

ОСОБЕННОСТИ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ

Соседова М.Н.¹, Корсиков Н.А.¹, Долгатов А.Ю.¹, Концеба В.В.¹, Долгатова Е.С.¹, Невмержицкая А.И.¹, Лепилов А.В.¹, Бобров И.П.¹, Гервальд В.Я.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru

Действие низких температур на живой организм приводит к реорганизации и структурной перестройке тканей и органов. Данные процессы в большей степени зависят от длительности, интенсивности воздействия холода на организм, а также от состояния самого организма. Адаптация к воздействию низких температур может продолжаться до 5–7 лет, преимущественно затрагивая систему органов дыхания и кожные покровы. Адаптационные реакции сопровождаются активацией перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной защиты, нарушением целостности клеточных мембран, изменением кислородного режима, изменениями в свертывающей системе крови, нарушением двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, снижением местного иммунного ответа слизистой органов дыхания. В настоящем обзоре приведены результаты последних работ, посвященных воздействию низких температур на ткань легких. Подробно рассмотрен вопрос ее морфометрических изменений. Актуальность данной статьи заключается в отсутствии подобных обзоров за последние несколько лет и необходимости систематизации имеющихся на настоящий момент результатов исследований. Более полное понимание механизмов воздействия гипотермии на такой жизненно важный орган, как легкие, может сыграть значительную роль не только в сфере клинической медицины и физиологии, но и в судебно-медицинской экспертизе при установлении причины смерти.

Ключевые слова: адаптация, холодовой стресс, гипотермия, органы дыхания, легкие.

PECULIARITIES OF COMPENSATORY-ADAPTIVE REORGANIZATION OF THE RESPIRATORY SYSTEM UNDER CONDITIONS OF HYPOTHERMIC EFFECTS OF DIFFERENT LEVELS

Sosedova M.N.¹, Korsikov N.A.¹, Dolgатов A.Yu.¹, Kontseba V.V.¹, Dolgatova E.S.¹, Nevmerzhitskaya A.I.¹, Lepilov A.V.¹, Bobrov I.P.¹, Gervald V. Y.¹

¹FSBEI HE «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Barnaul e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru

The effect of low temperatures on a living organism leads to the reorganization and structural restructuring of tissues and organs. These processes depend to a greater extent on the duration, intensity of exposure to cold on the body, as well as on the state of the body itself. Adaptation to low temperatures can last up to 5–7 years, mainly affecting the respiratory system and skin. Adaptation reactions are accompanied by activation of lipid peroxidation, decrease of antioxidant protection, disturbance of cell membrane integrity, changes in oxygen regime, changes in blood coagulation system, disturbance of motor activity of cilia of atopic epithelium, decrease of local immune response of respiratory mucosa. This review presents the results of recent works devoted to low temperature effect on lung tissue. The question of its morphometric changes is considered in detail. Relevance of this article lies in the lack of similar reviews over the past few years and the need to systematize the currently available research results. A more complete understanding of the mechanisms of hypothermia effects on such a vital organ as lungs can play a significant role not only in clinical medicine and physiology, but also in forensic medical examination in order to establish the cause of death.

Keywords: adaptation, cold stress, hypothermia, respiratory organs, lungs.

Гипотермия – переохлаждение организма, которое является чрезмерным для поддержания нормального метаболизма и функционирования организма. Для человека критическим переохлаждением считается снижение температуры до 35°C и ниже. Гипотермия

классифицируется в зависимости от уровня температуры на легкую (32–35°C), умеренную (28–32°C), тяжелую (28–20°C) и глубокую (< 20°C) [1].

Тепло, выделяемое преимущественно мышечной тканью, а также печенью и сердцем, теряется через кожу и легкие. При снижении температуры тела возникают многие физиологические изменения. Они в основном локализуются в сердечно-сосудистой системе, приводят к формированию J-волны Осборна и другим аритмиям, снижению электрической активности ЦНС, холодовому диурезу и некардиогенному отеку легких [2, 3]. При постепенном снижении общей температуры тела сердце и легкие замедляют свою работу. Так запускается процесс теплосбережения организма, направленный на предотвращение гипотермического повреждения головного мозга. При дальнейшем падении температуры замедляется умственная активность, снижаются частота дыхания и сердечный ритм [4, 5].

Зависимость функционального состояния дыхательной системы от экологического состояния окружающей среды является важной проблемой России. По данным Росстата, в период с 1990 по 2020 гг. среднегодовая смертность от заболеваний органов дыхания составила 88 949 человек. Так, в 2014 г. в России (без учета Крымского федерального округа) показатель смертности населения от заболеваний органов дыхания составил 54,5, в том числе от пневмоний – 27,2 на 100 тыс. населения. В структуре смертности населения России по причине заболеваний органов дыхания в 2014 г. пневмония составляла 49,9% всех случаев, хронические болезни нижних дыхательных путей – 43,2%, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких – 40,39%, бронхиальная астма – 2,3%. За 9 месяцев 2015 г. показатель смертности населения от заболеваний органов дыхания составил 52,9, от пневмоний – 24,6, от гриппа и острых респираторных заболеваний – 0,3 на 100 тыс. населения [6].

На данный момент существует большое количество литературы, посвященной гипотермии. Но при этом лишь малая ее часть посвящена морфофункциональным изменениям, возникающим в легочной ткани при холодовой травме. Имеется не так много исследований, в которых можно найти информацию об адаптационно-приспособительных процессах бронхолегочной системы. Данные проблемы делают тему литературного обзора актуальной для фундаментальной и клинической медицины.

Цель исследования: изучить особенности морфофункциональной реорганизации ткани легкого в условиях холодовой травмы, определить уровень разработанности проблемы и перспективы дальнейшего изучения.

В рамках исследования были произведены анализ и обобщение литературных данных, проведены сравнительный анализ полученной информации, обобщение результатов исследования, формулировка выводов. В исследовании использовались статьи,

опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Были использованы базы данных: E-Library; Cochrane; MEDLINE; EMBASE и др. Критерии отбора: год выхода не ранее 2012, соответствие содержания исследуемому вопросу.

Холод, воздействуя на организм, вызывает развитие компенсаторно-приспособительных реакций в ткани легких, которые направлены на поддержание нормальной температуры тела. Бронхо- и бронхиолоспазм препятствует резкому проникновению холодного воздуха в дыхательные пути и уменьшает площадь соприкосновения с эпителием. Благодаря «калориферному» эффекту в перибронхиальных сосудах воздух согревается, а обильная секреция слизи тормозит охлаждение эпителия за счет испарения. Компенсаторная эмфизема возникает перибронхиально вокруг спазмированных бронхов. Остальные изменения, характерные для гипотермии (очаговые дистелектазы, стазы эритроцитов в просветах капилляров, артериол и венул, внутриальвеолярный отек, кровоизлияния в просветы альвеол и выпадение фибрина), возникают при срыве адаптации к низким температурам [7, 8, 9].

При анализе данных признаков у людей, погибших от смертельной гипотермии, было выявлено, что при медленном темпе умирания изменения в органах дыхания имели более выраженный характер. Стоит отметить, что смерть от переохлаждения часто возникает на фоне сопутствующей патологии, из-за которой снижается уровень достоверности морфологических признаков, специфических для гипотермии [10, 11].

Отдельного внимания заслуживают результаты экспериментальных исследований С.В. Зиновьева и соавторов [12]. При органомерическом исследовании органов дыхания крыс в эмбриональном периоде, на которых оказывала действие низкая температура, отмечается изменение строения легких: в левом легком отсутствует междолевая борозда, а также отмечается резкое полнокровие легочных вен, которое лежит в основе развития легочной гипертензии. При цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа отмечается инфильтрация просветов альвеол и бронхиол воспалительными клетками (нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами). Отсутствие междолевой борозды при наличии двух долевых бронхов вызывает возникновение гипостатических явлений в левой легочной вене, потому что препятствует спадению левого легкого у крыс при выдохе.

При воздействии нескольких стрессовых факторов (низкой температуры и иммобилизации) возникают изменения в кровоснабжении легких в виде сниженного кровенаполнения, вазоконстрикции прекапилляров, а также происходит венозный застой крови по малому кругу кровообращения. Данные гемодинамические изменения отмечаются у подавляющего числа экспериментальных животных. В морфологической картине основные

изменения отмечались в микроциркуляторном русле и сопровождалась развитием спазма артериол и полнокровием капилляров, а также полнокровием посткапиллярных венул. На конечных этапах исследования реактивный бронхоспазм приводил к очаговой эмфиземе, чередующейся с очаговыми дистелектазами в ткани легкого [13, 14].

На современном этапе развития медицинских знаний методы гипотермии широко используются в кардиохирургии. В условиях гипотермии для защиты организма от повреждающего действия ишемии проводятся операции по поводу аневризмы и расслоения аорты. В самом начале исследований применялась глубокая гипотермия, на данный момент имеются работы, в которых рассматривается использование умеренной и легкой гипотермии. Это позволяет сократить продолжительность искусственной вентиляции легких в операционном периоде, снизить риски коагулопатии и повышения системного воспалительного ответа и дальнейшего развития синдрома полиорганной недостаточности [15, 16].

Методы гипотермии применяются при лечении хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Обычно тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии выполняется при искусственном кровообращении и гипотермической остановке кровообращения. Минусом данного метода является большой риск развития ишемии головного мозга с развитием неврологического дефицита, нарушения свертывающей системы крови, почечной недостаточности, а также развития SIRS, что может привести к дыхательной дисфункции.

Были проанализированы дифференциально экспрессируемые гены (ДЭГ) при радиационно-индуцированном поражении легких крыс и выявлен формирующийся защитный механизм вследствие легкой гипотермии при радиационно-индуцированном поражении легких у крыс на транскриптомном уровне. 2 790 ДЭГ в группе с легкой гипотермией были сравнены с модельной группой. Выявлено, что 2 257 генов были активированы, а 533 гена были подавлены. Когда для проверки 5 ключевых генов использовали ПЦР в реальном времени, результат согласовывался с последовательностью РНК. В итоге были выявлены ДЭГ, доказывающие защитную роль легкой гипотермии от радиационного поражения легких у крыс [17].

Отдельного внимания заслуживают исследования, где при воздействии на крыс иммерсионной гипотермией температурой 8–10⁰С длительностью 90 минут у них возникал паралич дыхательного центра, который приводил к остановке дыхания. Далее в экспериментальной модели подсоединяли аппарат искусственного дыхания. Это приводило к восстановлению сердечного ритма и мозгового кровоснабжения. Метод искусственной вентиляции легких позволяет продлевать работу сердца и поддерживать мозговое

кровообращение при остановке дыхания, вызванной низкими температурами. При дальнейшем продолжении эксперимента отмечалось влияние времени начала искусственной вентиляции легких при воздействии гипотермии. Было выяснено, что, чем меньше интервал подключения к аппарату искусственного дыхания, тем быстрее сердце восстанавливает свою работу и ритм. Чем дольше длится период гипоксии сердечной мышцы, тем более выражены повреждения кардиомиоцитов. Таким образом, при спасении пострадавших от действия низких температур при необходимости жизненно важным является подключение аппарата искусственной вентиляции легких для кислородного обеспечения сердца и организма в целом [18, 19, 20].

При исследовании действия гипотермии на эпителий дыхательных путей крыс разного возраста было отмечено, что в эпителии трахеи возрастает количество тучных, бокаловидных и промежуточных клеток одинаково у старых и молодых крыс. У старых крыс при охлаждении в эпителии встречаются гипертрофированные реснитчатые клетки, резко снижается количество базальных клеток. Во внутридольковых бронхах отмечается наличие клеток Клара и реснитчатых клеток, причем в группе старых крыс клетки Клара теряют контакт с базальной мембраной. У молодой популяции отмечались пролиферация реснитчатых клеток, а также повышенная митотическая активность клеток Клара. У старых наблюдалась противоположная картина – снижение числа реснитчатых клеток, основная часть которых имела признаки развития дегенеративных процессов. После воздействия низких температур отмечалась активация перекисного окисления липидов в обеих группах исследования. Показатель витамина Е снижался как у молодых, так и у старых животных, но выраженные изменения отмечались в группе старых крыс. Данные изменения свидетельствуют о менее активной приспособляемости к низким температурам у старых крыс ввиду снижения антиоксидантной защиты и, как следствие, более интенсивной активации реакций перекисного окисления липидов, что приводит к дальнейшему росту количества поврежденных клеток. При влиянии низкой температуры в течение 14 дней на экспериментальных животных отмечались накопление в тканях начальных производных перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов – и снижение окончательных продуктов – малонового диальдегида. В легких концентрация малонового альдегида снижалась в 3 раза в сравнении с группой контроля. А краткосрочное воздействие гипотермии на крыс вызывало снижение активности каталазы, повышенную продукцию низкомолекулярных антиоксидантов. В легких крыс экспериментальной группы данный показатель был выше в 22 раза по сравнению с крысами интактной группы. Активность каталазы в ткани легкого снижалась относительно контрольных значений в 1,7 раза [21].

В исследовании, сравнивающем активность тучных клеток при многократной и однократной глубокой иммерсионной гипотермии, было установлено, что при однократной глубокой иммерсионной гипотермии сразу после воздействия стрессорного фактора тучные клетки были в истощенном состоянии, большинство из них находилось в стадии дегрануляции. На второй день количество тучных клеток возрастало, их основная часть находилась в межальвеолярных перегородках, что может говорить о пополнении пула тучных клеток за счет юных форм. На 7-й день мастоциты перемещались в перибронхиальную область, количество дегранулирующих клеток снижалось. На 14-й день эксперимента количество дегранулированных лаброцитов было минимальным, приближалось к норме. При многократной ежедневной глубокой иммерсионной гипотермии число тучных клеток в легочной ткани и их дегранулирующие формы возрастали по сравнению с однократной гипотермией. На 2-й день перемещение тучных клеток нарастало, в итоге на 7-й день увеличивалась перибронхиальная и периваскулярная инфильтрация, которая становилась более интенсивной на 14-й день эксперимента. Результаты исследования показали, что при многократной глубокой иммерсионной гипотермии у крыс формируется приспособление бронхолегочной системы к низким температурам [22, 23, 24].

Определенную роль при формировании защитно-приспособительных реакций играют клетки Клара, которые секретируют компоненты сурфактанта. Сразу после действия глубокой однократной иммерсионной гипотермии клетки принимают уплощенную округлую форму, типичные выросты цитоплазмы исчезают. На 2-е сутки постгипотермического периода в клетках Клара отмечалась гиперплазия с единичными митозами. На 7-е сутки клетки вытягивались, приобретали цитоплазматические выросты. К 14-м суткам клетки Клара приобретали свою исходную морфологическую форму. Данная работа подтверждает неблагоприятное воздействие низких температур, которое приводит к адаптивно-приспособительной реакции клеток Клара терминальных бронхиол [25].

Исследование, направленное на изучение эффектов гипотермии, вызванной частичной жидкостной вентиляцией легких у собак с острым повреждением легких (ОПЛ), показало, что умеренная гипотермия, вызванная частичной жидкостной вентиляцией перфторуглеродом, может увеличить способность к оксигенации, парциальное давление кислорода, экспрессию противовоспалительного фактора IL-10 и улучшить податливость легких у собак с ОПЛ [26].

На данный момент есть разработанная методика, применяемая во время проведения тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии, – антеградная унилатеральная перфузия головного мозга в условиях умеренной гипотермии. При помощи данной методики можно сократить продолжительность искусственного кровообращения, отказаться от полного прекращения церебрального кровотока. В исследованиях Т.А. Калинина и соавторов [27],

сравнивающих вышеперечисленные методы, было доказано, что у пациентов первой группы, которым проводилась операция в условиях умеренной гипотермии с проведением антеградной унилатеральной перфузии головного мозга, не возникли неврологические нарушения, в отличие от пациентов второй группы, оперированных в условиях гипотермической остановки кровообращения. Респираторный индекс был выше у пациентов первой группы, но при этом различия между группами не имели достоверной разницы. Авторы предполагают, что это связано с накоплением внеклеточной жидкости.

Экспериментально доказано, что терапевтическая гипотермия повышает активность легочного сурфактанта *in vivo* за счет неизвестных молекулярных механизмов. Биофизическую активность очищенного поверхностно-активного сурфактанта свиньи тестировали в медленной динамике, подобной дыханию, с помощью сурфактометрии с ограниченной каплей (CDS) и с помощью пузырькового сурфактометра (CBS) при 33°C и при 37°C. Также анализировали зависящую от температуры активность поверхностно-активного вещества при ингибировании плазмой с последующим восстановлением активности за счет дополнительных добавок поверхностно-активного вещества. Способность поверхностно-активного вещества резко снижать поверхностное натяжение повышалась при температуре тела 33°C. Резистентность сурфактанта к ингибированию плазмой повышалась, а восстановительная терапия была более эффективной при снижении температуры. Это может объяснить улучшение респираторных исходов, наблюдаемое у охлажденных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, и открывает новые возможности в лечении острого повреждения легких [28].

На данный момент созданы средства, способные предотвратить повреждающее действие холода. Они активно используются для профилактики заболеваний органов дыхания. При воздействии низких температур нарушается архитектура ресничек и снижается регенераторный потенциал слизистой трахеи, поскольку уменьшается количество промежуточных и базальных клеток респираторного эпителия. Повышается выработка слизи за счет увеличения количества тучных и бокаловидных клеток.

В результате воздействия на организм гипотермии происходят повышенное образование кислородных производных, увеличение активности процессов перекисного окисления липидов, а также истощение антиоксидантной системы. При введении L-аргинина возникает восстановление кислотно-основного баланса и снижается сродство гемоглобина к кислороду, это повышает устойчивость организма к низкой температуре, снижая проявления гипоксии. L-аргинин снижает действие перекисного окисления липидов благодаря снижению диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в легких, сердце, печени, почках, что приводит к увеличению антиоксидантной защиты за счет увеличения активности каталазы в сердце,

печени, почках, а также к повышению содержания α -токоферола в тканях. Все это приводит к формированию равновесия между прооксидантами и антиоксидантами во время отогревания. Антиоксидантными свойствами обладает мелатонин, который при воздействии оксида азота образует N-нитрозомелатонин, выступающий в роли донора NO, что при отогревании приводит к снижению активности перекисного окисления липидов. Также стоит отметить роль эритропоэтина, который увеличивает образование оксида азота путем активации эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению повреждающего эффекта низких температур путем снижения активности процессов перекисного окисления липидов [29].

В экспериментальном исследовании препарата моллюскам, который обладает иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами, было доказано его выраженное протективное действие на слизистые оболочки дыхательных путей. Реснитчатый покров сохранял свою волнообразную поверхность, несмотря на то, что на поверхности ресничек определялось небольшое количество клеточных элементов и слизи. Также моллюскам предупреждал усиление процессов перекисного окисления липидов и избыточное потребление витамина E, оставляя их на уровне, равном уровню у интактных подопытных животных [30].

Заключение. Таким образом, на данный момент имеется недостаточное количество работ, посвященных структурно-морфологической реорганизации ткани легкого в условиях воздействия низкой температуры. Выявлены адаптивно-приспособительные возможности организма к низким температурам на примере клеток Клара терминальных бронхиол. Одним из важных элементов адаптации легких к низким температурам являются тучные клетки, которые участвуют в процессах восстановления ткани и адаптации. Некоторые экспериментальные исследования доказывают формирование приспособления бронхолегочной системы к низким температурам еще в эмбриональном периоде. Продолжаются эксперименты в области профилактики заболеваний органов дыхания. На примере препарата моллюскам было выявлено его протективное действие на слизистые оболочки дыхательных путей в условиях гипотермии. Действие низких температур успешно используется во многих отраслях медицины благодаря антигипоксическим свойствам, снижению потребления тканями кислорода для уменьшения повреждающих действий других факторов.

Множество современных исследований показали позитивное терапевтическое влияние умеренной гипотермии при остром повреждении легких, а также в послеоперационном периоде. Методы гипотермии применяются в кардиоваскулярной хирургии, нейрохирургии, при реабилитации пациентов с церебральной патологией. Доказано, что низкие температуры оказывает выраженное нейропротекторное действие и предотвращают развитие вторичных

повреждений головного мозга [31]. Последние исследования подтвердили защитную роль умеренной гипотермии при воздействии на организм радиации. Однако недостаточно изученным остается вопрос количественного и качественного изменения клеточных структур органов дыхания при гипотермическом повреждении. Воздействие гипотермии на легкие требует дальнейших исследований для получения полной картины терморегуляции и адаптации организма к низким температурам.

Список литературы

1. Угаров Г.С., Алексеев Р.З. К вопросу об обезвоживании организма человека в условиях естественной гипотермии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 9. С. 130-133.
2. Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Яушев Т.Р., Вогнерубов Р.Н., Мельникова С.Ю., Воронков С.В., Логвинов С.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014. № 29 (2). С. 71-74. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2-71-74.
3. Халиков А.А., Саперовская В.Е., Орловская А.В. Микроморфометрические критерии диагностики смерти от гипотермии // Медицинская экспертиза и право. 2015. № 3. С. 32-34.
4. Витер В.И., Пудовкин В. В., Юрасов В. В., Кульбицкий Б. Н., Покотиленко В.Г., Филиппенкова Е. И. Общее переохлаждение организма. Посмертное промерзание трупа // М., 2012. С. 10-12.
5. Нагибин О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г., Мурзина Е.В., Беликова Т.М. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 54., № 2. С. 202-205.
6. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения // Пульмонология. 2016. С. 389-397. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
7. Осьминкин В.А. Некоторые морфологические особенности легочной ткани, характеризующие темп переохлаждения // Судебно-медицинская экспертиза. 1990. № 3. С. 13-15.
8. Осьминкин В.А., Осьминкин С.В. Компенсаторно-приспособительные реакции дыхательной системы как диагностические критерии при гистологических исследованиях в судебной медицине // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 3. С. 12-16.

9. Чайка В.В. Оценка морфофункционального состояния дыхательных путей и кожи при действии низких температур и католита (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2012. С. 21.
10. Zafren K., Giesbrecht G.G., Danzl D.F., Hackett P.H. Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia. *Wilderness & environmental medicine*. 2014. Т. 25. N. 4. P. 425-445. DOI: 10.1016/j.wem.2014.10.010.
11. Гулдаева З.Н., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Фоминых С.А., Малинина Е.И., Алымова Е.Е., Соседова М.Н., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А, Молодых О.П. Ретроспективный анализ патоморфологических изменений в легких у людей, погибших от смертельной гипотермии // *Бюллетень медицинской науки*. 2019. № 2 (14). С. 38-44.
12. Зиновьев С.В., Целуйко С.С., Селиверстов С.С., Козлова В.С. Левое легкое крыс в качестве модели легочной венозной гиперемии // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016. № 4. С. 32-33.
13. Хамчиев К.М. Легочное кровообращение и морфофункциональные изменения в легких крыс при сочетанном влиянии гипотермии и иммобилизации // *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 7. С. 153-154.
14. Хамчиев К.М. Гемодинамика в легких крыс при гипотермии на фоне иммобилизации // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 6-2. С. 252-254.
15. Бокерия Л.А., Никитин Е.С., Мироненко В.А., Рычин С.В., Выгановская Н.Б., Макрушин И.М., Гордеев С.Л. Нарушение функции легких в ближайшем послеоперационном периоде у больных, оперированных на восходящей аорте с расширением вмешательства на дугу аорты // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. № 5. С. 34-37.
16. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Пономаренко И.В. Влияние уровня гипотермии в период циркуляторного ареста на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с аневризмами восходящей аорты // *Российский кардиологический журнал*. 2020. № 25 (8). С. 30-35.
17. Wang Y., Wang X., Xu W., Wang Y., Huang L., Yue J., An Q., Li S. Transcriptome analysis of mild hypothermia protection against radiation-induced rat lung injury based on RNA-seq. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 2021. № 46 (4). P. 345-350. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190727.
18. Мельникова Н.Н., Арокина Н.К. Исследование кровотока в головном мозге крыс при иммерсионном охлаждении и искусственной вентиляции легких // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016. № 4. С. 145-151.

19. Арокина Н.К. Влияние времени начала искусственной вентиляции легких на скорость восстановления ритмичной работы сердца крыс после холодового апноэ после гипотермии // Ульяновский медико-биологический журнал. Приложение. 2016. № 4. С. 10-12.
20. Арокина Н.К., Лучаков Ю.И., Зилов В.Г., Несмеянов А.А. Восстановление работы сердца у крыс и снижение температурного порога его остановки посредством искусственной вентиляции легких в условиях глубокой гипотермии // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. 2019. № 1. С. 7-11.
21. Николаев В.М., Корякина Л.П., Федорова С.А. Влияние низких температур на перекисное окисление липидов в тканях экспериментальных животных // Достижения науки и техники АПК. 2018. Т. 32. № 4. С. 62-64.
22. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Алымова Е.Е., Соседова М.Н., Крючкова Н.Г., Орлова О.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика тучноклеточной популяции легких крыс при однократной и многократной глубокой иммерсионной гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28749> (дата обращения 10.07.2022).
23. Бобров И.П., Лепилов А.В., Шахматов И.И., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Орлова О.В., Шепелева Н.В., Лушникова Е.Л., Бакарев Л.А., Молодых О.П. Роль тучных клеток в процессах адаптации легких к однократной и многократной глубокой гипотермии // Бюллетень медицинской науки. 2020. № 2 (18). С. 10-17.
24. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Алымова Е.Е., Крючкова Н.Г., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. Тучноклеточная инфильтрация легких крыс после гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28446> (дата обращения: 10.07.2022).
25. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Шепелева Н.В., Орлова О.В., Кирей Е.Д., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика клеток Клара терминальных бронхиол крыс Вистар при глубокой однократной иммерсионной гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29655> (дата обращения: 10.07.2022).
26. Wei F., Hu Y., Jiang M., Ye L., Yang L. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury. *Annals of Palliative Medicine*. 2020. № 9 (4). P. 2141-2151. DOI: 10.21037/apm-20-1275.
27. Калинин Р.А., Корнилов И.А., Чернявский М.А., Едемский А.Г., Чернявский А.М. Способы перфузионного обеспечения оперативного лечения хронической

посттромбоэмболической легочной гипертензии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 4. С. 37-41.

28. Autilio C., Echaide M., Cruz A., García-Mouton C., Hidalgo A., Da Silva E., De Luca D., Sørli JB., Pérez-Gil J. Molecular and biophysical mechanisms behind the enhancement of lung surfactant function during controlled therapeutic hypothermia. *Scientific Reports*. 2021. № 11 (1). P. 728. DOI: 10.1038/s41598-020-79025-3.

29. Глуткин С.В., Зинчук В.В. Кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное равновесие при холодовом воздействии и последующем отогревании в условиях коррекции // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. № 2. С. 24-27.

30. Шутикова А.Л., Целуйко С.С., Запорожец Т.С., Эпштейн Л.М., Беседнова Н.Н. Влияние моллюскама на мокоцилиарную систему воздухоносного отдела легких и свободнорадикальные процессы при гипотермии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 99-102.

31. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Чубарова М.А., Усманов Э.Ш., Пранил Прадхан, Гречко А.В. Коррекция нарушений теплового баланса головного мозга в терапии и реабилитации пациентов с церебральной патологией // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019. № 4. С. 56-63.