне.

Снижение внутренней температуры приводит к корректровке различных функций. Обмен веществ снижается на 98%. Наблюдается уменьшение потребления кислорода, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений (от 350 до 3 ударов в минуту для сусликов), скорости и объема кровотока, секреции гормонов роста, щитовидной железы [49]. Нервная система обладает реакционной способностью, однако только те области мозга, которые играют роль в функциях вегетативной нервной системы, остаются действительно активными, остальные области не проявляют спонтанной корковой активности. Но животное реагирует на шум, прикосновения и т.д. Ниже температуры тела 25 °С электроэнцефалограмма плоская [18]. Снижение скорости кровообращения требует снижения его свертываемости, чтобы избежать риска образования сгустка. Это достигается за счет снижения уровня тромбоцитов и факторов свертывания крови.

В печени для перехода в состояние холодовой спячки вырабатываются особые белки, образующие комплекс белков гибернации. Этот комплекс состоит из белков HP20, HP22, HP27 и HP55. Важной их особенностью является способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в ликворе, что позволяет рассматривать эти белки с позиций синхронизации нервной и метаболической регуляции процессов подготовки к естественной гибернации [39]. Белки гибернации контролируют процессы присоединения фосфорильных групп к натриевым и калиевым насосам, тем самым предотвращая обмен этими ионами между внутриклеточными и внеклеточными компартментами. Кроме того, к рибосомам присоединяются фосфорильные группы, что блокирует биосинтез белка. Усиливается посттрансляционная модификация белков, обеспечивающая низкочастотные по энергетическим характеристикам процессы сворачивания и восстановления структуры белков с участием особых белковшаперонов, функцию которых частично выполняют роль белки гибернации, частично — взаимодействующие с ними белки теплового шока [32]. Происходит переключение энергетических механизмов с окисления молекул глюкозы на липиды, которые становятся основным источником энергии во время гибернации. Ключевым элементом, участвующим в выборе этого субстрата окисления, является изофермент киназы пируватдегидрогеназы 4 (PDK4). PDK4 ингибирует пируватдегидрогеназу и, таким образом, минимизирует окисление углеводов, предотвращая поступление продуктов гликолиза в цикл трикарбоновых кислот. Во время гибернации уровни мРНК PDK4 увеличиваются в 5 раз в скелетных мышцах и в 15 раз в белой жировой клетчатке по сравнению с летними уровнями активности животных [17].

Важную роль в регуляции процессов гипометаболизма при управляемой гипотермии играет нервная система. Центральные структуры регуляции оцепенения включают гиппокамп, гипоталамус и ядра вегетативной нервной системы. Установлена значимая роль A1-аденозиновых рецепторов,

мю-опиатных рецепторов, ГАМК-А рецепторов, глутамата и тиреотропин-релизинг гормона в регуляции связанных с гипотермией гипометаболических состояний [21, 28, 52]. Использование этих механизмов регуляции для индукции гипометаболических состояний и управляемой гипотермии путем введения соответствующих фармакологических средств может быть ценным инструментом для лечения травм и других угрожающих жизни состояний у людей [16].

Показано, что диета, обогащенная ненасыщенными жирными кислотами, увеличивала длительность спячки и уменьшала температуру тела при оцепенении, и, напротив, обогащение диеты насыщенными жирными кислотами приводило к сокращению длительности спячки. Происходит также сдвиг критической точки регуляции температуры в сторону уменьшения температуры у животных с преобладанием в рационе ненасыщенных жирных кислот. Показано увеличение количества ненасыщенных жирных кислот в жировой ткани и фосфолипидах митохондрий и корреляция параметров спячки с их содержанием. Насыщение организма холестерином также приводит к улучшению показателей холодовой спячки животных в виде уменьшения минимальной температуры тела, большему снижению потребления кислорода [5].

В основе создания искусственных состояний, аналогичных естественной спячке, лежат выключение биоэнергетики сукцинатного типа тканевого дыхания и перевод жизнедеятельности теплокровного (гомойотермного) организма на режим биоэнергетики холоднокровных животных (т.е. на биоэнергетику гликолиза и цикла Кребса) [12, 50]. Такая перестройка возникает на ранних этапах гипотермии, она связана с термодинамическим снижением активности митохондриальных ферментов электрон-транспортной цепи [25, 48] и сопровождается снижением метаболизма (на 50% от нормы) при субнормальной температуре тела без существенных нарушений высшей нервной деятельности [11]. Возникающее при этом свойство пойкилотермии у теплокровных организмов обратимо и абсолютно безопасно, что позволяет перевести жизнедеятельность на любой заданный температурный режим вплоть до уровней, близких к 0 °С (в условиях гипоксическо-гиперкапнической газовой среды на фоне гипотермии), со снижением уровня метаболизма до 90–95%.

В настоящее время выделяют три уровня гибернации — начальная, глубокая и сверхглубокая [8]. Начальная гибернация осуществляется путем введения инъекций, пребыванием при температуре среды 17–24 °С, не требует применения охлаждающих термокамер, характеризуется субнормальной температурой тела (отличается от температуры среды на 2–3°), снижением интенсивности метаболизма на 30–50% от нормального уровня, возможная длительность состояния — 2–3 суток. Полностью сохраняется высшая нервная деятельность, но отключаются энергетически наиболее затратные функции мозга — все виды эмоций и эмоциональных стрессов. Для полной нормализации жизнедеятельности не требуется применения специальных мероприятий.

Глубокая гибернация осуществляется путем введения способствующих развитию гипотермии индуцирующих инъекций, пребыванием при температуре среды 9–17 °С, требует применения холодových камер, характеризуется постепенным снижением температуры тела от субнормальной до состояния холодого наркоза, снижением интенсивности метаболизма на 50–70% от нормального уровня, возможная длительность состояния — 3–7 суток. Полностью исчезают все виды высшей нервной деятельности и произвольная двигательная активность животных, кроме «сторожевых реакций». Для полной нормализации жизнедеятельности требуется дополнительный обогрев.

Сверхглубокая гибернация осуществляется путем введения индуцирующих инъекций, пребыванием при температуре среды 2–9 °С, требует применения холодových камер с регулируемой газовой смесью, характеризуется снижением температуры тела от уровня исчезновения произвольных движений до границы сохранения самостоятельного дыхания и кровообращения, снижением интенсивности метаболизма на 90–95% от нормального уровня, возможная длительность состояния — 10–28 суток. Необходимы меры антиоксидантной защиты. После полной нормализации жизнедеятельности при выходе из гибернации наиболее сложные виды высшей нервной деятельности восстанавливаются на 5–6-е сутки. При восстановлении жизнедеятельности полностью исключается обогрев, температура среды не должна превышать 20 °С, ее повышение — градиентное.

## МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Терапевтический потенциал гипотермии был признан еще в IV веке до нашей эры, когда Гиппократ описал применение гипотермии при лечении столбняка и рекомендовал обкладывать раненых солдат снегом и льдом [46]. Во время наполеоновских походов в Россию медики отмечали, что даже при «кажущейся смерти, вызванной чрезмерным холодом ... оживление [было] запущено после того, как оно было приостановлено на несколько часов» [34]. К середине 1950-х годов некоторые кардиохирурги стали применять гипотермию при операциях на открытом сердце с целью «исключить сердце из кровообращения без остановки». В 1963 г. Christiaan Barnard и Velva Schrire успешно скомбинировали искусственное кровообращение и глубокую гипотермическую остановку сердца при операциях на дуге аорты, еще больше улучшив послеоперационные результаты.

Глубокая гипотермическая остановка кровообращения в сочетании с искусственным кровообращением используется сегодня для открытых операций на головном мозге, сердце, дуге аорты и магистральных сосудах [14]. При этом пациентов охлаждают до глубокого уровня (14–20 °С) с 30–40-минутным периодом полной остановки кровообращения для достижения статического бескровного поля во время операции на этих центральных структурах. Использование гипотермии

для вторичной профилактики травм или «реанимационной гипотермии» применялось при различных медицинских патологиях. Рандомизированные контролируемые исследования по целевому управлению температурой при умеренных уровнях (32–36 °С) в течение 24–48 часов продемонстрировали улучшение выживаемости и неврологических исходов у взрослых после внебольничной остановки сердца [15, 36, 51]. Умеренная гипотермия (33,5 °С) в течение 72 часов также считается стандартом лечения доношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [37, 47].

Терапевтическую гипотермию, применяемую при искусственной гибернации, осуществляют двумя методами: инвазивным, при котором специальный теплообменный катетер вводят в полую нижнюю вену пациента через бедренную вену, или неинвазивным, когда используют охлаждаемое водой одеяло или жилет на торс и находящиеся в непосредственном контакте с кожей пациента аппликаторы на ноги. В настоящее время в основном используются автономные катетерные системы с механизмом обратной связи, позволяющие строго соблюдать фиксированные эффективные и безопасные протоколы проведения процедуры, адаптированные к конкретному виду патологии<sup>1</sup>. Существуют также технологии и устройства для проведения управляемой терапевтической гипотермии путем введения и перфузии гипотермических растворов в анатомические полости (в частности, брюшную)<sup>2</sup>.

Активно развиваются исследования, в ходе которых применяются различные перфузирующие хладагентные растворы. Известны перфузирующие растворы на основе физиологического буфера с дополнительным включением средств расширения сосудов, трофических факторов, средств восстановления окислительного метаболизма. В качестве примера таких дополнительно вводимых лекарственных средств с сосудорасширяющим и эндотелиопротекторным действием можно привести аденозин и его производные (например, циклогексиладенозин), блокаторы медленных кальциевых каналов верапамил или нифедипин, а также соли магния. Для поддержания окислительного метаболизма в условиях гипотермии и на этапе постгипотермического восстановления могут использоваться полиионные растворы, содержащие дополнительно глюкозу, пируват, соли янтарной, фумаровой или яблочной кислоты, витамины и кофакторы (накотиамид, рибофлавин, кокарбоксилаза, уридинтрифосфат), фруктозофосфаты. В частности, в качестве подобных перфузионных растворов могут использоваться цитофлавин и стерофундин [2, 6, 33].

Более щадящие технологии гипотермии достигаются путем охлаждения с применением наркоза, релаксантов или каких-либо других седативных средств, блокирующих реакцию дрожи. Могут применяться фармацевтические препараты

<sup>1</sup> Pile-Spellman J., Lin E. Systems and methods for intravascular cooling: pat. US9463113 USA. 2012.

<sup>2</sup> Hall G.W., Seidman D.P. Method and apparatus for introducing hypothermia therapy: pat. US20140031631 USA. 2013.

гипотензивной адренолитической группы, холиноблокаторы, биогенные амины, антигипоксанты, антиоксиданты, водо- и жирорастворимые витамины и т.д., которые входят в состав внутренней среды организма в нормальном состоянии. В качестве фармакологического индуктора состояния гипотермии некоторыми исследователями рассматриваются аденозина монофосфат и его аналоги, вызывающие гипометаболические состояния [31].

Методика проведения искусственной гибернации включает применение фармакологических средств в виде литических коктейлей. Основной литический коктейль, известный как смесь М1, включает: аминазин — 50 мг (2 мл 2,5% р-ра), дипразин — 50 мг (2 мл 2,5% р-ра), промедол — 40 мг (2 мл 2% р-ра). Эту смесь вводят внутривенно небольшими (0,5–1 мл) дробными дозами. В последующем переходят к введению коктейля № 1, содержащего в суточной дозе: аминазин — 50–150 мг (2–6 мл 2,5% р-ра), дипразин — 50–150 мг (2–6 мл 2,5% р-ра), промедол — 40–80 мг (2–4 мл 2% р-ра), перфузионную жидкость — 1000 мл. Состав перфузионной жидкости по мере совершенствования метода менялся (физиологический р-р, гидролизат белка с глюкозой или фруктозой, рутином). А. Лабори (1970) рекомендует смесь: глюкоза — 5 г, фруктоза — 5 г, хлористый калий — 0,12 г, хлористый кальций — 0,04 г, хлористый магний — 0,08 г, дистиллированная вода — 100 мл. К смеси добавляют инсулин из расчета 1 ед. на 4 г глюкозы. При отсутствии фруктозы в этой смеси вполне можно использовать 10 г глюкозы. Суточная доза смеси составляет примерно 2500 мл.

Достаточно активно разрабатываются различные фармакологические способы снижения интенсивности метаболизма и энергетических процессов, нефосфорилирующего термического окисления. С этой целью применяются литические составы, содержащие активаторы калиевых каналов, препараты аденозина, лидокаин как противоаритмическое средство, соли магния, цитратный буфер, бета-гидроксипутират как противовоспалительный агент<sup>1</sup>.

Применение производных аденозина в составах гипотермических перфузионных растворов известно уже достаточно давно, выявлен ряд нежелательных побочных эффектов таких растворов, связанных с избыточной дозозависимой активацией А1-аденозиновых рецепторов в сердце и сосудах, что привело некоторых исследователей к идее совместного использования проникающего через гематоэнцефалический барьер агониста А1-аденозинового рецептора циклогексил-аденозина с малыми дозами сульфопениладенозина, антагониста этого рецептора преимущественно периферического действия<sup>2</sup>. Индукция сонного торможения и снижения интенсивности метаболизма может быть вызвана мелатонином и

его приемлемыми фармацевтическими солями в сочетании с бета-гидроксипутиратом<sup>3,4</sup>.

Одной из тенденций развития перфузионных растворов для гипотермии является разработка двухфазных хладагентов<sup>5</sup>. В составе такого перфузионного раствора используется в виде твердой фазы хладагент, выпускаемый из камеры-холодильника под давлением при температуре ниже точки замерзания, а жидкой фазой является тот же хладагент при температуре охлаждения ниже точки замерзания при атмосферном давлении первой жидкости. Образующаяся при этом микросуспензия переохлажденного хладагента обеспечивает индукцию гипотермии как системно, так и локально в отдельных участках тела. В состав такого хладагента может входить физиологически совместимый буфер, некоторые соли, сахара, биомолекулы, поверхностно-активные вещества.

Исследованиями специалистов ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. Бурназяна ФМБА России» совместно с сотрудниками ГНЦ «Институт медико-биологических проблем РАН» были разработаны современные комплексы инфузионных средств, предназначенных для проведения начального уровня гибернации пострадавших в очагах стихийных бедствий и катастроф [8]:

- «ПЭП-1» — пакет экстренной помощи форсированного действия. Применяется при катастрофах: автодорожных, железнодорожных, авиационных, на морском и речном флоте; при утечке отравляющих веществ и бактериологического материала; при землетрясениях и пожарах. В состав пакета входят: стресс-протектор (диметиламинобензойный эфир метилпрезерпата); адренолитическая смесь (3/4 бретилия тозилата + 1/4 лозартана) и гипостабилизатор (5-гидрокситриптамин).
- «ПЭП-2» — пакет экстренной помощи пролонгированного действия. Применяется при возникновении предельных концентраций ядовитых веществ в окружающей среде, эпидемиях, взрывах с радиоактивными и химическими выбросами. В состав пакета входят: адренолитическая смесь (5/6 серпазила + 1/6 физиотенза); гипостабилизатор (5-гидрокситриптамин) и антиоксиданты (ацетат токоферола, цианокобаламин).

В 2018 г. завершился совместный проект Фонда перспективных исследований и Института биофизики клетки РАН «Технологии искусственного гипобиоза». Целью исследований было создать препарат, который погружал бы человека в искусственную спячку [10]. Была разработана фармацевтическая композиция, включающая также инертный газ ксенон. Препарат тестировали на кроликах и крысах, у которых после укола на 7°

<sup>1</sup> Roth M.B. et al. Methods, compositions and articles of manufacture for enhancing survivability of cells, tissues, organs, and organisms: pat. US20160361356 USA. 2016.

<sup>2</sup> Drew K. et al. Methods and compositions for the treatment of ischemic injury to tissue using therapeutic hypothermia: pat. US20150238513 USA. 2014.

<sup>3</sup> Andrews M.T., Drewes L.R., Beilman G. Ischemia/reperfusion protection compositions and methods of using: pat. US20140235690 USA. 2014.

<sup>4</sup> Beilman G. et al. Resuscitation composition and methods of making and using: pat. US20180104218 USA. 2017.

<sup>5</sup> Lampe J.W., Becker L.B., Bull D. System and method for producing and determining cooling capacity of two-phase coolants: pat. US20100308257 USA. 2008.

понижалась температура и на 70% замедлялся метаболизм. Через 10–15 часов животные возвращались к нормальному состоянию.

В результате проведения большого числа экспериментов по формированию гибернационных состояний при различных температурных режимах разной продолжительности и степени глубины было установлено свойство сверхрезистентности организма млекопитающих к экстремальным факторам внешней среды: глубокому переохлаждению (до температур, близких к 0 °С), абсолютно смертельным дозам радиации, состоянию тяжелого необратимого шока при кровопотере, гипобарическим условиям дефицита кислорода (до 20 км), смертельным по величине перегрузкам (до 80 g), иммунотоксическим поражениям [10].

Температура тела, после которой возможно самостоятельное возвращение к жизни при согревании, для большинства млекопитающих находится в пределах 15–23°. При охлаждении животных помещают в закрытый сосуд и охлаждают при температуре 4° в условиях нарастающей гипоксии и гиперкапнии, моделируя условия норы зимоспящих. Температура тела крысы за 3,5–4 ч снижается до 14–23° (дальнейшее снижение температуры тела ведет к гибели). После извлечения из камеры животное некоторое время находится в состоянии гипобиоза, затем самостоятельно возвращается к нормотермии и далее не обнаруживает отклонений от нормы.

Одним из самостоятельных направлений в исследованиях, посвященных глубокой гипотермии у человека, является изучение механизмов и технологий реанимации переохлажденного организма и постгипоксической реабилитации. В частности, изучались особенности восстановления спонтанного дыхания и работы сердца в условиях глубокой гибернации животных [1].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПОТЕРМИИ

Краткосрочную искусственную гипотермию (снижение температуры) уже сейчас применяют в медицине, например, во время реанимации при остановке сердца, в качестве защитной стратегии в хирургии, неврологии, кардиологии, травмах и интенсивной терапии [27]. Для этого через катетер в вену вводят охлаждающий раствор, который циркулирует в организме и замедляет метаболизм. Это позволяет отложить наступление необратимых повреждений мозга, вызванных нехваткой кислорода. Защитные эффекты от легкой до умеренной гипотермии (снижение температуры ядра тела до 32–35 °С) объясняются, среди прочего, более низкой скоростью образования активных радикалов и развития митохондриального повреждения, снижением дисфункции ионного насоса и утечки компонентов клеточных мембран. Большинство этих факторов напрямую связано со скоростью, с которой протекают химические реакции, при этом цитопротекция обеспечивается гипотермией-опосредованным снижением потребности в кислороде и энергопотреблении.

В условиях реперфузии ключевым становится профилактика генерации активных форм кислорода, вызывающих лабильзацию клеточных и субклеточных мембран и индукцию апоптоза [13, 38]. Для этого могут использоваться инфузионные растворы, содержащие антигипоксанты и антиоксиданты, кардиопротекторные микро-РНК. Так, в исследованиях Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова установлено, что микро-РНК-223-5p при добавлении в кардиоплегический раствор обеспечивает значимое улучшение ревазуляризации и сократительной способности миокарда, уменьшение его повреждения, блокирует механизмы некроптоза донорского сердца в процессе хранения и транспортировки [3, 4].

К настоящему времени хорошо известны медицинские технологии «гипотермического наркоза», защиты тканей мозга и миокарда при введении в кровоток охлаждающих растворов или локального охлаждения соответствующих органов. Разработан способ применения терапевтической гипотермии для лечения острой сердечной недостаточности<sup>1</sup>. Гипотермические технологии активно применяются в сердечно-легочной реанимации<sup>2</sup>, в том числе для защиты тканей мозга при остановке работы сердца, также как и прямая внутриоперационная перфузия головного мозга охлажденной насыщенной кислородом эмульсии перфторуглеродов<sup>3</sup>.

В трансплантологии широко применяется охлаждение для поддержки жизнеспособности забираемых для пересадки органов. Разрабатываются различные устройства для транспортировки биологических тканей и трансплантируемых органов<sup>4,5</sup>, в том числе с использованием специализированных газовых сред под высоким давлением<sup>6,7</sup>, системы сверхбыстрого охлаждения трансплантатов до температуры –80 °С с использованием в качестве хладагента полидиметилсилоксана<sup>8</sup>, пульсирующей перфузии органов потоком

<sup>1</sup> Dae M.W., Stull P.M. Method of inotropic treatment of circulatory failure using hypothermia: pat. US7172586 USA. 2003.

<sup>2</sup> Bretschneider H.J. Protective solution for heart and kidney and process for its preparation: pat. US4415556 USA. 1981.

<sup>3</sup> Klatz R.M., Goldman R.M. Brain resuscitation and organ preservation device and method for performing the same: pat. US5395314 USA. 1993.

<sup>4</sup> Туев М.А., Ворончихин С.Г. Мобильная установка термостатирования: Патент РФ на полезную модель № 169988. 2016.

<sup>5</sup> Абрамовский С.В. и др. Мобильный термokonтейнер для транспортировки биологических материалов: Патент РФ на полезную модель №205364. 2021.

<sup>6</sup> Кобелев А.В. и др. Способ криоконсервации биологических образцов под давлением и устройство для его осуществления: Патент РФ № 2688331. 2018.

<sup>7</sup> Фесенко Е.Е. и др. Способ повышения безопасности и эффективности хранения и транспортировки трансплантируемого органа под давлением консервирующей газовой смеси и устройство на его основе: Патент РФ № 2707532. 2019.

<sup>8</sup> Лаук-Дубицкий С.Е. и др. Способ эффективной и безопасной криоконсервации донорских сосудистых трансплантатов, обеспечивающий оптимизацию их дальнейшего процессинга — радиационной стерилизации и децеллюляризации: Патент РФ №2650694. 2017.

обогащенного кислородом перфузата<sup>1</sup>, ультразвукового криостаза<sup>2</sup>. Однако подобные технологии, разработанные с учетом специфических требований военной медицины к работе с ранеными и больными, до настоящего времени не созданы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре материалы раскрывают биологические и патофизиологические механизмы защиты тканей организма при критической гипоксии (аноксии) путем снижения метаболической потребности организма в кислороде и других субстратах за счет торможения энергетического метаболизма при низкой температуре тканей. В клинической практике перспективным является применение медицинской технологии управляемой гибернации, сочетающей эффекты гипотермии и индуцируемого фармакологическими средствами гипометаболизма, между которыми отмечается выраженное супрааддитивное взаимодействие.

Использование технологий управляемой гибернации в интересах военной медицины и медицины катастроф перспективно, но прямой перенос конкретных способов маловероятен и требует проведения специальных исследований, учитывающих специфические условия оказания медицинской помощи на поле боя, в очагах стихийных бедствий и техногенных катастроф, а также на этапах медицинской эвакуации пострадавших.

Самостоятельным направлением технологий гипотермии в медицине является их применение в трансплантологии для сохранения жизнеспособности донорских органов и тканей в процессе их транспортировки. Известные в настоящее время технические решения позволяют разработать высокоэффективные медицинские технологии в рамках данного направления.

## ЛИТЕРАТУРА

- Арокина Н.К. Особенности восстановления работы сердца и дыхания у крыс при выходе из глубокой гипотермии в процессе саморазогревания и при внешнем согревании. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021; 55(4): 78–85. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-78-85.
- Горбатов С.В. и др. Опыт применения раствора «Стерофундин изотонический» в комплексной терапии у тяжелобольных детей с нейрохирургической патологией. *Вестник интенсивной терапии*. 2010; 3: 50–3.
- Дмитриев Ю.В., Васина Л.В., Галагудза М.М. Исследование внутрисердечной гемодинамики, инфаркт-лимитирующих эффектов и уровня микроРНК 223 при подавлении некроптоза на модели гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24(6): 710–5. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-6-710-715.
- Дмитриев Ю.В., Минасян С.М., Галагудза М.М. Прямое сравнение инфаркт-лимитирующих и гемодинамических эффектов различных ингибиторов некроптоза на модели длительной холодильной консервации донорского сердца крысы. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24(5): 581–5. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-581-585.
- Коломийцева И.К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих (обзор). *Биохимия*. 2011; 76(12): 1604–14.
- Матинян Н.В., Мартынов Л.А. Современные представления о стратегиях периоперационной инфузионной терапии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 6(4): 111–7.
- Парин В.В., Тимофеев Н.Н. Проблема искусственного гипобиоза. *Физиологический журнал СССР*. 1969; 55(8): 912–9.
- Самойлов А.С. и др. Перспективы применения искусственной гибернации в медицине экстремальных ситуаций. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017; 1(59): 78–88.
- Самохвалов И.М. и др. Обоснование концепции раннего патогенетического лечения тяжелых ранений и травм. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 22(3): 23–8.
- Тимофеев Н.Н. Актуальные вопросы гипобиоза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1982; 4: 39–48.
- Тимофеев Н.Н. Гипобиоз и криобиоз. *Прошлое, настоящее и будущее*. М.: Информ-Знание; 2005.
- Тимофеев Н.Н., Прокопьева Л.П. Нейрохимия гипобиоза и пределы криорезистентности организма. *Состояние гипобиоза (нормотермического и сверхглубокого)*. М.: Медицина; 1997.
- Шилев А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15(9): 686–92.
- Bernard S.A. et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8): 557–63. DOI: 10.1056/nejmoa003289.
- Bouma H.R. et al. Induction of torpor: Mimicking natural metabolic suppression for biomedical applications. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227(4): 1285–90. DOI: 10.1002/jcp.22850.
- Buck M.J., Squire T.L., Andrews M.T. Coordinate expression of the PDK4 gene: A means of regulating fuel selection in a hibernating mammal. *Physiol. Genomics*. 2002; 2002(8): 5–13. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00076.2001.
- Cerri M. Consciousness in hibernation and synthetic torpor. *J. Integr. Neurosci. Ed. Cocchi. M.*: 2017; 16(s1): S19–S26. DOI: 10.3233/JIN-170063
- Cerri M. et al. Be cool to be far. Exploiting hibernation for space exploration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 128: 218–32. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.037.
- Cerri M. et al. Hibernation for space travel. Impact on radioprotection. *Life Sci. Sp. Res.* 2016; 11: 1–9. DOI: 10.1016/j.lssr.2016.09.001.
- Cerri M. et al. The inhibition of neurons in the central nervous pathways for thermoregulatory cold defense induces a suspended

<sup>1</sup> Готье С.В. и др. Способ восстановления и поддержания жизнеспособности ишемически поврежденного донорского органа: Патент РФ № 2441608. 2012.

<sup>2</sup> Перальта К. Устройство для транспортировки и консервации вне организма биологического образца и соответствующий способ: Патент РФ №2701691. 2015.



- animation state in the rat. *J. Neurosci.* 2013; 33(7): 2984–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3596-12.2013.
21. Cerri M. The Central Control of Energy Expenditure: Exploiting Torpor for Medical Applications. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79(1): 167–86. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034133.
22. Choukèr A. et al. European space agency's hibernation (torpor) strategy for deep space missions: Linking biology to engineering. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 131: 618–26. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.054.
23. Choukèr A. et al. Hibernating astronauts — science or fiction? *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2019; 471(6): 819–28. DOI: 10.1007/s00424-018-2244-7.
24. Chung D. et al. Mitochondrial respiration and succinate dehydrogenase are suppressed early during entrance into a hibernation bout, but membrane remodeling is only transient. *J. Comp. Physiol. B Biochem. Syst. Environ. Physiol.* 2011; 181(5): 699–711. DOI: 10.1007/s00360-010-0547-x.
25. Daley M.E. et al. Structure and dynamics of a  $\beta$ -helical antifreeze protein. *Biochemistry.* 2002; 41(17): 5515–25. DOI: 10.1021/bi0121252.
26. Dirkes M.C., van Gulik T.M., Heger M. The physiology of artificial hibernation. *J. Clin. Transl. Res.* 2015; 1(2): 78–93. DOI: 10.18053/jctres.201502.005.
27. Drew K.L. et al. Central nervous system regulation of mammalian hibernation: Implications for metabolic suppression and ischemia tolerance. *J. Neurochem.* 2007; 102(6): 1713–26. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04675.x.
28. Englezos P. Clathrate Hydrates. *Ind. Eng. Chem. Res. ACS Publications,* 1993; 32(7): 1251–74. DOI: 10.1021/ie00019a001.
29. Fletcher G.L., Hew C.L., Davies P.L. Antifreeze proteins of teleost fishes. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63(1): 359–90. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.359
30. Ghosh S. et al. Pharmacologically induced reversible hypometabolic state mitigates radiation induced lethality in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 14900. DOI: 10.1038/s41598-017-15002-7.
31. Grabek K.R., Martin S.L., Hindle A.G. Proteomics approaches shed new light on hibernation physiology. *J. Comp. Physiol. B Biochem. Syst. Environ. Physiol.* 2015; 185(6): 607–27. DOI: 10.1007/s00360-015-0905-9.
32. Guidet B. et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit. Care.* 2010; 14(5): 325–65. DOI: 10.1186/cc9230.
33. Guly H. History of accidental hypothermia. *Resuscitation.* 2011; 82(1): 122–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.09.465.
34. Heldmaier G., Ortman S., Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 141(3): 317–29. DOI: 10.1016/j.resp.2004.03.014.
35. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8): 549–56. DOI: 10.1056/NEJMoa012689.
36. Jacobs S.E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013; 2013(1): CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
37. Kloner R.A. et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. *Circulation. Am Heart Assoc.* 1998; 97(18): 1848–67. DOI: 10.1161/01.CIR.97.18.1848.
38. Kondo N. Investigation of mechanisms of mammalian hibernation and its possible application in medical treatment. *Rinsho Byori. Japan,* 2004; 52(3): 259–63.
39. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am. J. Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD.* 1984; 247(3 Pt 1): 125–42. DOI: 10.1152/ajpcell.1984.247.3.C125.
40. Nordeen C.A., Martin S.L. Engineering human stasis for long-duration spaceflight. *Physiology.* 2019; 34(2): 101–11. DOI: 10.1152/physiol.00046.2018.
41. Petit G. et al. Hibernation and Torpor: Prospects for Human Spaceflight. *Handbook of Life Support Systems for Spacecraft and Extraterrestrial Habitats.* ed. Seedhouse E., Shayler D.J. Cham: Springer International Publishing. 2018: 1–15. DOI: 10.1007/978-3-319-09575-2\_199-1.
42. Puspitasari A. et al. Hibernation as a tool for radiation protection in space exploration. *Life.* 2021; 11(1): 1–13. DOI: 10.3390/life11010054.
43. Renfret A.P. Cryobiology: some fundamentals in surgical context. *Cryosurgery.* Ed. Rand R.W. et al. Springfield. 1968: 157–87.
44. Richter M.M. et al. Thermogenic capacity at subzero temperatures: How low can a hibernator go? *Physiol. Biochem. Zool.* 2015; 88(1): 81–9. DOI: 10.1086/679591.
45. Rimmer L., Fok M., Bashir M. The History of Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Thoracic Aortic Surgery. *Aorta.* 2014; 2(4): 129–34. DOI: 10.12945/j.aorta.2014.13-049.
46. Shankaran S. et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA-J. Am. Med. Assoc.* 2017; 318(1): 57–67. DOI: 10.1001/jama.2017.7218.
47. Staples J.F. Metabolic suppression in mammalian hibernation: The role of mitochondria. *J. Exp. Biol.* 2014; 217(12): 2032–6. DOI: 10.1242/jeb.092973.
48. Takahashi T.M. et al. A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature.* 2020; 583(7814): 109–14. DOI: 10.1038/s41586-020-2163-6.
49. Timofeev N.N. Neurochemical basis of chemical thermoregulation and artificial hypobiosis. *Hum. Physiol.* 1985; 11(5): 355–65.
50. Tisherman S.A. et al. Development of the emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma clinical trial. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(5): 803–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000001585.
51. Tupone D., Madden C.J., Morrison S.F. Central activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *J. Neurosci.* 2013; 33(36): 14512–25. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1980-13.2013.
52. Walters K.R. et al. A nonprotein thermal hysteresis-producing xylomannan antifreeze in the freeze-tolerant Alaskan beetle *Upis ceramboides*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(48): 20210–5. DOI: 10.1073/pnas.0909872106.

## REFERENCES

1. Arokina N.K. Osobennosti vosstanovleniya raboty serdtsa i dykhaniya u krys pri vykhode iz glubokoy gipotermii v protsesse samorazogrevaniya i pri vneshnem soglevanii. [Features of restoration of the work of the heart and respiration in rats upon exit from deep hypothermia in the process of self-heating and with external warming]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2021; 55(4): 78–85. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-78-85 (in Russian).
2. Gorbatykh S.V. i dr. Opyt primeneniya rastvora "Sterofundin izotonicheskiy" v kompleksnoy terapii u tyazhelobol'nykh detey s neyrokhirurgicheskoy patologiyey. [Experience in using the "Sterofundin isotonic" solution in complex therapy in seriously ill children with neurosurgical pathology]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2010; 3: 50–3. (in Russian).
3. Dmitriyev Yu.V., Vasina L.V., Galagudza M.M. Issledovaniye vnutriserdechnoy gemodinamiki, infarkt-limitiruyushchikh effektov i urovnya mikroRNK 223 pri podavlenii nekroptoza na modeli geterotopicheskoy allogennoy transplantatsii donorskogo serdtsa krys. [Investigation of intracardiac hemodynamics, infarction-limiting effects and the level of microRNA 223 in the suppression of necroptosis in a model of heterotopic allogeneic transplantation of a rat donor heart]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; 24(6): 710–5. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-6-710-715. (in Russian).
4. Dmitriyev Yu.V., Minasyan S.M., Galagudza M.M. Pryamoye sravneniye infarkt-limitiruyushchikh i gemodinamicheskikh effektov razlichnykh ingibitorov nekroptoza na modeli dlitel'noy kholodovoy konservatsii donorskogo serdtsa krys. [Direct comparison of infarction-limiting and hemodynamic effects of various inhibitors of necroptosis in a model of long-term cold preservation of a rat donor heart]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; 24(5): 581–5. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-581-585. (in Russian).
5. Kolomiytseva I.K. Lipidy v gibernatsii i iskusstvennom gipobioze mlekopitayushchikh (obzor). [Lipids in hibernation and artificial hypobiosis in mammals (review)]. *Biokhimiya*. 2011; 76(12): 1604–14. (in Russian).
6. Matinyan N.V., Martynov L.A. Sovremennyye predstavleniya o strategiyakh perioperatsionnoy infuzionnoy terapii. [Modern ideas about the strategies of perioperative infusion therapy]. *Rossiyskiy vestnik det'skoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 6(4): 111–7. (in Russian).
7. Parin V.V., Timofeyev H.H. Problema iskusstvennogo gipobioza. [The problem of artificial hypobiosis]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1969; 55(8): 912–9. (in Russian).
8. Samoylov A.S. i dr. Perspektivy primeneniya iskusstvennoy gibernatsii v meditsine ekstremal'nykh situatsiy. [Prospects for the use of artificial hibernation in emergency medicine]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2017; 1(59): 78–88. (in Russian).
9. Samokhvalov I.M. i dr. Obosnovaniye kontseptsii rannego patogeneiticheskogo lecheniya tyazhelykh raneniy i travm. [Substantiation of the concept of early pathogenetic treatment of severe wounds and traumas]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2020; 22(3): 23–8. (in Russian).
10. Timofeyev N.N. Aktual'nyye voprosy gipobioza. [Topical issues of hypobiosis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1982; 4: 39–48. (in Russian).
11. Timofeyev N.N. Gipobioz i kriobioz. Proshloye, nastoyashcheye i budushcheye. [Hypobiosis and cryobiosis. Past, present and future]. Moskva: Inform-Znaniye Publ.; 2005. (in Russian).
12. Timofeyev N.N., Prokop'yeva L.P. Neyrokhimiya gipobioza i predely kriorezistentnosti organizma. Sostoyaniye gipobioza (normotermicheskogo i sverkhglubokogo). [Neurochemistry of hypobiosis and the limits of cryoresistance of the body. The state of hypobiosis (normothermic and superdeep)]. Moskva: Meditsina Publ.; 1997. (in Russian).
13. Shilov A.M. Nekotoryye osobennosti patogeneza ishemicheskoy bolezni serdtsa. [Some features of the pathogenesis of coronary heart disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15(9): 686–92. (in Russian).
14. Bernard S.A. et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8): 557–63. DOI: 10.1056/nejmoa003289.
15. Bouma H.R. et al. Induction of torpor: Mimicking natural metabolic suppression for biomedical applications. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227(4): 1285–90. DOI: 10.1002/jcp.22850.
16. Buck M.J., Squire T.L., Andrews M.T. Coordinate expression of the PDK4 gene: A means of regulating fuel selection in a hibernating mammal. *Physiol. Genomics*. 2002; 2002(8): 5–13. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00076.2001.
17. Cerri M. Consciousness in hibernation and synthetic torpor. *J. Integr. Neurosci. Ed. Cocchi. M.*: 2017; 16(s1): S19–S26. DOI: 10.3233/JIN-170063.
18. Cerri M. et al. Be cool to be far. Exploiting hibernation for space exploration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 128: 218–32. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.037.
19. Cerri M. et al. Hibernation for space travel. Impact on radioprotection. *Life Sci. Sp. Res.* 2016; 11: 1–9. DOI: 10.1016/j.lssr.2016.09.001.
20. Cerri M. et al. The inhibition of neurons in the central nervous pathways for thermoregulatory cold defense induces a suspended animation state in the rat. *J. Neurosci.* 2013; 33(7): 2984–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3596-12.2013.
21. Cerri M. The Central Control of Energy Expenditure: Exploiting Torpor for Medical Applications. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79(1): 167–86. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034133.
22. Choukèr A. et al. European space agency's hibernation (torpor) strategy for deep space missions: Linking biology to engineering. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 131: 618–26. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.054.
23. Choukèr A. et al. Hibernating astronauts — science or fiction? *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2019; 471(6): 819–28. DOI: 10.1007/s00424-018-2244-7.
24. Chung D. et al. Mitochondrial respiration and succinate dehydrogenase are suppressed early during entrance into a hibernation bout, but membrane remodeling is only transient. *J. Comp. Physiol. B Biochem. Syst. Environ. Physiol.* 2011; 181(5): 699–711. DOI: 10.1007/s00360-010-0547-x.



25. Daley M.E. et al. Structure and dynamics of a  $\beta$ -helical antifreeze protein. *Biochemistry*. 2002; 41(17): 5515–25. DOI: 10.1021/bi0121252.
26. Dirkes M.C., van Gulik T.M., Heger M. The physiology of artificial hibernation. *J. Clin. Transl. Res.* 2015; 1(2): 78–93. DOI: 10.18053/jctres.201502.005.
27. Drew K.L. et al. Central nervous system regulation of mammalian hibernation: Implications for metabolic suppression and ischemia tolerance. *J. Neurochem.* 2007; 102(6): 1713–26. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04675.x.
28. Englezos P. Clathrate Hydrates. *Ind. Eng. Chem. Res. ACS Publications*, 1993; 32(7): 1251–74. DOI: 10.1021/ie00019a001.
29. Fletcher G.L., Hew C.L., Davies P.L. Antifreeze proteins of teleost fishes. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63(1): 359–90. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.359.
30. Ghosh S. et al. Pharmacologically induced reversible hypometabolic state mitigates radiation induced lethality in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 14900. DOI: 10.1038/s41598-017-15002-7.
31. Grabek K.R., Martin S.L., Hindle A.G. Proteomics approaches shed new light on hibernation physiology. *J. Comp. Physiol. B Biochem. Syst. Environ. Physiol.* 2015; 185(6): 607–27. DOI: 10.1007/s00360-015-0905-9.
32. Guidet B. et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit. Care*. 2010; 14(5): 325–65. DOI: 10.1186/cc9230.
33. Guly H. History of accidental hypothermia. *Resuscitation*. 2011; 82(1): 122–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.09.465.
34. Heldmaier G., Ortmann S., Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 141(3): 317–29. DOI: 10.1016/j.resp.2004.03.014.
35. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8): 549–56. DOI: 10.1056/NEJMoa012689.
36. Jacobs S.E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013; 2013(1): CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
37. Kloner R.A. et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. *Circulation. Am Heart Assoc.* 1998; 97(18): 1848–67. DOI: 10.1161/01.CIR.97.18.1848.
38. Kondo N. Investigation of mechanisms of mammalian hibernation and its possible application in medical treatment. *Rinsho Byori. Japan*, 2004; 52(3): 259–63.
39. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am. J. Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*. 1984; 247(3 Pt 1): 125–42. DOI: 10.1152/ajpcell.1984.247.3.C125.
40. Nordeen C.A., Martin S.L. Engineering human stasis for long-duration spaceflight. *Physiology*. 2019; 34(2): 101–11. DOI: 10.1152/physiol.00046.2018.
41. Petit G. et al. Hibernation and Torpor: Prospects for Human Spaceflight. *Handbook of Life Support Systems for Spacecraft and Extraterrestrial Habitats*. ed. Seedhouse E., Shayler D.J. Cham: Springer International Publishing. 2018: 1–15. DOI: 10.1007/978-3-319-09575-2\_199-1.
42. Puspitasari A. et al. Hibernation as a tool for radiation protection in space exploration. *Life*. 2021; 11(1): 1–13. DOI: 10.3390/life11010054.
43. Renfret A.P. Cryobiology: some fundamentals in surgical context. *Cryosurgery*. Ed. Rand R.W. et al. Springfield. 1968: 157–87.
44. Richter M.M. et al. Thermogenic capacity at subzero temperatures: How low can a hibernator go? *Physiol. Biochem. Zool.* 2015; 88(1): 81–9. DOI: 10.1086/679591.
45. Rimmer L., Fok M., Bashir M. The History of Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Thoracic Aortic Surgery. *Aorta*. 2014; 2(4): 129–34. DOI: 10.12945/j.aorta.2014.13-049.
46. Shankaran S. et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA-J. Am. Med. Assoc.* 2017; 318(1): 57–67. DOI: 10.1001/jama.2017.7218.
47. Staples J.F. Metabolic suppression in mammalian hibernation: The role of mitochondria. *J. Exp. Biol.* 2014; 217(12): 2032–6. DOI: 10.1242/jeb.092973.
48. Takahashi T.M. et al. A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature*. 2020; 583(7814): 109–14. DOI: 10.1038/s41586-020-2163-6.
49. Timofeev N.N. Neurochemical basis of chemical thermoregulation and artificial hypobiosis. *Hum. Physiol.* 1985; 11(5): 355–65.
50. Tisherman S.A. et al. Development of the emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma clinical trial. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(5): 803–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000001585.
51. Tupone D., Madden C.J., Morrison S.F. Central activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *J. Neurosci.* 2013; 33(36): 14512–25. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1980-13.2013.
52. Walters K.R. et al. A nonprotein thermal hysteresis-producing xylomannan antifreeze in the freeze-tolerant Alaskan beetle *Upis ceramboides*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(48): 20210–5. DOI: 10.1073/pnas.0909872106.