

УДК 616-001.186+616-005.1-08-089+612.398.133+616.151.511
DOI: 10.56871/MTP.2025.91.98.006

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕРМИИ

© *Евгения Владимировна Шрайнер*^{3, 5}, *Анатолий Ильич Хавкин*^{1, 2},
Кирилл Михайлович Николайчук^{3, 4}, *Анастасия Сергеевна Верemenko*³,
*Ирина Дмитриевна Левченко*³, *Полина Яновна Платонова*³,
*Мария Федоровна Новикова*³, *Артем Сергеевич Тумас*³,
*Екатерина Евгеньевна Вергунова*³, *Дмитрий Алексеевич Лукичев*³,
*Данил Алексеевич Сергеев*³

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области. 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

³ Новосибирский государственный университет. 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН. 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, Российская Федерация

⁵ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН. 630090, г. Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, д. 8, Российская Федерация

Контактная информация: Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.
E-mail: khavkin@nikid.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280> SPIN: 6070-9473

Для цитирования: Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Николайчук К.М., Верemenko А.С., Левченко И.Д., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А. Клинико-патогенетическое значение гипотермии. Медицина: теория и практика. 2025;10(1):58–67. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.91.98.006>

Поступила: 23.12.2024

Одобрена: 27.02.2025

Принята к печати: 14.02.2025

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются механизмы влияния гипотермии на систему гемостаза, а также адаптации системы гемостаза у животных в состоянии гибернации. Основное внимание уделено изменениям в первичном и вторичном звеньях гемостаза, а также в системе фибринолиза при снижении температуры тела. Рассмотрены феномены замедления энзиматической активности в каскаде свертывания крови, изменения в морфологии и функции тромбоцитов. Особое внимание уделено уникальным механизмам адаптации животных к низким температурам окружающей среды, включая снижение уровня факторов коагуляции и активацию фибринолитической системы во время гибернации. В статье также обсуждается потенциальное применение полученных знаний в медицине, включая улучшение методов хранения и консервации тромбоцитов, разработку стратегий управления терапевтической гипотермией и новые подходы к лечению коагулопатий. Дополнительно рассмотрена роль гипотермии в регуляции гемостаза у пациентов, перенесших тяжелую травму или обширную хирургическую операцию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотермия, гибернация, гемостаз, коагуляция, фибринолиз, тромбоцитарный гемостаз

CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF HYPOTHERMIA

© Evgenia V. Shrayner^{3,5}, Anatoly I. Khavkin^{1,2}, Kirill M. Nikolaychuk^{3,4},
Anastasia S. Veremenko³, Irina D. Levchenko³, Polina Ya. Platonova³,
Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³, Ekaterina E. Vergunova³,
Dmitry A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region. 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093 Russian Federation

² Belgorod State National Research University. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

³ Novosibirsk State University. 1 Pirogov str., Novosibirsk 630090 Russian Federation

⁴ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

⁵ Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk 630090 Russian Federation

⁶ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

⁷ Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk 630090 Russian Federation

Contact information: Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology named after A.V. Mazurin of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University. E-mail: khavkin@nikid.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280> SPIN: 6070-9473

For citation: Shrayner EV, Khavkin AI, Nikolaychuk KM, Veremenko AS, Levchenko ID, Platonova PYa, Novikova MF, Tumas AS, Vergunova EE, Lukichev DA, Sergeev DA. Clinical and pathogenetic significance of hypothermia. *Medicine: Theory and Practice*. 2025;10(1):58–67. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.91.98.006>

Received: 23.12.2024

Revised: 27.02.2025

Accepted: 14.02.2025

ABSTRACT. The article deals with the mechanisms of hypothermia influence on the haemostasis system, as well as adaptation of the haemostasis system in animals in the state of hibernation. The main attention is paid to the changes in the primary and secondary links of haemostasis, as well as in the fibrinolysis system at decreasing body temperature. Phenomena of slowing down of enzymatic activity in the blood coagulation cascade, changes in the morphology and function of platelets are considered. Particular attention is paid to the unique mechanisms of animal adaptation to the state of reduced temperature, including a decrease in the level of coagulation factors and activation of the fibrinolytic system during hibernation. The article also discusses potential medical applications of the knowledge gained, including improving platelet storage and preservation methods, developing strategies for managing therapeutic hypothermia, and new approaches to treating coagulopathies. Additionally, this article discusses the role of hypothermia in the regulation of haemostasis in patients undergoing severe trauma or major surgery.

KEYWORDS: hypothermia, hibernation, haemostasis, coagulation, fibrinolysis, platelet haemostasis

ВВЕДЕНИЕ

Гипотермия замедляет энзиматическую активность в каскаде вторичного гемостаза, что ведет к затяжному кровотечению и снижению выделения тромбосана А из тромбоцитов, влияя таким образом на скорость и качество формирования тромба [11]. Изучение протромбинового времени (ПТ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) показывает, что с понижением температуры тела до значений менее 35 °С наблюдается увеличение времени образования тромба [11].

В рамках первичного гемостаза тромбоциты, которые являются безъядерными кровя-

ными клетками размером 2–5 мкм, формирующимися из мегакариоцитов костного мозга, играют центральную роль. Они инициируют процесс свертывания крови путем адгезии к подэндотелиальному коллагену, который стал доступен вследствие повреждения эндотелия сосуда, а также за счет последующей агрегации [11]. Важным звеном в данном процессе является активация тромбоцитов, которая происходит под воздействием таких факторов, как фактор фон Виллебранда (VWF), коллаген, тромбин, аденозиндифосфат (ADP) и адреналин [11, 32, 34]. Активация тромбоцитов ведет к экспрессии гликопротеинов Ib-IX-V (GPIb-IX-V) и Р-селектина на их поверхности, обеспечивая

взаимодействие с активированным эндотелием и подэндотелиальным коллагеном посредством VWF [11]. При этом тромбоциты высвобождают молекулы, которые усиливают процессы свертывания, регулируя воспалительный процесс, тканевую регенерацию, антибактериальный эффект и способствуют формированию эффективной гемостатической пробки [11, 14].

ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ГИПОТЕРМИЯ

Первичный гемостаз отвечает за быстрое формирование тромбоцитарного сгустка, который временно закрывает поврежденные участки кровеносных сосудов. Этот процесс начинается с адгезии тромбоцитов к участку повреждения сосуда, что стимулируется высвобождением вазоконстрикторных агентов и экспонированием коллагена. После прилипания тромбоциты активируются и агрегируют (слипаются), формируя тромбоцитарную пробку [11].

При изучении гибернации у различных видов животных было выявлено значительное (приблизительно десятикратное) уменьшение численности тромбоцитов в период спячки, которое нормализуется при возобновлении активной фазы жизнедеятельности [11]. Это явление представляет собой возможный механизм профилактики образования крупных внутрисосудистых тромбов во время спячки и обеспечивает эффективное восстановление свертывающей функции крови во время периода активации [11].

Исследования показали, что данный процесс температурозависим и может быть искусственно индуцирован у хомяков, крыс и мышей путем принудительного охлаждения [13]. Помимо этого было обнаружено, что даже без значительного снижения температуры тела адаптация к холоду способствует уменьшению уровня циркулирующих тромбоцитов у хомяков и крыс [11].

Быстрое восстановление уровня тромбоцитов после пробуждения, без увеличения количества незрелых форм в кровотоке, наводит на мысль о существовании механизма их хранения в условиях пониженной температуры тела с последующим высвобождением при повышении. Интересно, что эксперименты по удалению селезенки у сирийских хомяков и полосатых сусликов не выявили изменений в процессе хранения и высвобождения тромбоцитов, что опровергает предположение о необходимости селезенки для обеспечения этого процесса [8, 12]. В последующих исследованиях было установлено, что основное место хранения тромбо-

цитов во время гибернации — это синусоиды печени, что подчеркивает важную роль этого органа [7, 12].

Особый интерес вызывает феномен морфологических изменений тромбоцитов при охлаждении [11]. В обычных условиях тромбоциты имеют форму диска из-за кольцеобразной структурой микротрубочек. В контрасте с этим охлаждение тромбоцитов у негибернующих млекопитающих приводит к их деполимеризации и переходу в сферическую форму, которая не восстанавливается после повторного нагревания [11]. Однако у тромбоцитов полосатых сусликов и сирийских хомяков наблюдается формирование стержневидных структур микротрубочек при охлаждении, которые способны реконструировать исходную кольцевую форму при повышении температуры [7, 12].

Тромбоциты животных, впадающих в спячку, отличаются устойчивостью к повреждению при снижении температуры тела, в отличие от тромбоцитов человека и мыши, где снижение температуры тела вызывает повреждения, связанные с удалением сialовой кислоты и индукцией апоптоза [11, 25, 28]. Тромбоциты полосатого суслика демонстрируют заметную устойчивость к этим процессам, поскольку обладают уменьшенной потерей сialовых кислот и менее подвержены запуску апоптотических каскадов [29].

Протеомный анализ тромбоцитов полосатых сусликов показал отсутствие значительных сезонных изменений в экспрессии критически важных белков, таких как Р-селектин, мембранные рецепторы и интегрины [8]. Однако обнаружены сезонные колебания в экспрессии других белков. Так, характерно увеличение экспрессии белков теплового шока летом и уменьшение противовоспалительных и свертывающих белков осенью, в период подготовки к спячке [10]. Исследование протеома бурого медведя выявило существенное снижение экспрессии белка теплового шока HSP47 в период гибернации, что, вероятно, связано с уменьшением риска развития глубоких венозных тромбозов [31].

На клеточном уровне культивируемые клетки, полученные от животных-гибернаторов, демонстрируют специфические адаптации, обеспечивающие их защиту от пониженных температур. Эти адаптации включают поддержание синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и снижение уровня реактивных форм кислорода [20, 27, 30]. Протеомный анализ тромбоцитов полосатых сусликов показал увеличение количества белков, участвующих в метаболизме липидов и митохондриальном клеточном дыхании в зимний период [11].

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ГИПОТЕРМИЯ

Вторичный гемостаз нацелен на укрепление тромбоцитарной пробки путем образования фибринового сгустка. В его основе лежит каскад реакций, включающий в себя активацию различных факторов свертывания крови, которые последовательно активируют друг друга. Этот процесс делится на внутренний и внешний пути, ведущие к образованию активного фактора X, который в сочетании с фактором V, кальцием и фосфолипидами образует протромбиназный комплекс. Протромбиназный комплекс превращает протромбин в тромбин, который, в свою очередь, преобразует растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин, формируя стабильный фибриновый сгусток [11]. Отметим, что большинство факторов свертывания крови, таких как II, VII, IX, X, XI и XII, являются сериновыми протеазами, находящимися в плазме в форме неактивных предшественников, и требуют протеолитической активации для перехода в активную форму [11].

Внешний путь инициируется в момент взаимодействия тканевого фактора (ТФ) с фактором VII плазмы, результатом чего является формирование активного комплекса ТФ/VIIa. В свою очередь этот комплекс активирует переход фактора X в его активную форму Xa, а он в свою очередь обеспечивает превращение протромбина (фактор II) в тромбин (IIa) [34]. Тромбин способствует переходу фибриногена в фибрин, а также кумулятивно активирует тромбоциты и освобождает из них фактор V, чем усиливает действие протромбиназы. Таким образом, в ходе положительной обратной связи тромбин стимулирует активацию факторов XI и VIII, усиливая тем самым переход X в Xa [11].

В отличие от внешнего пути, который инициируется тканевым фактором, высвобождаемым из поврежденных тканей, внутренний путь активируется взаимодействием с внутренними поверхностями сосудов, особенно в случае их повреждения. Процесс внутреннего пути начинается с активации фактора XII, который преобразуется в активированную форму XIIa в присутствии отрицательно заряженных поверхностей, например, коллагена или внеклеточного матрикса, обнажающихся при повреждении сосудов. Активированный фактор XIIa затем активирует фактор XI, превращая его в XIa, который, в свою очередь, активирует фактор IX в IXa. Фактор IXa взаимодействует с фактором VIIIa (полученным из фактора VIII после его активации тромбином), в результате чего образуется комплекс, который способствует

ет активации фактора X в Xa. Этот комплекс необходим для активации фактора X в Xa. Активированный фактор Xa вступает в общий путь коагуляции, формируя с фактором Va, кальцием и фосфолипидами протромбиназный комплекс, который преобразует протромбин в тромбин. Тромбин, в свою очередь, катализирует превращение фибриногена в фибрин, что приводит к формированию стабильного фибринового сгустка, закрепляющего первичную тромбоцитарную пробку и обеспечивающего эффективный гемостаз [34].

Функционирование внешнего пути отражает показатель ПВ, а внутреннего — АЧТВ [11].

В ходе фундаментальных исследований на животных, впадающих в состояние зимней спячки (бурундуки, медведи, ежи и хомяки), было определено существенное снижение активности вторичного гемостаза. Выявлено, что во время физиологического снижения активности у данных животных снижается уровень факторов свертывания VIII, IX и XI, что, в свою очередь, формирует картину, схожую с проявлениями легких форм гемофилий A, B и C [9, 11, 35]. При этом снижение концентрации факторов свертывания VIII, IX и XI в период пониженной физиологической активности, обусловленной гипотермией, составляет в среднем 78, 61 и 51% соответственно, в сравнении со значениями для животных в состоянии эутермии [11].

Одной из важных особенностей гibernации является то, что внешний путь активации каскада свертывания крови остается относительно стабильным, что может быть обусловлено с точки зрения эволюции необходимостью быстрого свертывания крови при травмах, вызванных хищником или механическими повреждениями. Такая физиологическая особенность, возможно, предполагает, что в состоянии физиологической гипотермии уменьшается вероятность повреждения сосудов, обусловленная внутренними факторами, а также достигается состояние, позволяющее снизить риск формирования тромбов [11].

В контексте молекулярных изменений примечателен факт, что уровень протромбина увеличивается в период гibernации. Это повышение может быть обусловлено снижением его базового синтеза за счет ингибирования начальной активации коагуляционного каскада, что влечет за собой снижение конверсии протромбина в тромбин [11, 35]. Эти наблюдения подкрепляются исследованиями, показывающими уменьшение уровня мРНК протромбина в печени гibernирующих полосатых бурундуков [16]. Дополнительно уровень

комплексов тромбин–анти тромбин, который служит маркером активации свертывания крови, оказался сниженным во время гибернации, что свидетельствует о подавлении вторичного гемостаза [4].

Рассматривая вопрос о регуляции свертывания крови, стоит заметить, что вместо снижения факторов свертывания могло бы быть рациональное увеличение уровня антикоагулянтов. Тем не менее исследования показали, что уровни анти тромбина и протеина С остаются неизменными у гибернирующих хомяков и бурундуков [4]. В то время как у гибернирующих медведей было отмечено снижение анти тромбина, что ставит вопрос о механизмах его регуляции — уменьшении производства или повышении потребления [35].

Интегрированный анализ молекулярных изменений, происходящих во время гибернации, включая транскриптомные, протеомные и метаболомные исследования, раскрывает сложную картину регуляции гемостаза. На уровне транскрипции в печени гибернирующих животных наблюдается снижение мРНК ряда ключевых факторов, таких как протромбин, фактор V, фактор IX, тканевый фактор и гепариновый кофактор II, в то время как уровень мРНК VWF уменьшается в костном мозге [9, 16]. Параллельно увеличивается уровень мРНК α_2 -макроглобулина в печени, который функционирует как ингибитор сериновых протеаз и может модулировать активность множества факторов свертывания, что подтверждается увеличением его белкового уровня в период сниженной активности на фоне физиологической гипотермии [11].

Многие данные указывают на подавление процессов гемостаза во время гибернации. Существуют исследования, указывающие на менее однозначные результаты, касающиеся как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных факторов. Отдельного внимания заслуживают работы, показывающие уменьшение экспрессии мРНК факторов свертывания в мозге гибернирующих гималайских сурков на фоне отсутствия изменений экспрессии таковой в печени у данных животных [3]. Исследование транскриптома двух видов сурков не выявило также сезонных изменений в экспрессии мРНК факторов свертывания крови [26]. Протеомные анализы плазмы медведей показали изменения в уровне факторов свертывания, соответствующие зимнему увеличению α_2 -макроглобулина, что может сдерживать активность тромбина, при этом уровни факторов VIII, IX и VWF снизились, что согласуется с общей картиной подав-

ления гемостаза [35]. В печени арктического бурундука наблюдается аналогичная динамика с увеличением α_2 -макроглобулина и снижением анти тромбина в период гибернации [11]. Однако исследование печени полосатых бурундуков не показало сезонной изменчивости в протеомных профилях, связанных с гемостазом [11].

Совокупность проведенных исследований демонстрирует, что механизмы регуляции гемостаза во время гибернации у разных видов млекопитающих могут быть как сходными, так и различающимися. Более того, протеомные данные часто показывают большую вариабельность в результатах измерений индивидуальных белков, чем транскриптомные анализы, что может указывать на то, что регуляция уровней белка происходит скорее на уровне их потребления, нежели транскрипции. Таким образом, дальнейшие протеомные исследования плазмы и печени, несомненно, расширят понимание адаптивных механизмов, управляющих гемостазом во время гибернации [11].

ФИБРИНОЛИЗ И ГИПОТЕРМИЯ

Ферменты, выделенные эндотелиальными клетками после формирования тромба, запускают процесс фибринолиза. Этот процесс начинается с освобождения активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), который превращает плазминоген в плазмин, осуществляющий ферментативное расщепление фибрина. Данное действие t-PA характеризуется медленной кинетикой, что гарантирует постепенное устранение фибрина после остановки кровотечения и запуска процессов регенерации [17]. Показателем активности фибринолитического процесса служит количество комплексов между t-PA и его блокатором — ингибитором активатора плазминогена 1 (PAI-1).

Интересно отметить изменения в системе фибринолиза у животных в состоянии гибернации. Исследования на бурундуках показали, что уровень PAI-1 значительно уменьшается, а также снижаются и комплексы t-PA-PAI-1, что свидетельствует о переходе к гиперфибринолитическому состоянию [4]. В контрасте с бурундуками у медведей и хомяков наблюдается повышение уровня плазминогена в период гибернации, что может указывать на различия в регуляции фибринолитической активности в зависимости от вида.

В ходе фибринолиза фибрин тромба деградирует до D-димеров, которые используются в качестве биомаркера для детекции тромбоэмболических событий. В ходе исследований на

животных в состоянии спячки обнаружено, что уровни D-димеров не претерпевают значительных изменений, что подтверждает низкую активность как тромбообразования, так и фибринолиза [4, 21]. Это обстоятельство подкрепляет гипотезу о подавлении вторичного гемостаза и отсутствии активного фибринолиза во время гибернации.

Таким образом, в состоянии гибернации наблюдается уникальная адаптация фибринолитической системы, которая обеспечивает снижение риска тромбообразования при одновременном сохранении возможности для быстрой активации фибринолиза в случае его необходимости, что подчеркивает сложность и высокую адаптивность биологических процессов в ответ на изменения состояния организма [4, 17, 21].

ГИПОТЕРМИЯ, ГЕМОСТАЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Изучение гемостаза в контексте гибернации открывает новые перспективы для медицины, особенно в области хранения и консервации тромбоцитов. Системы, регулирующие активацию и удаление тромбоцитов во время гибернации, а также механизмы, подавляющие их активацию и апоптоз на холоде, остаются малоизученными. Понимание этих процессов может радикально трансформировать подходы к долгосрочному хранению тромбоцитов в холодных условиях, что обещает существенное снижение финансовых затрат и повышение эффективности переливания крови [15].

Температурный режим оказывает значительное влияние на систему гемостаза, что имеет важное значение для пациентов с гипотермией, вызванной, например, случайным погружением в холодную воду, или для тех пациентов, которые подверглись индукции терапевтической гипотермии. Разработка стратегий управления терапевтической гипотермией может значительно улучшить результаты лечения, а также расширить область ее применения, включая кардиохирургию и пластическую хирургию, где контролируемое снижение температуры тела способствует снижению риска тромбообразования, а также повысить выживаемость и адаптацию трансплантата к хозяину [11, 19].

Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов, которые предотвращают тромбоэмболические нарушения, возникающие в результате глубокого венозного тромбоза. Примером такого состояния может служить тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), возникающая у иммобилизованных пациентов.

В исследовании, проведенном на медведях, было выявлено, что снижение уровня тромбоцитарного HSP47 играет роль в профилактике образования тромбов, что может найти применение в клинической практике для лечения иммобилизованных пациентов [31].

Сепсис и его связь с ДВС-синдромом представляет собой сложную проблему, учитывая связанные с ним тромбоэмболические и гипокоагуляционные осложнения. Применение терапевтической гипотермии в лечении сепсиса показывает обнадеживающие результаты в улучшении коагулопатии, а также демонстрирует потенциал снижения смертности и повреждения органов, однако данный вопрос требует дополнительных исследований для подтверждения эффективности описанного подхода в широкой клинической практике [2, 22, 23].

В контексте применения оральных антикоагулянтов (direct oral anticoagulants — DOAC) возникает проблема контроля потенциально-го кровотечения, особенно у пациентов после крупных операций, при фибрилляции предсердий или в случаях предшествующего тромбоэмболического события. Существуют методы, позволяющие быстро скорректировать данный побочный эффект. К таким методам можно отнести введение моноклональных антител против DOAC, которые могут обеспечить обращение эффектов оральных антикоагулянтов в течение нескольких минут [36]. Проблемой данного метода является его низкая доступность, обусловленная высокой ценной моноклональных антител [5, 36]. Разработка новых подходов к лечению и методов, позволяющих корректировать гипокоагуляционные состояния, крайне важны для управления экстренными состояниями кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты [6]. Исследования адаптации к гемостазу в период гибернации могут способствовать созданию инновационных, обратимых и безопасных антикоагулянтных средств, уменьшающих риск нарушений свертываемости при нормальной температуре тела, что актуально для пациентов, перенесших травму и крупные операции, а также страдающих от сепсиса [11].

ГИПОТЕРМИЯ И ПАТОЛОГИИ

В ходе медицинского обследования у пациентов с травмами (в особенности с тяжелыми) регистрируется гипотермия в диапазоне от 10 до 66% случаев [1, 18, 33], при этом фиксируется средняя температура тела 33,5 °C [18]. Такое

состояние ассоциируется с увеличением объема кровопотери в периоперационный период, необходимостью гемотрансфузий и повышением уровня смертности [1, 24]. Стоит понимать, что в основе развития гипотермии у таких пациентов лежит несколько причин: воздействие окружающей температуры на поврежденный участок тела, снижение активности общего метаболизма, премедикация бензодиазепинами, использование анестетиков, использование недостаточно нагретых заменителей плазмы и кровяных компонентов [11, 29].

Гипотермия негативно влияет на систему гемостаза. Так, снижение температуры приводит к задержке тромбоцитов в селезенке и печени, что влечет за собой транзиторную тромбоцитопению. Одновременно подавляется синтез тромбосана A2 в тромбоцитах, снижается экспрессия гликопротеиновых рецепторов на их поверхности, что существенно ухудшает агрегационную функцию тромбоцитов [1]. К тому же уменьшается активность взаимодействия между рецепторным комплексом GPIIb-IX-V тромбоцитов и фактором фон Виллебранда (VWF) [1], что критично сказывается на тромбоцитарном звене гемостаза. В контексте коагуляционного звена гемостаза гипотермия вызывает снижение активности факторов IXa (FIXa), FXa и тромбина, что проявляется падением их активности до 50% и ниже при температуре плазмы 33 °C, несмотря на нормальные показатели концентрации этих факторов [1]. Это приводит к замедлению ферментативных реакций в коагуляционной системе гемостаза, что лабораторно проявляется в удлинении ПВ и АЧТВ [1]. У экспериментальных животных понижение температуры до 32 °C увеличивает время, необходимое для начала продукции тромбина, что свидетельствует об угнетении работы комплекса фактор VIIa / тканевой фактор (FVIIa/TF) (рис. 1) [1].

Различные исследования представляют противоречивые данные о воздействии гипотермии на динамику и структуру кровяного сгустка. Так, установлено, что понижение температуры крови с 40 до 25 °C приводит к замедлению ее коагуляции и уменьшению плотности сгустка [1]. В то же время в других исследованиях отмечается только замедление формирования сгустка без изменений в его плотности [1], а в некоторых даже фиксируется увеличение плотности при замедленном формировании [1]. Предполагается, что такие эффекты связаны с уменьшением количества и функциональной активности тромбоцитов, а также снижением синтеза фибриногена в условиях гипотермии [1].

Существует неопределенность в плане воздействия гипотермии на фибринолиз. Так, по некоторым данным, гипотермия не оказывает существенного влияния на процесс фибринолиза у травмированных пациентов [331], тогда как другие исследования указывают на стимуляцию этого процесса в условиях пониженной температуры [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании процессов гемостаза и фибринолиза при гипотермии, основываясь на данных о биологических особенностях животных, впадающих в спячку, и клинических наблюдениях у человека, можно сделать вывод о сложной и многоуровневой адаптации организма к изменениям температурного режима. Установлено, что гипотермия влияет на ряд ключевых аспектов гемостатической системы, включая тромбоцитарный гемостаз, активацию коагуляции и фибринолиза. Отмечено, что снижение температуры тела способствует модификации структурно-функциональных характеристик тромбоцитов, замедлению каскада свертывания крови и изменению активности фибринолитической системы.

В рассмотренных исследованиях было также выявлено значительное снижение активности вторичного гемостаза у животных в состоянии гипотермии, что сопоставимо с клиническими проявлениями легких форм гемофилий. При этом обнаружены видоспецифические различия в регуляции фибринолиза, что указывает на необходимость более глубокого изучения механизмов гемостаза в различных биологических условиях.

Важно отметить, что понимание механизмов гемостаза и фибринолиза при гипотермии открывает новые перспективы для медицинской практики, включая улучшение методов консервации тромбоцитов, разработку стратегий управления гипотермией и создание новых антикоагулянтных средств. Исследования адаптаций к гемостазу в условиях гипотермии и спячки животных предоставляют ценные знания, которые могут быть использованы для разработки инновационных терапевтических подходов, способных предотвратить тромбоэмболические осложнения и улучшить результаты лечения пациентов с различными коагулопатиями.

Таким образом, интеграция данных из различных исследовательских областей, включая биологию гомеостаза, коагулологию и клиническую медицину, представляет собой перспективное

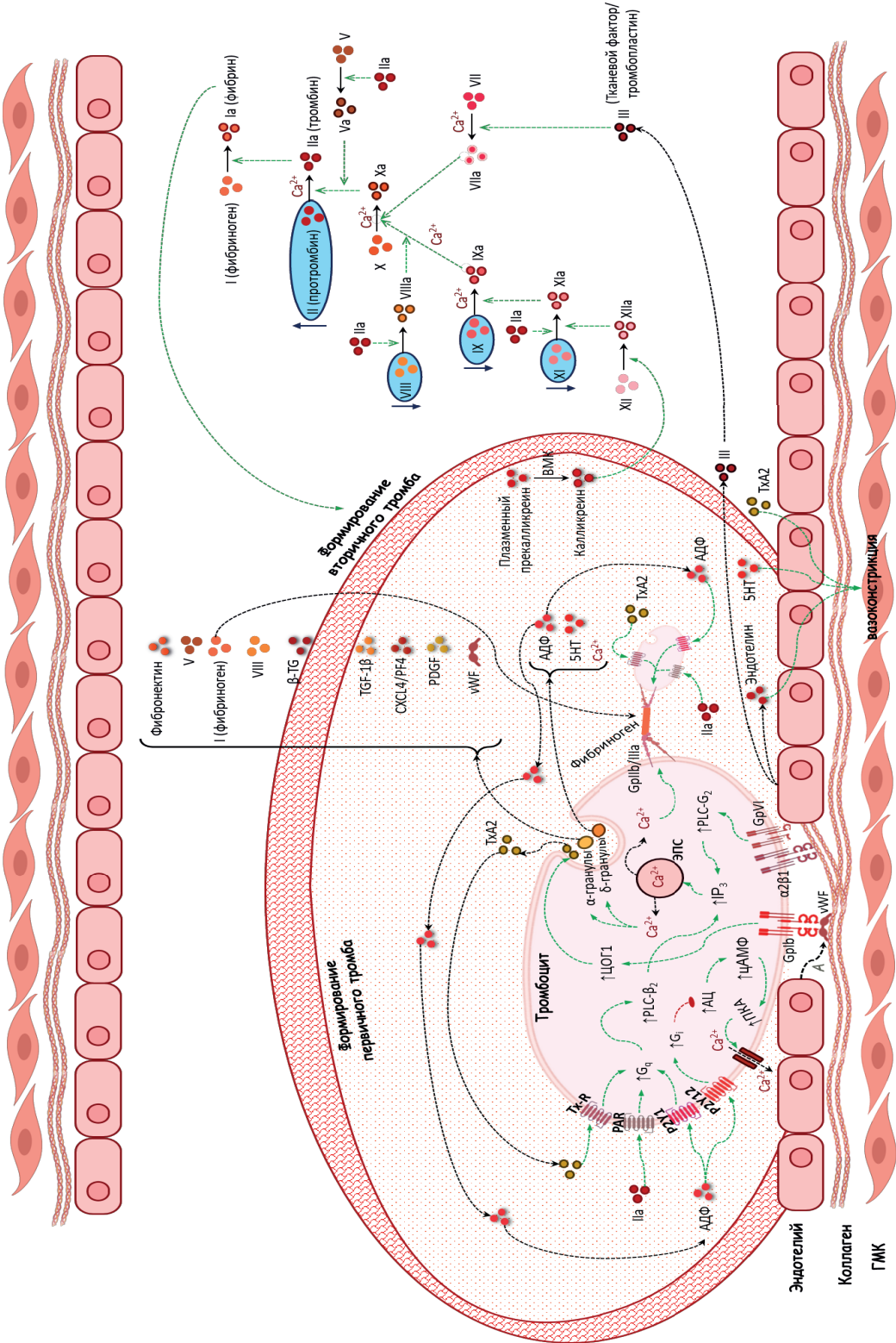


Рис. 1. Схема гемостаза и некоторые точки приложения гипотермии (синий овал — фактор свертывания крови, концентрация и активность которого изменяется под действием гипотермии, синяя стрелка рядом с синим овалом вверх — повышение активности и концентрации фактора, вниз — соответственно, снижение; зеленые стрелки — активирующее влияние, красные стрелки — тормозное влияние)

Fig. 1. Scheme of hemostasis and some points of application of hypothermia (blue oval — coagulation factor, the concentration and activity of which changes under the influence of hypothermia; blue arrow next to the blue oval: up — an increase in the activity and concentration of the factor, down — decrease, respectively; green arrows — activating effect, red arrows — inhibitory effect)

направление для расширения наших знаний о гемостазе и разработки новых методик лечения, способных улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Будник И.А. Механизмы нарушений гемостатического потенциала крови и пути его коррекции при геморрагических состояниях. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019.
Budnik I.A. Mechanisms of blood hemostatic potential disorders and ways of its correction in hemorrhagic conditions. PhD thesis. Moscow; 2019. (In Russian).
- Acosta-Lara P., Varon J. Therapeutic hypothermia in sepsis: to use or not to use? *Am J Emerg Med.* 2013;31(2):381–2. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.09.017.
- Bai L., Liu B., Ji C., Zhao S., Liu S., Wang R. et al. Hypoxic and Cold Adaptation Insights from the Himalayan Marmot Genome. *iScience.* 2019;11:519–530. DOI: 10.1016/j.isci.2018.11.034.
- Bonis A., Anderson L., Talhouarne G., Schueller E., Unke J., Krus C. et al. Cardiovascular resistance to thrombosis in 13-lined ground squirrels. *J Comp Physiol B.* 2019;189(1):167–177. DOI: 10.1007/s00360-018-1186-x.
- Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Isayama T., Lim W., Iorio A., Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2012–20. DOI: 10.1111/jth.13139.
- Christos S., Naples R. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):264–70. DOI: 10.5811/westjem.2016.3.29294.
- Cooper S., Lloyd S., Koch A., Lin X., Dobbs K., Theissen T. et al. Temperature effects on the activity, shape, and storage of platelets from 13-lined ground squirrels. *J Comp Physiol B.* 2017;187(5-6):815–825. DOI: 10.1007/s00360-017-1081-x.
- Cooper S.T., Sell S.S., Fahrenkrog M., Wilkinson K., Howard D.R., Bergen H. et al. Effects of hibernation on bone marrow transcriptome in thirteen-lined ground squirrels. *Physiol Genomics.* 2016;48(7):513–25. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00120.2015.
- Cooper S., Sell S., Nelson L., Hawes J., Benrud J.A., Kohlhofer B.M. et al. Von Willebrand factor is reversibly decreased during torpor in 13-lined ground squirrels. *J Comp Physiol B.* 2016;186(1):131–9. DOI: 10.1007/s00360-015-0941-5.
- Cooper S., Wilmarth P.A., Cunliffe J.M., Klimek J., Pang J., Tassi Yunga S. et al. Platelet proteome dynamics in hibernating 13-lined ground squirrels. *Physiol Genomics.* 2021;53(11):473–485. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00078.2021.
- De Vrij E.L., Bouma H.R., Henning R.H., Cooper S.T. Hibernation and hemostasis. *Front Physiol.* 2023;14:1207003. DOI: 10.3389/fphys.2023.1207003.
- de Vrij E.L., Bouma H.R., Goris M., Weerman U., de Groot A.P., Kuipers J. et al. Reversible thrombocytopenia during hibernation originates from storage and release of platelets in liver sinusoids. *J Comp Physiol B.* 2021;191(3):603–615. DOI: 10.1007/s00360-021-01351-3.
- de Vrij E.L., Vogelaar P.C., Goris M., Houwertjes M.C., Herwig A., Dugbartey G.J. et al. Platelet dynamics during natural and pharmacologically induced torpor and forced hypothermia. *PLoS One.* 2014;9(4):e93218. DOI: 10.1371/journal.pone.0093218.
- Fernandez-Moure J.S., Van Eps J.L., Cabrera F.J., Barbosa Z., Medrano Del Rosal G., Weiner B.K. et al. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *J Surg Res.* 2017;207:33–44. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.063.
- Gehrke S., Rice S., Stefanoni D., Wilkerson R.B., Nemkov T., Reisz J.A. et al. Red Blood Cell Metabolic Responses to Torpor and Arousal in the Hibernator Arctic Ground Squirrel. *J Proteome Res.* 2019;18(4):1827–1841. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00018.
- Gillen A.E., Fu R., Riemondy K.A., Jager J., Fang B., Lazar M.A. et al. Liver Transcriptome Dynamics During Hibernation Are Shaped by a Shifting Balance Between Transcription and RNA Stability. *Front Physiol.* 2021;12:662132. DOI: 10.3389/fphys.2021.662132.

17. Gonias S.L. Plasminogen activator receptor assemblies in cell signaling, innate immunity, and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;321(4):C721–C734. DOI: 10.1152/ajpcell.00269.2021.
18. Haverkamp F.J.C., Giesbrecht G.G., Tan E.C.T.H. The prehospital management of hypothermia — An up-to-date overview. *Injury.* 2018;49(2):149–164. DOI: 10.1016/j.injury.2017.11.001.
19. Hendriks K.D.W., Castela Forte J.N., Kok W.F., Mungroop H.E., Bouma H.R., Scheeren T.W.L. et al. Mild hypothermia during cardiopulmonary bypass assisted CABG is associated with improved short- and long-term survival, a 18-year cohort study. *PLoS One.* 2022;17(8):e0273370. DOI: 10.1371/journal.pone.0273370.
20. Hendriks K.D.W., Joschko C.P., Hoogstra-Berends F., Heegsma J., Faber K.N., Henning R.H. Hibernator-Derived Cells Show Superior Protection and Survival in Hypothermia Compared to Non-Hibernator Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1864. DOI: 10.3390/ijms21051864.
21. Iles T.L., Laske T.G., Garshelis D.L., Iaizzo P.A. Blood clotting behavior is innately modulated in *Ursus americanus* during early and late denning relative to summer months. *J Exp Biol.* 2017;220(Pt 3):455–459. DOI: 10.1242/jeb.141549.
22. Itenov T.S., Johansen M.E., Bestle M., Thormar K., Hein L., Gyldensted L. et al. Cooling and Surviving Septic Shock (CASS) Trial Collaboration. Induced hypothermia in patients with septic shock and respiratory failure (CASS): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):183–192. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30004-3.
23. Johansen M.E., Jensen J.U., Bestle M.H., Ostrowski S.R., Thormar K., Christensen H. et al. Mild induced hypothermia: effects on sepsis-related coagulopathy—results from a randomized controlled trial. *Thromb Res.* 2015;135(1):175–82. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.10.028.
24. Kiekkas P., Fligou F., Igoumenidis M., Stefanopoulos N., Konstantinou E., Karamouzos V. et al. Inadvertent hypothermia and mortality in critically ill adults: Systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2018;31(1):12–22. DOI: 10.1016/j.aucc.2017.01.008.
25. Lebois M., Josefsson E.C. Regulation of platelet lifespan by apoptosis. *Platelets.* 2016;27(6):497–504. DOI: 10.3109/09537104.2016.1161739.
26. Liu Y., Wang B., Wang L., Vikash V., Wang Q., Rogendorf M. et al. Transcriptome Analysis and Comparison of *Marmota monax* and *Marmota himalayana*. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165875. DOI: 10.1371/journal.pone.0165875.
27. Ou J., Ball J.M., Luan Y., Zhao T., Miyagishima K.J., Xu Y. et al. iPSCs from a Hibernator Provide a Platform for Studying Cold Adaptation and Its Potential Medical Applications. *Cell.* 2018;173(4):851–863.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.010.
28. Stolla M., Bailey S.L., Fang L., Fitzpatrick L., Gettinger I., Pellham E. et al. Effects of storage time prolongation on in vivo and in vitro characteristics of 4°C-stored platelets. *Transfusion.* 2020;60(3):613–621. DOI: 10.1111/trf.15669.
29. Splinter N., Mancosky A., Laffin C., Clement M., Nisius M., Arbs B. et al. Platelets from 13-lined ground squirrels are resistant to cold storage lesions. *J Comp Physiol B.* 2023;193(1):125–134. DOI: 10.1007/s00360-022-01469-y.
30. Talaei F., Bouma H.R., Van der Graaf A.C., Strijkstra A.M., Schmidt M., Henning R.H. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through the CBS/H2S pathway. *PLoS One.* 2011;6(7):e22568. DOI: 10.1371/journal.pone.0022568.
31. Thienel M., Müller-Reif J.B., Zhang Z., Ehreiser V., Huth J., Shchurovska K. et al. Immobility-associated thromboprotection is conserved across mammalian species from bear to human. *Science.* 2023;380(6641):178–187. DOI: 10.1126/science.abo5044.
32. Van Poucke S., Stevens K., Marcus A.E., Lancé M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J.* 2014;12(1):31. DOI: 10.1186/s12959-014-0031-z.
33. Vardon F., Mrozek S., Geeraerts T., Fourcade O. Accidental hypothermia in severe trauma. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(5):355–361. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.05.001.
34. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
35. Welinder K.G., Hansen R., Overgaard M.T., Brohus M., Sønderkær M., von Bergen M. et al. Biochemical Foundations of Health and Energy Conservation in Hibernating Free-ranging Subadult Brown Bear *Ursus arctos*. *J Biol Chem.* 2016;291(43):22509–22523. DOI: 10.1074/jbc.M116.742916.
36. White K., Faruqi U., Cohen AAT. New agents for DOAC reversal: a practical management review. *Br J Cardiol.* 2022;29(1):1. DOI: 10.5837/bjc.2022.001.