

terone sulfate in women and men / Å. Bjørnerem [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(10):3798–802. Doi: 10.1210/jc.2006-0866

22. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study / J. Svartberg [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7):3099–104. Doi: 10.1210/jc.2002-021878

23. Seasonal variation of testosterone levels in a large cohort of men / T. Zornitzki [et al.] // Int J Endocrinol. 2022; 2022: 6093092. Doi: 10.1155/2022/6093092

24. Seasonal variations in serum levels of vitamin D and other biochemical markers among KSA patients prior to thyroid surgery / T. Aldrees [et al.] // J Taibah Univ Med Sci. 2020; 15(6): 522–8. Doi: 10.1016/j.jtumed.2020.08.006

25. Seasonal variations in sex steroids in a young male population and their relationship with plasma levels of vitamin D / P.R. Costanzo [et al.] // World J Mens Health. 2022; 40(2): 308–15. Doi: 10.5534/wjmh.200156

26. Seasonal variations of blood pressure in normal subjects and patients with chronic disease

/ F. Verdon [et al.] // Arch Mal Coeur Vaiss. 1997; 90(9):1239–46.

27. Skin exposure to UVB light induces a skin-brain-gonad axis and sexual behavior / R. Parikh [et al.] // Cell Rep. 2021; 36(8):109579. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109579

28. Svartberg J., Barrett-Connor E. Could seasonal variation in testosterone levels in men be related to sleep? // Aging Male. 2004; 7:205–10. Doi: 10.1080/13685530412331284696

29. The brain-skin axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects / L. Marek-Jozefowicz [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 669. Doi: 10.3390/ijms23020669

30. The effect of vitamin D3 supplementation on serum BDNF, dopamine, and serotonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / M. Seyed [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019; 18(6):496–501. Doi: 10.2174/1871527318666190703103709

31. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-bind-

ing globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons / A.M. Andersson [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:932–7. Doi: 10.1210/jc.2002-020838

32. Visscher T.L., Seidell J.C. Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands // Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28:1309–16. Doi: 10.1038/sj.jco.0802761

33. Vitamin D (VD3) intensifies the effects of exercise and prevents alterations of behavior, brain oxidative stress, and neuroinflammation, in hemiparkinsonian rats / R.O. da Costa [et al.] // Neurochem Res. 2023; 48(1): 142–60. Doi: 10.1007/s11064-022-03728-4

34. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions / V. Menon [et al.] // Indian J Psychol Med. 2020; 42(1): 11–21. Doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19

35. Xu D.L., Hu X.K. Effect of natural seasonal changes in photoperiod and temperature on immune function in striped hamsters // Zoolog Sci. 2022; 39(4). Doi: 10.2108/zs220005

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.24

УДК 612.014

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АПОПТОЗЕ

Обзор посвящен обобщению современных знаний о таком типе клеточной гибели, как апоптоз. На сегодняшний день известно, что апоптоз - это не просто запрограммированная клеточная смерть, обеспечивающая элиминацию старых клеток, происходящая с минимальным повреждением окружающих тканей, но также это сложный механизм, который может способствовать выживанию и пролиферации, а также вызывать и подавлять воспалительный процесс. Активно исследуются препараты, вызывающие усиленный апоптоз, с целью лечения онкологических заболеваний. Механизмы выбора клеточной гибели еще изучаются, но уже известно, что слабые воздействия на макроорганизм способствуют активации апоптоза и аутофагии, а более сильные воздействия – некроз. Низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома. Снижение накопления стареющих клеток улучшают гомеостаз и продолжительность жизни.

Ключевые слова: апоптоз, апоптотические тела, каспазы

The review is devoted to the generalization of modern knowledge about such a type of cell death as apoptosis. To date, it is known that apoptosis is not just a programmed cell death that ensures the elimination of old cells with minimal damage to surrounding tissues, but it is also a complex mechanism that can promote survival and proliferation, as well as induce and suppress the inflammatory process. Drugs that cause enhanced apoptosis are being actively studied for the treatment of oncological diseases. The mechanisms of cell death selection are still being studied, but it is already known that weak effects on the macroorganism promote the activation of apoptosis and autophagy, while stronger effects promote necrosis. Low levels of apoptosis contribute to the accumulation of damaged cells, aging, and genome instability. Reduced accumulation of senescent cells improves homeostasis and lifespan.

Keywords: apoptosis, apoptotic bodies, caspases.

Введение. Апоптоз - это генетически запрограммированная гибель клеток, происходящая регулярно для обеспечения гомеостатического баланса между скоростью образования клеток и их гибелью. Нарушение этого балан-

са может способствовать аномальному росту или пролиферации клеток, а также онкологическим и аутоиммунным патологиям. Считается, что апоптоз имеет решающее значение с точки зрения развития эмбриона на протяжении всего роста организма, способствуя обновлению тканей, а также избавлению от воспалительных клеток [22, 35]. Апоптоз характеризуется морфологическими изменениями в структуре клетки, а также рядом фермент-зависимых биохимических процессов. В результате апоптоза выведение клеток из организма происходит с мини-

мальным повреждением окружающих тканей [5, 31].

Изучение апоптоза привело к созданию эффективных методов лечения заболеваний. Лекарства и терапевтические меры, разработанные на основе современного понимания апоптоза, применяются уже давно. Низкомолекулярные индукторы апоптоза были клинически использованы для уничтожения патологических клеток и, следовательно, лечения заболеваний, таких как рак. Биологические препараты с улучшенной апоптотической эффективностью и селективностью, такие как

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций: **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **КОНТИЕВСКАЯ Елена Владимировна** – м.н.с.

рекомбинантные белки и антитела, активно исследуются. Для обнаружения признаков апоптоза при исследовании клеточного метаболизма существует несколько методов, часто используемых для обнаружения фрагментации ДНК как одного из наиболее специфичных результатов апоптоза. На сегодняшний день были разработаны три рутинных анализа, различающиеся по своим принципам обнаружения фрагментации ДНК. Анализ ДНК-лестницы обнаруживает характерный паттерн "ДНК-лестницы", образующийся при межнуклеосомном расщеплении ДНК. Анализ терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы Nick-End Labeling (TUNEL) обнаруживает разрывы цепей ДНК с использованием терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы, катализирующей присоединение модифицированных дезоксирибонуклеотидов к разрывам цепей ДНК. Анализ Comet может быть использован для обнаружения распада ядра, приводящего к одно-/двухцепочечным разрывам ДНК [29].

До конца неясны механизмы, определяющие выбор пути клеточной смерти, но чем сильнее воздействие, тем сильнее ответ в виде некроза клеток, мощной воспалительной и иммунной реакции макроорганизма. Слабые воздействия вызывают интенсификацию аутофагии и апоптоза клеток без очевидной воспалительной и иммунной реакций [3].

Нарушение регуляции баланса между аутофагией и апоптозом может быть вовлечено в патогенез некоторых заболеваний, например ревматоидного артрита, системной красной волчанки и синдрома Шегрена. Действительно, апоптоз может регулировать выживание иммунных клеток, цитруллинирование пептидов, презентацию аутоантигенов и созревание В- и Т-клеток. Примечательно, что некоторые используемые в настоящее время противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD), включая глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, рапамицин, анти-TNF α и ингибиторы Jak, могут действовать через пути аутофагии /апоптоза [25]. Все чаще признается, что апоптоз - это нечто большее, чем просто элиминация клетки. Он выполняет важную роль в клеточной коммуникации с микроокружением. Эти взаимодействия с окружающими клетками могут иметь различные, а иногда и противоположные результаты. Апоптотические клетки могут способствовать выживанию, пролиферации и воспалению, но могут

и предотвращать воспаление [32]. Таким образом, модуляция запрограммированной клеточной гибели обладает большим терапевтическим потенциалом при широком спектре заболеваний, включая инфекционные, нейродегенеративные, аутовоспалительные и метаболические заболевания и рак. Тем не менее манипулирование гибелью клеток и воспалением для терапевтического вмешательства является деликатным процессом, очень специфичным для контекста интересующего заболевания, что делает выбор соответствующей молекулы-мишени критически важным [8, 12, 16].

Задачей данной обзорной статьи было проанализировать и обобщить современные знания об апоптозе. В приведенных ниже разделах показано, какое влияние оказывает охлаждение организма на процесс апоптоза, как воздействуют различные инфекционные заболевания на протекание апоптоза, какие вещества могут регулировать интенсивность данного процесса, а также рассмотрено значение апоптоза в процессе старения организма.

1. Влияние охлаждения на апоптоз. Множество работ, посвященные изучению механизмов клеточной гибели в различных условиях. Например, в работе [9] изучено влияние апоптоза на повреждение клеток при понижении температуры тела ниже 37°. Было выявлено, что во время гипотермического воздействия на клетки запускаются и проапоптотические, и антиапоптотические процессы. При небольшом охлаждении в процессах апоптоза принимают участие каспазы, инициирующие распад антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и протеолиз ингибитора ДНК-азы, ответственной за фрагментацию ДНК. Выявлено, что большое значение для механизмов холодовой адаптации играет РНК-связывающий белок (cold-inducible RNA-binding protein), который может тормозить процесс апоптоза, вызванного окислительным стрессом. В зависимости от типа клеток снижение температуры может приводить как к стимуляции, так и к ингибированию процесса апоптоза. Для большинства клеток индукция апоптоза, очевидно, является типичным ответом на охлаждение и последующее возвращение в условия физиологической температуры. Однако в некоторых типах клеточных культур, а также в клетках холодоадаптированных животных при температуре ниже физиологической содержание проапоптотических факторов не увеличивается, а, напротив, происхо-

дит ингибирование апоптоза или остановка клеточного цикла в фазе «гибернации» (G0). Исследования показали, что индуцированный гипотермией и последующим отогревом клеток апоптоз развивается по внутреннему (митохондриальному), а не по внешнему (рецептор-зависимому) пути. Фоном для этого является более высокое содержание в крови IL-10 при низких концентрациях IL-1. Одной из причин повреждений клеток при гипотермическом влиянии может быть оксидативный стресс, являющийся результатом увеличения количества гидроксильных радикалов и других активных форм кислорода [9, 13]. В регуляции апоптоза лимфоцитов участвуют эндогенные опиоидные пептиды, выделяемые при стрессе. Показано, что блокада опиатных рецепторов при длительном холодом воздействии (-4°C 4 ч/7 сут) снижает процент апоптоза лимфоцитов, в то время как острый холодовой стресс, вне зависимости от блокады опиатных рецепторов, усиливает апоптоз CD8 клеток [13].

Разнообразные факторы, в том числе и металлы, способны оказывать воздействие на интенсивность протекания реакции запрограммированной клеточной гибели. На примере детского населения, проживающего в условиях сочетанного воздействия химических техногенных и экстремальных климатических факторов Крайнего Севера, установлен дисбаланс иммунного статуса. Он выражается в чрезмерной экспрессии мембранных (HLA-DR+, CD95+, TNFR) и внутриклеточных (p53, bax) показателей с формированием программы клеточной гибели по пути некроза (в отличие от группы сравнения, испытывающей воздействие только природных экстремальных факторов), что характеризует состояние иммунодефицита и высокую вероятность риска возникновения вирусных инфекций и их осложнений [1, 2].

2. Инфекционные заболевания и апоптоз. Изучено влияние коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), на количество лимфоцитов периферической крови у большинства пациентов. Данные указывают на увеличение апоптоза мононуклеарных клеток у пациентов с COVID-19, что было более заметно в тяжелых клинических случаях [21]. Некоторые вирусы (например, вирусы гриппа А) эволюционировали, чтобы кодировать вирусные белки, которые модулируют клеточный апоптоз хозяина таким образом, чтобы поддер-

живать эффективную репликацию и размножение вируса [19]. Механизмы гибели клеток, вызванные парвовирусными инфекциями, различаются в зависимости от штамма, заражающего парвовирус, и задействованных клеточных линий. Апоптоз, однако, являясь частой формой гибели клеток, вызываемой парвовирусами [17].

Хорошо изученные внутриклеточные бактериальные патогены, такие как *Salmonella*, *Yersinia* и *Listeria*, увеличивают свои шансы на выживание, нарушая запрограммированную гибель клеток хозяина [27]. Несмотря на то, что *Staphylococcus aureus* считается внеклеточным организмом, появляется все больше свидетельств в пользу того, что он способен проникать, размножаться и сохраняться в клетках-хозяевах, чтобы избежать бактерицидных воздействий иммунитета (например, опсонизации и циркулирующих антител), лечения антибиотиками и обнаружения с помощью поверхностных рецепторов. Хотя стафилококковые токсины вызывают широкий спектр биологических последствий, приводящих к апоптозу, они могут также ингибировать апоптоз, чтобы обеспечить выживание инфицированных клеток-хозяев [28]. Молекулярный механизм бактериальных эффекторов включает секретлируемые белки, которые связываются с сигнальными путями клеток апоптоза и ингибируют их [21, 27]. Последние тенденции в исследованиях сепсиса показывают, что изменение иммунных клеток, вызванное неконтролируемым апоптозом, считается основной причиной значительной иммуносупрессии. В частности, апоптоз лимфоцитов, повышающий риск вторичных инфекций и неблагоприятных исходов [3].

3. Влияние различных веществ на апоптоз. Различные лекарственные препараты также влияют на интенсивность апоптоза и способность к пролиферации. По результатам исследования, Т-лимфоциты пациентов с биполярным расстройством обладают сниженной способностью к пролиферации, по сравнению со здоровыми людьми, что связано с высокой экспрессией проапоптотического белка. Исследования *in vitro* показали, что вальпроевая кислота уменьшает количество клеточных делений и процент пролиферирующих клеток независимо от состояния здоровья, но в основном в очень высоких дозах, в то время как литий не оказывает существенного влияния на способность к пролиферации Т-лимфоцитов пациентов [32].

Выявлено иммуномодулирующее действие жирного масла *Nigella sativa* (NS). Два его основных компонента: тимохинон (TQ) и р-цимен значительно ингибируют пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, индуцируют гибель клеток дозозависимым образом и снижают экспрессию антигенов CD28 и CD25, необходимых для активации лимфоцитов. TQ ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов и индуцировал гибель клеток, особенно в высоких концентрациях. Между тем р-цимен не влиял на пролиферацию лимфоцитов. Однако его высокая концентрация индуцировала некроз клеток. Таким образом, эфирное масло *Nigella sativa* обладает мощными иммуномодулирующими свойствами, которые, по крайней мере частично, связаны с компонентом TQ [35]. Одними из веществ, оказывающих свое влияние на клеточный иммунный ответ, являются β-глюканы. Они являются хорошо известными модификаторами клеточного ответа с иммуномодулирующими, нутрицевтическими и полезными для здоровья эффектами, включая противовоспалительные и проапоптотические свойства. Исследования показали, что лечение β-глюканом приводит к индукции апоптотической гибели раковых клеток. Способность β-глюканов стимулировать апоптотические пути или белки, участвующие в апоптозе, открывает новую область в терапии рака. β-глюкан может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения рака. Доказано, что прополис и его компоненты проявляют проапоптотическую активность, индуцируя оба механизма клеточной смерти [37]. Большую роль в процессах программируемой гибели клеток играет внеклеточный кальций. Выявлено, что инкубирование лимфоцитов в растворе Хенкса, не содержащем ионы кальция, и в растворе Хенкса с избытком кальция (13 ммоль/л) инициирует запуск процессов гибели лимфоцитов в условиях дефицита и избытка кальция преимущественно по механизму апоптоза (митохондриальный путь) и в меньшей степени — некроза [6].

Аутофагия и апоптоз представляют собой два фундаментальных патофизиологических механизма регуляции клеточной судьбы. Однако сигнальные пути этих процессов в значительной степени взаимосвязаны. Взаимодействие аутофагии и апоптоза включает пути передачи сигнала, которые сильно зависят от Ca²⁺. Координация между белками/насосами/каналами Ca²⁺ и хранением Ca²⁺ в различных ор-

ганеллах имеет решающее значение для сохранения уровней цитозольного Ca²⁺, которые сохраняют пространственное разрешение, необходимое для клеточного гомеостаза. Было показано, что Ca²⁺ контролирует противоположные функции, такие как аутофагия, которые способствуют выживанию клеток; с другой стороны, Ca²⁺ также регулирует запрограммированные процессы клеточной гибели, включая апоптоз. Недавно стало известно, что специфические микродомены плазматической мембраны, называемые липидными рафтами, регулируют различные пути передачи сигналов, участвующие в специфических клеточных программах, включая пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, реакцию на стресс и аутофагию, таким образом определяя клеточную судьбу [33].

Исследовано влияние стронция, содержащегося в питьевой воде, на апоптоз. Экспозиция стронцием характеризовалась достоверным снижением уровня экспрессии регуляторных факторов апоптоза мембранного маркера CD95 и внутриклеточного транскрипционного белка p53 в 1,56 раза и в 1,68 раза соответственно. Одновременно отмечено достоверное уменьшение в 4,68 раза количества AnnV-FITC+PIклеток, а также статистически значимое повышение в 1,35 раза процентного содержания AnnV-FITC+PI+клеток. Таким образом, экспериментально доказано, что стронций в концентрации, соответствующей ПДК для водных объектов, с высокой степенью достоверности ингибирует гибель клетки по пути апоптоза с переключением на реализацию клеточной гибели путем некроза по критерию содержания фосфатидилсерина, выявляемого в тесте с аннексином V. Полученные данные выявили способность стронция оказывать существенное воздействие на показатели регуляции и поддержания клеточного гомеостаза, влияя на интенсивность протекания процесса апоптоза смещением баланса в сторону реализации клеточной гибели путем некроза и снижая экспрессию регуляторных факторов [15].

4. Апоптоз и старение. Исследователи пока не могут предсказать, как долго сможет прожить человек. Ожидаемая продолжительность жизни неуклонно росла в прошлом столетии, но, возможно, не всегда качество жизни шло параллельно с этим. Будущие поколения столкнутся с проблемами увеличения продолжительности жизни наряду с появлением новых возрастных заболеваний. Более глубокое

понимание процесса старения имеет решающее значение для улучшения, если не для предотвращения, этих прогнозируемых новых заболеваний пожилого возраста. Одним из механизмов, ответственных за здоровое старение, является эффективное поддержание физиологических, биохимических и иммунологических функций. Чтобы осуществить это, организму необходимо создать новые клетки, чтобы заменить старые и вызвать исчезновение старых и поврежденных клеток. Апоптоз участвует во всех этих процессах. Однако если апоптоз не регулируется, вероятно появление заболеваний, связанных с преждевременным старением. Все молекулярные механизмы старения могут регулировать запрограммированную гибель клеток путем апоптоза. В митотических и постмитотических клетках низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома, но в ответ на повреждение/повреждение низкие уровни апоптоза предотвращают разрушение тканей и способствуют выживанию клеток, пролиферации, восстановлению повреждений и регенерации. Фактически устранение дисфункциональных клеток и снижение накопления стареющих клеток улучшают гомеостаз и продолжительность жизни. Умеренное усиление апоптоза в митотических высокопролиферативных клетках улучшает скорость обновления клеток, тогда как в постмитотических клетках апоптоз способствует потере клеток и дисфункции тканей [16, 18, 20].

Заключение. Итак, программируемая клеточная гибель, или апоптоз – это важнейший процесс поддержания гомеостатического постоянства организма. На сегодняшний день известно, что апоптоз – это сложный механизм, который может способствовать выживанию и пролиферации, а также вызывать и подавлять воспалительный процесс. Активно исследуются препараты, вызывающие усиленный апоптоз, с целью лечения онкологических заболеваний. Выявлена еще одна функция апоптотических телец – доставка питательных веществ к клеткам. Механизмы выбора клеточной гибели еще изучаются, но уже известно, что слабые воздействия на макроорганизм способствуют активации апоптоза и аутофагии, а более сильные воздействия – некроз. В зависимости от типа клеток снижение температуры может приводить как к стимуляции, так и к ингибированию процесса апоптоза. Для

большинства клеток индукция апоптоза, очевидно, является типичным ответом на охлаждение и последующее возвращение в условия физиологической температуры. При этом блокада опиатных рецепторов при длительном холодом воздействии снижает процент апоптоза лимфоцитов. Доказано, что воздействия тяжелых металлов ингибируют гибель клеток по пути апоптоза и инициируют активацию некроза. Хотя апоптоз является защитной реакцией на проникновение патогена, некоторые микроорганизмы, например *Staphylococcus aureus*, могут ингибировать апоптоз, а некоторые вирусы научились моделировать апоптоз таким образом, чтобы поддерживать репликацию. Свое влияние на интенсивность клеточной гибели могут оказывать различные вещества и препараты. Способность β-глюканов стимулировать апоптотические пути или белки, участвующие в апоптозе, открывает новую область в терапии рака. Все молекулярные механизмы старения могут регулировать запрограммированную гибель клеток путем апоптоза. Низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома, но в ответ на повреждение низкие уровни апоптоза предотвращают разрушение тканей и способствуют выживанию клеток, пролиферации, восстановлению повреждений и регенерации. Снижение накопления стареющих клеток улучшает гомеостаз и продолжительность жизни, а также предлагает новые подходы к клиническому лечению смертельных заболеваний человека.

Литература

1. Влияние растворов на основе субстратов цикла тракарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии / Ю.С. Александрович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1):28-32.
The impact of solutions based on the tricarboxylic acid cycle substrates on temperature indicators in children during anesthesia / Aleksandrovich YU.S., Pshenishnov K.V., Krasnoselsky K.YU. [et al.] // Anesthesiology and reanimatology. 2017;62(1):28-32.
2. Царев А.В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой // Украинский журнал медицинской биологии и спорта. 2018;4(13):128-131.
Carev A.V. Hypothermia as a risk factor for developing trauma-induced coagulopathy during blood loss in patients with multiple trauma // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2018;4(13):128-131. DOI: 10.26693/jmbs03.04.128
3. Динамика центральной температуры тела при применении активного метода интраоперационного согревания при лапароскопических и лапаротомических операциях у пациентов с абдоминальной онкологической патологией / С.Д. Нусугуров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022;3:94.
Dynamics of the central body temperature when using the active method of intraoperative warming during laparoscopic and laparotomic operations in patients with abdominal oncological pathology / Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. [et al.] // Modern problems of science and education. 2022;3:94. DOI: 10.17513/spno.31715
4. Исследование эффективности периперационной коррекции гипотермии у экстренных пациентов хирургического профиля при помощи устройства "Transfusion composition XPRO" / С.А. Столяров [и др.] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". 2017;6:123-127.
A study of the effectiveness of perioperative correction of hypothermia in emergency surgical patients using the "Transfusion composition XPRO" device / Stolyarov S.A., Ahmedov I.N., Volkov V.YU. [et al.] // Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". 2017;6:123-127.
5. Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А. Мониторинг центральной температуры и поддержание нормотермии в профилактике кардиальных осложнений у пациентов с абдоминальной онкологической патологией // Забайкальский медицинский вестник. 2022;3:59-69.
Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. Central temperature monitoring and maintenance of normothermia in the prevention of cardiac complications in patients with abdominal oncological pathology // The Transbaikalian Medical Bulletin. 2022;3:59-69. DOI: 10.52485/19986173_2022_3_59
6. Мультимодальная стратегия ведения больных хирургического профиля (Fast track хирургия) / А.И. Ищенко [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017;4(4):172-177.
Multimodal strategy for the management of biological surgical profile (Fast track surgery) / Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Ishchenko A.A., [et al.] // V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2017;4(4):172-177. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-172-177
7. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов // Клиническая практика. 2019;10(1):31-41.
Plokhova E.V., Dundua D.P. Basic principles for the prevention and treatment of cardiotoxicity during chemotherapy in cancer patients // Clinical Practice. 2019;10(1):31-41. DOI: 10.17816/clinpract10130-40
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"»
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 915n "On approval of the procedure for providing medical care to oncology patients"
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"»
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 919n "On approval of the procedure for providing medical

care to the adult population in the field of "anaesthesiology and resuscitation"

10. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / А.Д. Каприн [и др.] // Онкология Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(2):139-147.

Cardiovascular diseases in cancer patients / Kaprin A.D., Mackeplichvili S.T., Potievskaya [et al.] // P. A. Gercen Journal of Oncology. 2019;8(2):139-147. DOI: 10.17116/onkolog20198021139

11. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский онкологический журнал. 2018;23(3-6):120-128.

Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. The modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases // Russian Journal of Oncology. 2018;23(3-6):120-128. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128

12. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии / Д.Г. Кабаков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(5):87-94.

Risk factors for simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology / Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A. [et al.] // Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2018;15(5):87-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-87-94

13. Частота, структура и исходы гипотермии у взрослых пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии: многоцентровое ретроспективное исследование / С.А. Маковеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2019;4:31-37.

Rates, structure and results of hypothermia in adult patients at admission to the rehabilitation and intensive therapy ward: multi-focal retrospective survey / Makoveev S.A., Hussein A., Perembetov N.V. [et al.] // Anesthesiology and Reanimatology. 2019;4:31-37. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904131

14. Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany / Goldfuss S., Wittmann S., Würschinger F. [et al.] // BMJ Open. 2019;9(4):e025825. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025825

15. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis / Bu N., Zhao E., Gao Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(6):e14392. DOI: 10.1097/MD.00000000000014392

16. Association of intraoperative hypothermia with oncologic outcomes following radical cyst-

ectomy Urologic / Lyon T.D., Frank I., Tollefson M.K. [et al.] // Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;39(6):370. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.036

17. Development and internal validation of an algorithm to predict intraoperative risk of inadvertent hypothermia based on preoperative data / Wallisch C., Zeiner S., Scholten P. [et al.] // Sci Rep. 2021;11(1):22296. DOI: 10.1038/s41598-021-01743-z

18. Effect of preoperative warming on intraoperative hypothermia: a randomized-controlled trial / Lau A., Lowlaavar N., Cooke E.M. [et al.] // Canadian Journal of Anesthesia. 2018;65:1029-1040. DOI: 10.1007/s12630-018-1161-8

19. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: Comparison with passive warming, a randomized controlled trial / Yoo J.H., Ok S.Y., Kim S.H. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2021;100(12):e25235. DOI: 10.1097/MD.00000000000025235

20. Marie A. Guideline Implementation: Preventing Hypothermia // AORN Journal. 2016;103:304-313. DOI: 10.1016/j.aorn.2016.01.009

21. Incidence of Severe Hypothermia and Its Impact on Postoperative Surgical Complications and Time Delay to Adjunct Treatments in Breast Surgery Cancer Patients: A Case-Controlled Study / Motamed C., Weil G., Dridi C. [et al.] // J Clin Med. 2021;20(16):3702. DOI: 10.3390/jcm10163702

22. Influence of insufflated carbon dioxide on abdominal temperature compared to oesophageal temperature during laparoscopic surgery / Groene P., Gündogar U., Hofmann-Kiefer K. [et al.] // Surg Endosc. 2021;35(12):6892-6896. DOI: 10.1007/s00464-020-08196-x

23. Intraoperative hypothermia is a significant prognostic predictor of radical cystectomy especially for stage II muscle-invasive bladder cancer / Morozumi K., Mitsuzuka K., Takai Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e13962. DOI: 10.1097/MD.00000000000013962

24. Poveda V.B., Oliveira R.A., Galvao C.M. Perioperative body temperature maintenance and occurrence of surgical site infection: A systematic review with meta-analysis // Am J Infect Control. 2020;48(10):1248-1254. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.002

25. Perioperative hypothermia in open and laparoscopic colorectal surgery / Cum-in D., Fogarin J., Mitchell S.J. [et al.] // ANZ J Surg. 2022;92(5):1125-1131. DOI: 10.1111/ans.17493

26. Sessler D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance // Lancet. 2016;387:2655-

2664. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2

27. Sabbag I.P., Hohmann F.B. Postoperative hypothermia following non-cardiac high-risk surgery: A prospective study of temporal patterns and risk factors // PLoS One. 2021;16(11):e0259789. DOI: 10.1371/journal.pone.0259789

28. Li Y., Liang H., Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study // BMC Anesthesiol. 2020;20(1):25. DOI: 10.1186/s12871-020-0953-x

29. Alfonsi P., Bekka S., Aegerter P. Prevalence of hypothermia on admission to recovery room remains high despite a large use of forced-air warming devices: Findings of a non-randomized observational multicenter and pragmatic study on perioperative hypothermia prevalence in France // PLoS One. 2019;14(12):e0226038. DOI: 10.1371/journal.pone.0226038

30. Prevention of Intraoperative Hypothermia in Laparoscopy by the Use of Body-Temperature and Humidified CO₂: a Pilot Study / Wittenborn J., Clausen A., Zeppernick F. [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(9):969-975. DOI: 10.1055/a-0903-2638

31. Prospective observational study of the effectiveness of prewarming on perioperative hypothermia in surgical patients submitted to spinal anesthesia / Becerra Á., Valencia L., Ferrando C. [et al.] // Sci Rep. 2019;9(1):16477. DOI: 10.1038/s41598-019-52960-6

32. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study / Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z. [et al.] // PLoS One. 2021;16(9):e0257816. DOI: 10.1371/journal.pone.0257816

33. Sepsis increases perioperative metastases in a murine model / Tai L.H., Ananth A.A., Seth R. [et al.] // BMC Cancer. 2018;18:277. DOI: 10.1186/s12885-018-4173-4

34. Short-Periods of Pre-Warming in Laparoscopic Surgery. A Non-Randomized Clinical Trial Evaluating Current Clinical Practice / Becerra Á., Valencia L., Villar J. [et al.] // J Clin Med. 2021;10(5):1047. DOI: 10.3390/jcm10051047

35. The impact of hypothermia on serum potassium concentration: A systematic review / Buse S., Marc Blancher M., Viglino D. [et al.] // Resuscitation. 2017;118:35-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.07.003

36. Thermal suit in preventing unintentional intraoperative hypothermia during general anaesthesia: a randomized controlled trial / Lauronen S.L., Kalliomeaki M.L., Aho A.J. [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2017;61:1133-1141. DOI: 10.1111/aas.12945