

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
С.С. Находкин, С.А. Федорова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs689466 ГЕНА *PTGS2* С УРОВНЕМ ИРИСИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.20

УДК 577.17

Цель настоящей работы - анализ полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у якутов, проживающих в холодных климатических условиях. Выявлено, что уровни ирисина у мужчин с генотипом ТТ были статистически значимо выше, чем у мужчин с генотипами СТ+СС. Кроме того, у мужчин с генотипом ТТ была более низкая масса тела, чем у мужчин с генотипами СТ+СС. Обнаруженная ассоциация генотипа ТТ rs689466 гена *PTGS2* у мужчин с повышенными уровнями ирисина и более низкой массой тела может свидетельствовать о влиянии простагландина E2 на сократительный термогенез при холодовом стрессе, что может играть определенную роль в адаптации человека к холодному климату.

Ключевые слова: ирисин, простагландин E2, ген *PTGS2*, rs689466, лихорадка, холодовой стресс.

The aim of this study is to analyze the polymorphism rs689466 of the *PTGS2* gene with the level of irisin in blood plasma in the population of Yakuts living in cold climatic conditions. Irisin levels in men with TT genotype ($8.2 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$) were significantly higher compared to men with CT+CC genotypes ($7.1 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$; $U=261$; $p=0.005$). In addition, men with the TT genotype had lower weight ($63.6 \pm 6.67 \text{ kg}$) than men with the CT+CC genotypes ($67.93 \pm 7.28 \text{ kg}$; $U=279$; $p=0.01$). The detected association of the TT rs689466 genotype of the *PTGS2* gene with elevated irisin levels and with a lower weight in men may indicate the effect of prostaglandin E2 on shivering thermogenesis during cold stress, which may play a role in human adaptation to cold climate.

Key words: irisin, prostaglandin E2, gene *PTGS2*, rs689466, fever, cold stress.

Введение. Одним из ключевых механизмов в физиологии человека является способность ощущать и регулировать температуру тела, что имеет решающее значение для выживания. К защитным реакциям организма можно отнести лихорадку, которая сопровождается повышением температуры тела в ответ на пирогенные вещества [14], что стимулирует механизмы иммунной защиты [6]. Повышение температуры тела во время лихорадки происходит за счет сократительного (в скелетных мышцах) и несократительного (в бурой жировой ткани) термогенеза, а уменьшение пассивной потери тепла происходит за счет вазоконстрикции [8]. Однако основной вклад в повышенную выработку тепла при лихорадке вносит сократительный

термогенез, который сопровождается непроизвольным сокращением мышц (дрожью) и высвобождением в кровь гормона ирисина [7, 15].

Медиатором лихорадочной реакции является простагландин E2, который также может контролировать базальные механизмы терморегуляции. В 2015 г. Дж. Фостером и его коллегами была опубликована работа, посвященная новой гипотезе о роли простагландина E2 в процессах терморегуляции при холодовом стрессе [12]. Основные положения гипотезы базируются на том, что нейроны, чувствительные к холоду, и нейроны группы EP3 (рецептор простагландина E2) активируют одни и те же области гипоталамуса, которые ответственны за терморегуляцию [12]. В связи с этим непроизвольные термогенные реакции по поддержанию температуры тела во время холодового стресса идентичны механизмам, повышающим температуру тела во время лихорадки [12].

Простагландин E2 образуется в результате оксигенации и циклизации арахидоновой кислоты ферментом циклооксигеназа-2 [1]. Фермент циклооксигеназа-2 кодируется геном *PTGS2* [2], расположенным на хромосомном участке 1q25.2-q25.3 и содержащим 10 кодирующих экзонов [2, 3]. В гене *PTGS2* известно большое количество однонуклеотидных полиморфных

участков (SNP), некоторые из которых считаются функционально-значимыми [13]. К таким участкам относится SNP rs689466, который расположен в промоторном районе гена *PTGS2* [10, 13]. Анализ мПНК в тканях пищевода человека показал, что нормальный аллель Т rs689466 приводит к более высокой транскрипционной активности гена *PTGS2* по сравнению с мутантным аллелем С [4, 10]. Поскольку существует вариативность транскрипционной активности *PTGS2* в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма rs689466 [4, 10], то вероятно, это может влиять на роль простагландина E2 в терморегуляции при холодовом стрессе.

В связи с этим **целью** настоящей работы является анализ связи полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у якутов, проживающих в холодных климатических условиях.

Материал и методы исследования. Выборка исследуемых составила 263 чел. якутской национальности (183 женщины и 80 мужчин), их средний возраст $19,73 \pm 1,99$ года. На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Участники исследования самостоятельно заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и воз-

Якутский НЦ комплексных медицин. проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7129-6633, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., orcid.org/0000-0002-6984-7934, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., orcid.org/0000-0001-6866-9462;

Ин-т естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., orcid.org/0000-0002-6917-5760, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., orcid.org/0000-0002-6952-3868.

раст. Все дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

Антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) были измерены у всех участников стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [11]: дефицит массы тела ($\leq 18,49$ кг/м²), нормальная масса тела (18,5-24,99 кг/м²) и избыточная масса тела / ожирение (≥ 25 кг/м²).

Уровни ирисина в плазме крови натощак (мкг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) «Irisin ELISA BioVendor» («BioVendor – Laboratorní medicína A.S.», Чехия). Концентрацию ирисина в образцах измеряли при длине волны 450 нм на считывающем устройстве VICTOR X5 Multilabel Plate Reader («Perkin Elmer Inc.», США).

Геномную ДНК выделяли из крови с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование было проведено с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (<http://primerdigital.com/>). Были использованы следующие последовательности праймеров для rs689466 гена *PTGS2*: F: 5'-ATGAGTTGTGACCATGGATCAA-3'; 5'-AAAAACCTCCAAGTGAGTCTCTT-3'. Детекция была проведена с помощью стандартной ПЦР на T100 Thermal Cycler («Bio-Rad», Геркулес, США). Условия ПЦР для rs689466 были следующими: денатурация - 95°C (5 мин), отжиг - 58°C (45 с), элонгация 72°C (7 мин), всего 30 циклов. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) проводили с использованием эндонуклеазы *Bst4C I* («СибЭнзим», Россия), в соответствии с рекомендациями производителя. После инкубации с *Bst4C I* аллель Т rs689466 остается интактным (432 п.н.), в то время как аллель С расщепляется на 295 п.н. и 137 п.н. Разделение продуктов гидролиза проводили в горизонтальных электрофорезных камерах в 2%-ном агарозном геле. Визуализация электрофореграмм осуществлялась с помощью систем гелевидеодокументации фирмы «Bio-Rad» (Геркулес, США).

Полученные данные были проанализированы с помощью статистической программы Statistica 13.5 («TIBCO Software Inc.», США). Количественные результаты представлены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Частоту генотипов полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* в популяции якутов ($n=263$) проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Для проверки нормальности распределения был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Анализ ассоциаций между генотипами rs689466 гена *PTGS2* и уровнями ирисина, массы тела, роста и ИМТ был проведен с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Для поиска возможной роли аллельных вариантов rs689466 гена *PTGS2* в терморегуляции при холодовом стрессе был проведен ассоциативный анализ генотипов rs689466 с уровнем ирисина в плазме крови у жителей Якутии, проживающих в экстремально холодных климатических условиях Восточной Сибири. Была определена частота аллелей и генотипов полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* в популяции яку-

тов ($n=263$). Частота нормального аллеля Т составила 75%, а мутантного аллеля С – 25%. Частота встречаемости генотипа ТТ составила 55%, гетерозиготный вариант СТ составил 40%, а генотип СС встречался с частотой 5%. Распределение частоты генотипов rs689466 в выборке якутов ($n=263$) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,366$, $p=0,24$).

Средние уровни ирисина в плазме крови у женщин ($n=183$) и у мужчин ($n=80$) с учетом ИМТ представлены в табл. 1. Для ассоциативного анализа уровней ирисина с генотипами rs689466, редкий генотип СС был объединен с гетерозиготным генотипом СТ (СТ+СС). Анализ был проведен отдельно для мужчин ($n=60$) и для женщин ($n=142$) с нормальной массой тела. Тест Колмогорова-Смирнова выявил, что уровни ирисина у якутов с нормальной массой тела ($n=202$) не соответствовали критериям нормального распределения ($D=0,122$; $p<0,01$), в связи с этим анализ ассоциаций был проведен с помощью непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни. В результате значимые ассоциации были обнаружены у мужчин, но не были выявлены у женщин (табл. 2). У носителей

Таблица 1

Средние уровни ирисина (мкг/мл) у мужчин и женщин с учетом ИМТ

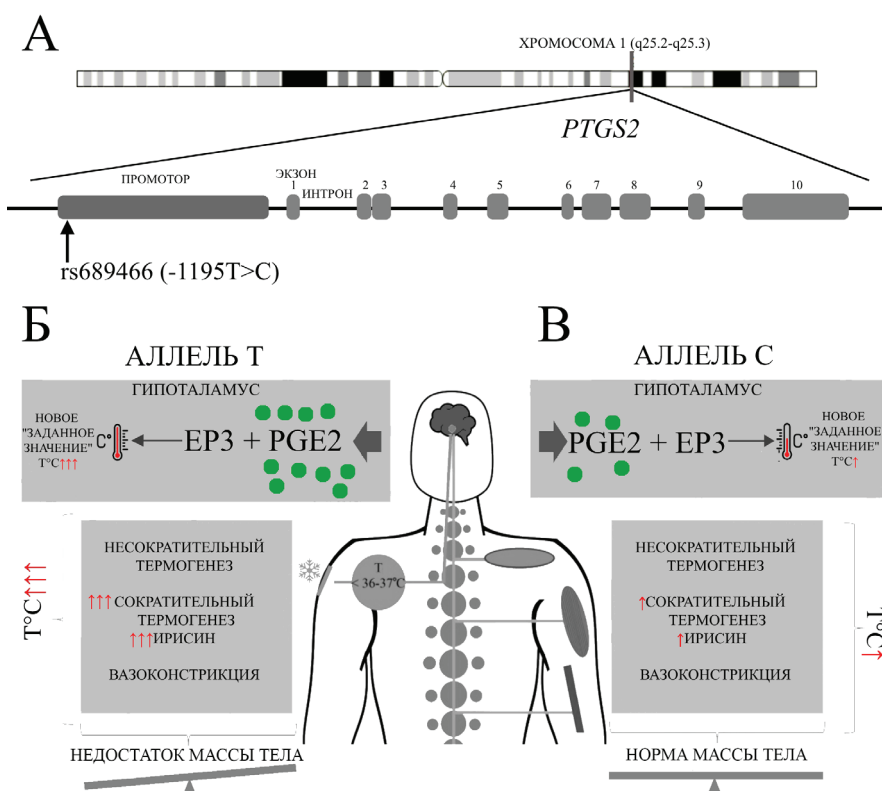
Категории ИМТ	Женщины	Мужчины
Дефицит массы тела	7,88 $\pm$ 1,96 ($n=25$)	8,52 $\pm$ 2,64 ($n=11$)
Нормальная масса тела	8,43 $\pm$ 2,94 ($n=142$)	7,65 $\pm$ 1,66 ($n=60$)
Избыточная масса тела	8,27 $\pm$ 1,96 ($n=16$)	9,17 $\pm$ 2,11 ($n=9$)

Таблица 2

Ассоциативный анализ уровней ирисина и антропометрических параметров с генотипами rs689466 гена *PTGS2* в популяции якутов

Параметры	Среднее $\pm$ стандартное отклонение		<i>U</i>	<i>p</i>
	ТТ ($n=114$)	СТ+СС ($n=88$)		
Ирисин, мкг/мл				
Ж	8,47 $\pm$ 3,05 ($n=84$)	8,38 $\pm$ 2,8 ($n=58$)	2397	0,87
М	8,2$\pm$1,85 ($n=30$)	7,1$\pm$1,25 ($n=30$)	261	0,005
Масса тела, кг				
Ж	55,87 $\pm$ 6,28 ($n=84$)	55,1 $\pm$ 5,10 ($n=58$)	2345	0,71
М	63,6$\pm$6,67 ($n=30$)	67,93$\pm$7,28 ($n=30$)	279	0,01
Рост, см				
Ж	160,76 $\pm$ 6,3 ($n=84$)	161,26 $\pm$ 5,7 ($n=58$)	2332	0,67
М	172,17 $\pm$ 5,84 ($n=30$)	174,37 $\pm$ 5,71 ($n=30$)	382	0,32
ИМТ, кг/м ²				
Ж	21,59 $\pm$ 1,71 ($n=84$)	21,17 $\pm$ 1,48 ($n=58$)	2086	0,15
М	21,44 $\pm$ 1,86 ($n=30$)	22,31 $\pm$ 1,86 ($n=30$)	331	0,08

Примечание: *U* – критерий Манна-Уитни; *p* – уровень статистической значимости; Ж – женщины; М – мужчины; жирным выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).



Простагландин E2 (PGE2) в механизмах терморегуляции при холодном стрессе: А – схематическое изображение локализации гена PTGS2 на хромосоме 1 (q25.2-q25.3) и структура гена с указанием расположения rs689466 в области промотора [5], Б – механизм терморегуляции PGE2 и его эффект у носителей аллеля Т, В – механизм терморегуляции PGE2 и его эффект у носителей аллеля С.

Примечание: T°C – температура тела, EP3 – рецептор простагландина E2, ↑ – слабое повышение, ↑↑ – сильное повышение * – воздействие холода на организм.

генотипа ТТ уровни ирисина ($8,2 \pm 1,85$ мкг/мл) были статистически значимо выше ($U=261$, $p=0,005$) по сравнению с генотипами СТ+СС ($7,1 \pm 1,25$ мкг/мл). Дополнительный анализ ассоциации генотипов rs689466 с антропометрическими параметрами (масса тела, рост и ИМТ) (табл. 2) показал, что у мужчин с генотипом ТТ ($63,6 \pm 6,67$ кг) масса тела была ниже, чем у мужчин с генотипами СТ+СС ($67,93 \pm 7,28$ кг; $U=279$, $p=0,01$).

Возможный механизм действия простагландина E2 при холодном стрессе. При термонеutralных условиях для оптимальной жизнедеятельности температура тела держится в пределах $36-37^\circ\text{C}$ [9]. Холодовой стресс приводит к снижению температуры тела ($<36-37^\circ\text{C}$), что в свою очередь стимулирует синтез простагландина E2 [12]. Для защиты организма от переохлаждения простагландин E2 воздействует на рецептор EP3 в преоптической области гипоталамуса, что приводит к активации экстренных механизмов терморегуляции, аналогичных лихорадочной реакции [12].

Скорее всего, чем выше уровень простагландина E2, тем выше будет новое «заданное значение» температуры тела. Поскольку для аллеля Т rs689466 гена PTGS2 характерна более высокая транскрипционная активность [4,10], мы предполагаем, что у носителей генотипа ТТ должны быть более повышенные уровни простагландина E2, что должно приводить к более высокому «заданному значению» температуры тела. В результате, у носителей генотипа ТТ будет более интенсивная или более продолжительная по времени стадия сократительного термогенеза и, следовательно, повышенные уровни ирисина в крови, чем у лиц с генотипом СТ и СС (рисунк).

Однако при постоянном воздействии холода, как в Якутии, где зима длится около 6 мес. и температура атмосферного воздуха в этот период колеблется в пределах от -60°C до -20°C , механизм терморегуляции по типу лихорадочной реакции может сильно истощать организм. Поэтому мы предполагаем, что относительно низкая мас-

са тела у носителей генотипа ТТ, по сравнению с носителями генотипов СС и СТ, связана с тем, что поступающие с пищей макронутриенты расходуются на более интенсивный или продолжительный по времени сократительный термогенез, а не на запасующую функцию, поскольку в холодных климатических условиях организм в первую очередь нацелен на поддержание термического гомеостаза. В свою очередь, адаптивная роль аллельного варианта Т rs689466 гена PTGS2, вероятно, связана с защитными механизмами, направленными против экстремально низких температур атмосферного воздуха для предотвращения быстрого переохлаждения и холодовой травмы.

Заключение. В настоящем исследовании у жителей Якутии была выявлена ассоциация генотипа ТТ rs689466 гена PTGS2 с повышенным уровнем ирисина и с пониженной массой тела у мужчин, что может свидетельствовать о влиянии простагландина E2 на сократительный термогенез при холодном стрессе. Мы предполагаем, что повышенная транскрипционная активность гена PTGS2 при аллельном варианте Т rs689466 может играть определенную роль в адаптации человека к холодному климату.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).

Литература

1. Aronoff D.M., Romanovsky A.A. Eicosanoids in non-febrile thermoregulation // Prog. Brain Res. 2007. 162. 15-25. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62002-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62002-5).
2. Assignment of the Human Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 (PTGS2) Gene to 1q25 by Fluorescence in Situ Hybridization. // Tay A., Squire J.A., Goldberg H., Skorecki K. Genomics. 1994. 23. 718-9. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1569>.
3. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2 // Kosaka T., Miyata A., Ihara H., Hara S., Sugimoto T., Takeda O. Eur. J. Biochem. 1994. 221 (3). 889-97. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18804.x>.
4. Cyclooxygenase-2 genetic polymorphism and stroke subtypes in Chinese // Chen G., Shan X., Cheng G., Tao H. J. Mol. Neurosci. 2013. 51. 467-73. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0078-5>.
5. Cyclooxygenase-2 haplotypes influence the longitudinal risk of malaria and severe malarial anemia in Kenyan children from a holoendemic transmission region // Anyona S.B., Hengartner N.W., Raballah E., Ongecha J.M., Lauve

N., Cheng Q. J. Hum. Genet. 2020. 65. 99-113. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0692-3>

6. Evans S.S., Repasky E.A., Fisher D.T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 6(15). 335-349. doi:10.1038/nri3843

7. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine // Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A. *PLoS One*. 2013. 8(4). e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>

8. Hasday J.D., Thompson C. Singh I.S. Fever, immunity, and molecular adaptations // *Compr. Physiol.* 2014. 4(1). 109-148. doi:10.1002/cphy.c130019

9. Hensel H., Schafer K. Thermoreception

and temperature regulation in man. New York: Springer New York. 1984. 51-64.

10. Identification of Functional Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 and Their Association With Risk of Esophageal Cancer // Zhang X., Miao X., Tan W., Ning B., Liu Z., Hong Y. *Gastroenterology*. 2005. 129(2). 565-76. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.003>

11. International Obesity Task Force. Obesity: Managing the Global Epidemic: Report of the World Health Organization (WHO) Consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997.

12. Is prostaglandin E2 (PGE2) involved in the thermogenic response to environmental cooling in healthy humans? // Foster J., Mager

A.R., Chrismas B.C.R., Thomasson K., Taylor L. *Med. Hypotheses*. 2015. 85. 607-11. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.022>

13. Luo D., Long Y., Chen G.-J. Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* 2015. 359(1-2). 100-5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.053>

14. Mackowiak P.A. Fever: Basic Mechanisms and Management. New York: Raven Press. 1991. 336.

15. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans // Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. *Diabetes*. 2014. 63. 3686-98. <https://doi.org/10.2337/db14-0513>

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С.Д. Нусугуров, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, Т.А. Григорьев

НЕПРЕДНАМЕРЕННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И ПОДДЕРЖАНИЕ НОРМОТЕРМИИ КАК ПРОФИЛАКТИКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.21

УДК 616-006.36 : 616-039.71

Выполнен обзор современной научной литературы, посвященной проблеме непреднамеренной интраоперационной гипотермии (НИГ) в онкологической хирургии и ее роли в развитии кардиальных осложнений. Представлены данные о факторах развития НИГ, влиянии продолжительности и характера оперативного вмешательства, а также различных видов и методов анестезии на степень гипотермии пациента. Изучены сведения о взаимосвязи тяжести НИГ с хирургическим профилем и коморбидностью пациента. Показано, что онкологические пациенты относятся к группе риска развития НИГ в периоперационном периоде, что свидетельствует о важности предотвращения гипотермии на этапах операции и анестезии. Анализируются результаты научных исследований о нежелательных эффектах НИГ, роли гипотермии в развитии различных осложнений, в том числе и кардиальных осложнений. Систематизированы данные о профилактике НИГ и методах ее профилактики. Показана возможность поддержания нормотермии пациента в снижении риска развития кардиальных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: непреднамеренная интраоперационная гипотермия, кардиальные осложнения, мониторинг температуры, активное согревание, ранний послеоперационный период.

A review is done of the latest research on unintentional intraoperative hypothermia (UIH) in oncological surgery, as well as its contribution to cardiac complications. Data are presented on the risk factors for developing UIH, the impact of surgery duration and type, as well as different anesthesia types and methods on the stage of the patient's hypothermia. Data on the relationship between the severity of UIH and the surgical profile of a patient and the patient's comorbidity were studied. It was revealed that cancer patients are at risk of developing UIH in the perioperative period, indicating the importance of preventing hypothermia during the surgery and anesthesia. The results of research on the undesirable effects of UIH, the impact of hypothermia on the development of various events, including cardiac complications, were analyzed. Data on the prevention of UIH and the methods of its prevention were systematized. The potential of maintaining the patient's normothermia for reducing the risk of developing cardiac complications in the immediate postoperative period is shown.

Keywords: unintentional intraoperative hypothermia, cardiac complications, temperature monitoring, active warming, early postoperative period.

НУСУГУРОВ Семен Дмитриевич – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», nusugurovsemen@gmail.com; **ПОТАПОВ**

Александр Филиппович – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, potapov-paf@mail.ru; **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, iaa_60@mail.ru; **ГРИГОРЬЕВ Тимофей Александрович** – зав. отд. ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», grigorievtemu4in@mail.ru.

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия (НИГ) – это снижение центральной температуры (ЦТ) тела пациентов ниже температуры 36°C в ходе оперативного вмешательства. Причиной НИГ являются непосредственное воздействие неблагоприятных факторов хирургического лечения, повы-

шающих потери тепла организмом (температура операционного зала, неподвижное положение больного, открытие полостей тела и их орошение растворами), исходное состояние больного, тяжесть основной и сопутствующей патологии, а также влияние анестезии на механизмы терморегуляции [5].