

A Systematic Review / E. Franchini, S. Cormack, M.Y. Takito // Journal of Strength and Conditioning Research. 2019; 33(1):242-252. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002957

18. Integrative biology of exercise. Hawley John A, et al. Cell. 2014;159(4):738-49. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>.

19. Metabolic markers in sports medicine / G. Banfi, et al. // Advances in Clinical Chemistry.

2012. 56: 1-54. DOI:10.1016/b978-0-12-394317-0.00015

20. Metabolite Concentration Changes in Humans After a Bout of Exercise: a Systematic Review of Exercise Metabolomics Studies. / Schraner, D., Kastenmüller, G., Schönfelder, M. et al. // Sports Med - Open 6, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40798-020-0238-4>

21. Post-effort changes in activity of traditional

diagnostic enzymatic markers in football players' blood / T. Chamera, M. Spieszny, T. Kloczek [et al.] // Journal of Medical Biochemistry. 2015; Vol. 34: 179-190. DOI: 10.2478 / jomb-2014-0035

22. Tracking Health, Performance and Recovery in Athletes Using Machine Learning / D.V. Petrovsky, V.I. Pustovoyt, K.S. Nikolsky [et al.] // Sports (Basel). 2022. Vol. 10(10):160. DOI: 10.3390/sports10100160.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.07

УДК 612.59:612.115.2

Н.Н. Мельникова

ИЗУЧЕНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОЙ ОБЩЕЙ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Использование индуцированной гипотермии в клинике может приводить к коагулопатии, увеличивая риск пери- и послеоперационных кровотечений. Целью работы было изучение влияния охлаждения организма до умеренной степени гипотермии на состояние системы гемостаза у крыс. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое (ТВ), протромбиновое время (ПВ) при достижении ректальной температуры 32°C и после пролонгированной двухчасовой гипотермии при поддержании температуры животного на этом же уровне. Показано, что при охлаждении животных до стадии умеренной гипотермии происходит повышение АЧТВ, ТВ и ПВ, что указывает на развитие гипокоагуляционных сдвигов и ухудшение вторичного звена гемостаза. При пролонгировании гипотермического воздействия наблюдается снижение параметров АЧТВ, ТВ и ПВ от достигнутых показателей, что, вероятно, свидетельствует о некотором подавлении реакций коагуляции при продолжительном воздействии умеренной гипотермии на организм. Предполагается, что нарушение выработки тромбина может являться ключевым фактором коагулопатии при гипотермии.

Ключевые слова: умеренная гипотермия, система гемостаза, крысы

The use of induced hypothermia in clinical practice can lead to coagulopathy, increasing the risk of peri- and postoperative bleeding. The aim of this study was to investigate the effect of cooling the body to moderate hypothermia on the hemostatic system in rats. Activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and prothrombin time (PT) were determined upon reaching a rectal temperature of 32°C and after prolonged two-hour hypothermia while maintaining the animal's temperature at the same level. It was shown that cooling the animals to moderate hypothermia resulted in an increase in activated partial thromboplastin time, thrombin time, and prothrombin time, indicating the development of hypocoagulation shifts and impairment of the secondary hemostasis. With prolonged hypothermic exposure, a decrease in APTT, TT, and PT parameters from the achieved values was observed, which probably indicates some suppression of coagulation reactions with prolonged exposure to moderate hypothermia. It is suggested that impaired thrombin generation may be a key factor in hypothermia-induced coagulopathy.

Keywords: moderate hypothermia; hemostatic system; rats.

Для цитирования: Мельникова Н.Н. Изучение коагуляционного гемостаза у крыс в условиях индуцированной общей умеренной гипотермии. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 27-31. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.07>

Введение. В формирование срочного ответа на общее переохлаждение организма вовлекаются все органы и ткани. Однако в условиях общей гипотермии организма состояние сердечно-сосудистой системы является ключевым для обеспечения адекватного функционирования других органов и систем [10, 18, 26]. При этом для обеспечения адекватности трофики тканей важное значение имеет система гемостаза [2, 19]. Многочисленные исследования показали, что поддержа-

ние организма в состоянии легкой гипотермии может оказывать защитное действие на поврежденную мозговую ткань [14, 25, 28, 29]. Однако гипотермия, используемая в хирургической практике для защиты от ишемического повреждения, например при операциях на аорте с остановкой кровообращения, часто приводит к коагулопатии, которая является одним из основных опасных для жизни осложнений [12]. Низкая температура (Т) тела изменяет агрегацию тромбоцитов и снижает активность ферментов в реакциях коагуляционного каскада [22, 23], эти изменения неизбежно повышают риск периоперационного кровотечения.

Считается [26, 27], что при гипотермическом состоянии снижается свертываемость крови, ухудшается первич-

ный и вторичный гемостаз, снижается функция тромбоцитов. Ряд исследований на животных подтверждает ослабление маркеров гемостаза во время гипотермии [20, 23, 33], однако некоторые работы [17, 24] с использованием гипотермии на экспериментальных моделях травмы и/или геморрагического шока этого не показали. Другие экспериментаторы показывают [9], что усиление кровотечений при умеренно пониженных температурах (33-37°C) в первую очередь является результатом дефекта адгезии тромбоцитов, а не снижения активности ферментов или активации тромбоцитов. Однако при Т ниже 33°C коагулопатии способствуют, вероятно, как снижение функции тромбоцитов, так и снижение активности ферментов.

МЕЛЬНИКОВА Надежда Николаевна — к.б.н., с.н.с., Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. MelnikovaNN@infran.ru, ORCID: 0000-0001-6412-529X.

Отмечается [7], что при гипотермии происходит снижение объема циркулирующей крови, возникает гемоконцентрация, проявлением которой является увеличение вязкости крови и гематокрита, а длительно существующий спазм сосудов (в наибольшей степени подвержены мелкие венозные сосуды) приводит к отмираниям и тромбообразованию. Также риск возникновения тромбозов повышается при наличии послеоперационной гипотермии у пациента, перенесшего продолжительное операционное вмешательство, сопровождавшееся кровопотерей [31].

Исследования крови, которая была взята при нормальной температуре организма и затем инкубировалась при различных температурах, дали противоречивые результаты [1, 21]. Было показано, что T неоднозначным образом действует на активирующие и ингибирующие обратимые реакции гемостаза. Так, при гипотермии снижается скорость реакции изменения формы тромбоцита из дисковидной в сферическую, однако активация тромбоцитов человека различными агонистами приводит к ускорению их агрегации.

Тромбоэластография как методика, определяющая динамику взаимодействия всех компонентов гемостаза, выявила [13, 30, 34] снижение коагуляции с замедленным образованием тромба во время гипотермии. У здоровых испытуемых прогрессирующая задержка тромбообразования началась только при снижении T ниже $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ [16]. Было подтверждено [11], что нарушения свертывания крови при гипотермии были связаны с пониженной скоростью образования сгустка, уменьшением прочности сгустка и нарушениями фибринолиза.

Глубокое изучение системы гемостаза при различных условиях окружающей среды, в том числе и при гипотермических состояниях, в нашей стране проводится барнаульскими исследователями, показавшими стереотипную стресс-реакцию системы гемостаза в ответ на однократное пороговое воздействие стрессора [8]. Кроме того, было выявлено [5], что в процессе последовательного охлаждения при иммерсионной гипотермии изменения в системе гемостаза носят фазный характер, переходя от гипокоагуляции (в условиях гипотермии легкой степени) к тромбинемии (при умеренной и глубокой степени гипотермии), с последующим исчезновением признаков активации свертывания при сверхглубокой степени гипотермии. При иммерсион-

ном охлаждении крыс до ректальной температуры $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ регистрировалось [4] увеличение агрегационной способности тромбоцитов и концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов при уменьшении времени их полимеризации, что характеризует смещение гемостатического потенциала крови в сторону гиперкоагуляции. При охлаждении животных в воздушной среде до $T\ 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ агрегационная способность тромбоцитов существенно снижалась относительно нормотермии.

Противоречивые выводы исследователей о влиянии гипотермии на гемостаз могут объясняться способами достижения гипотермии, ее продолжительностью и степенью снижения температуры. Использование гипотермии в клинике однозначно свидетельствует [29], что очень легкая гипотермия (до 35°C) не влияет на коагуляцию, и при более низких температурах может начаться умеренная дисфункция тромбоцитов.

Целью работы было изучение влияния охлаждения организма до умеренной степени гипотермии на состояние системы гемостаза. В задачи входило определение показателей гемостаза (АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, ПВ – протромбиновое время) при достижении $T\ 32^{\circ}\text{C}$ и после пролонгированной двухчасовой гипотермии при поддержании температуры на этом же уровне.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 300–320 г из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 12/19 от 19.12.2022 г.).

Наркотизированных крыс (уретан, в/б, 1000 мг/кг) охлаждали с помощью пакетов со льдом. Время достижения целевой T составляло 30 мин, после чего пакеты со льдом снимались, и животные находились при комнатной температуре на термостатируемом коврике с целью поддержания T на требуемом уровне. Для оценки показателей гемостаза (АЧТВ, ПВ, ТВ) про-

изводили забор крови из печеночного синуса в норме (1-я группа, контроль, $n=7$), при достижении $T\ 32\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2-я группа, $n=8$) и спустя 2 ч поддержания T на уровне $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3-я группа, $n=8$).

Как дополнительный критерий функциональной активности тромбоцитов были измерены PDW (platelet distribution width – ширина распределения тромбоцитов по объему), MPV – (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов). Количество тромбоцитов, PDW, MPV определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-30 Vet («Mindray Animal Care», Китай). Кровь для гематологического исследования стабилизировали раствором ЭДТА в концентрации 2 мг/мл цельной крови. Для исследования коагуляционного звена гемостаза кровь в объеме 5 мл собирали в пробирку, содержащую 0,11 М (3,8 %) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1) и центрифугировали 10 мин со скоростью 3000 об/мин. Определение ПВ, ТВ и АЧТВ производили на коагулометре КоаТест-4 (НПЦ «Астра», Уфа, Россия) с помощью стандартных наборов реагентов ДДС фирмы «Диакон» (Пушино, Россия).

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 6.0, для выявления различий между группами – непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Все экспериментальные данные представлены как средняя $\pm$ ошибка средней ($M \pm SE$).

Результаты и обсуждение. Коагулопатия, которая часто наблюдается при случайной гипотермии и ацидозе, может быть вызвана снижением количества и/или функции тромбоцитов, синтезом/деградацией тромбина и фибриногена, а также специфическим воздействием на различные факторы свертывания крови [20]. Мы разработали нашу экспериментальную модель гипотермии, чтобы изучить, изменяется ли при индуцированной общей гипотермии по сравнению с нормотермией коагуляционное звено гемостаза, нарушения которого могут привести к усилению кровотечения при использовании охлаждения организма в клинике.

В отличие от легкой степени гипотермии [32] умеренная гипотермия значительно подавляет гемодинамические реакции, особенно при использовании общей анестезии. В нашем эксперименте при охлаждении анестезированных крыс до $T\ 32\text{ }^{\circ}\text{C}$ (рис. 1)

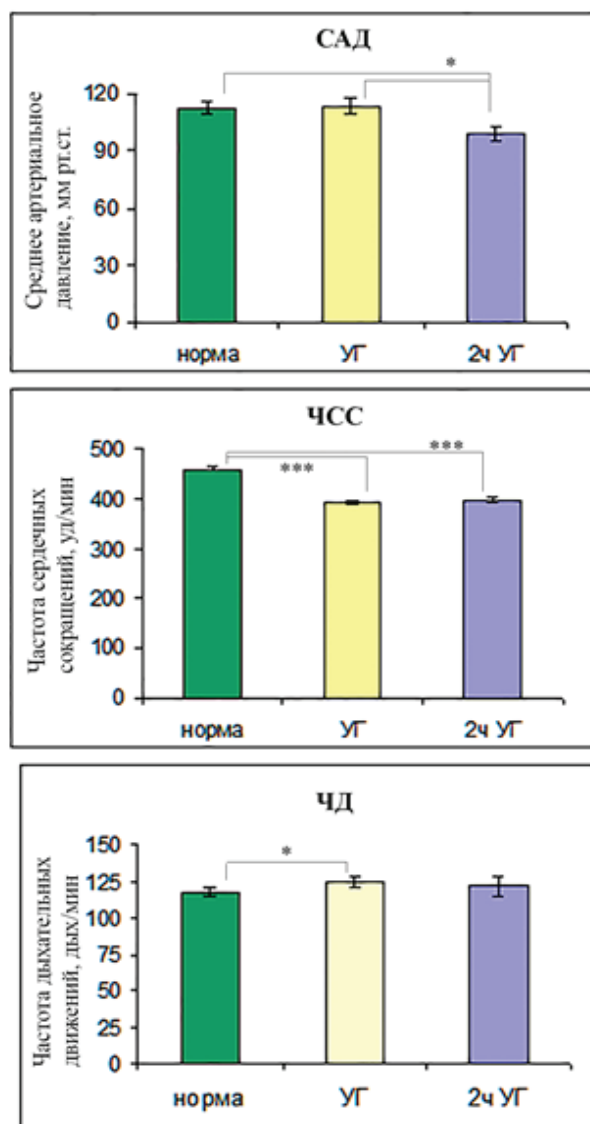


Рис. 1. Влияние умеренной гипотермии на показатели САД, ЧСС и ЧД у крыс.
Примечание. В рис.1-2: УГ – умеренная гипотермия при достижении $T\ 32^{\circ}\text{C}$; 2ч УГ – пролонгирование умеренной гипотермии на уровне $T\ 32^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч

было отмечено снижение ЧСС на 15% ($p < 0,001$) по сравнению с нормой и увеличение ЧД на 14 % ($p < 0,05$), при этом САД не изменялось. Пролонгирование гипотермии на уровне $T\ 32^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч способствовало снижению САД на 13 % ($p < 0,05$), тогда как большего изменения ЧСС и ЧД не последовало.

В представленной работе мы определяли ряд параметров коагуляционного звена гемостаза (АЧТВ, ТВ, ПВ). ТВ отражает взаимодействие тромбина с фибриногеном – конечного этапа свертывания крови. ПВ измеряет время, необходимое для образования сгустка в присутствии тромбопластинок-кальциевой смеси, которая обеспечивает функционирование внешнего каскада формирования фибрина. АЧТВ

измеряет время, необходимое для образования сгустка в присутствии активатора внутреннего пути свертывания крови и кальция, и оценивает способность формировать фибрин посредством последовательного взаимодействия ряда факторов свертывания крови [3].

Результаты данного исследования позволяют утверждать, что снижение температуры тела до степени умеренной гипотермии оказывает значительное влияние на активность внешнего и внутреннего путей свертывания крови крыс. При оценке показателей коагуляционного гемостаза охлажденных до $T\ 32^{\circ}\text{C}$ крыс (2-я группа) было установлено (рис. 2) удлинение АЧТВ на 29%, ТВ на 41, ПВ на 17% ($p < 0,001$). При пролонгировании умеренной гипотермии (3-я группа) показатели АЧТВ и ПВ возвратились к норме, тогда как ТВ остался повышенным (на 30% от нормы).

В исследовании [4] была показана фазность изменений в системе гемостаза в зависимости от длительности однократного холодового воздействия, необходимого для достижения той или иной степени гипотермии. Гипокоагуляционные сдвиги, регистрируемые на начальных этапах гипотермии, по мере снижения температуры тела сменяются развитием состояния тромботической готовности. В нашем эксперименте, когда T снижалась и поддерживалась на уровне 32°C , мы наблюдали аналогичные изменения АЧТВ, ТВ, ПВ, что свидетельствует о гипокоагуляционных сдвигах при умеренной степени гипотермии.

Исследование по изучению коагуляционного гемостаза при более

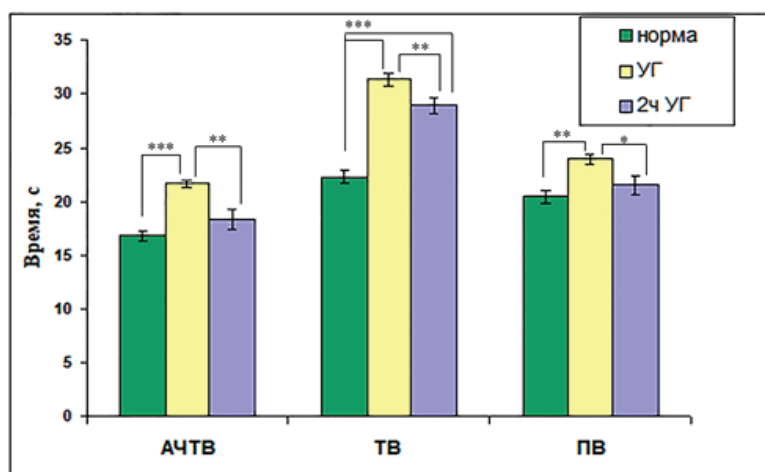


Рис. 2. Изменение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) при умеренной гипотермии у крыс

высокой T у кроликов [32] показало, что кратковременная лёгкая гипотермия влияет на механизм свёртывания крови в клинически незначительной степени. При использовании легкой гипотермии [15] у пациентов с черепно-мозговой травмой в течение 2 дней происходило удлинение показателей ПВ и АЧТВ, а при увеличении времени температурного воздействия до 5 дней ПВ и АЧТВ существенно снижались (более 35 %), что, вероятно, свидетельствует о наличии зависимости коагуляционного звена гемостаза от времени индуцированной гипотермии. Наше исследование при более низкой T также показало зависимость АЧТВ и ТВ от продолжительности гипотермического воздействия.

Гипотермия снижает активность ферментов в реакциях коагуляционного каскада [18]. Ферменты, как и все биохимические реакции, замедляются при понижении температуры. В целом нарушение выработки тромбина является одним из основных факторов, способствующих коагулопатии при гипотермии. Замедление активности этого ключевого фермента приводит к нарушению всего каскада свертывания крови, увеличению времени свертывания и повышению риска кровотечения. Анализ кинетических кривых, характеризующих выработку тромбина и образование комплекса тромбин-антитромбин [22], показал, что гипотермия в диапазоне T от 36°C до 31°C постепенно замедляла выработку тромбина, о чем свидетельствовали время свертывания, время достижения пика тромбина и ПВ, которые увеличивались у всех испытуемых. Наша работа также подтверждает идею о том, что нарушение выработки тромбина может быть ключевым фактором коагулопатии, вызванной гипотермией, поскольку максимальные изменения коагуляционного звена гемостаза при гипотермии касались увеличения ТВ как при достижении T 32°C , так и при пролонгировании умеренной гипотермии на уровне T 32°C в течение 2 ч.

Результаты, полученные *in vitro*, в изолированных гипотермических тромбоцитах [35], показали температурно-зависимое снижение выработки тромбина: в гипотермических образцах тромбоцитов выработка тромбина была на 25% (33°C) и 68% (23°C) ниже по сравнению с нормотермическими образцами тромбоцитов. Эти результаты приводят к выводу, что при гипотермии надлежащий микрососудистый гемостаз может быть изначально отсрочен из-за задержки фазы инициа-

ции тромбина, т.е. умеренная гипотермия приводит к задержке выработки тромбина на начальном этапе. Наше исследование подтвердило, что индуцированная гипотермия в первую очередь влияет на скорость образования тромбина, вероятно, эти изменения носят временный характер.

Гипотермия оказывает значительное влияние как на свертываемость крови, так и на гемореологию. По данным [18], увеличение вязкости крови при снижении температуры тела приводит к гематологической концентрации и увеличению гематокрита. В нашем исследовании мы также получили увеличение гематокрита на 8% при достижении T 32°C (2-я группа) и на 15% при пролонгировании гипотермии (3-я группа).

Холодовой стресс, стимулируя выброс катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин, может приводить к увеличению сосудистого сопротивления и уменьшению кровотока в периферических сосудах [6]. В результате этого тромбоциты могут задерживаться в сосудах, что может способствовать их разрушению и снижению их количества в крови. Кроме того, тромбоцитопения при гипотермии может возникнуть за счет секвестрации тромбоцитов [18], и это, в свою очередь, может привести к неравномерному распределению тромбоцитов в сосудах. В нашей работе мы зафиксировали значительное снижение числа тромбоцитов (на 80% во 2-й группе и на 92% в 3-й, $p < 0,001$). Соответственно, риск кровотечения на холоде может повышаться за счет снижения количества самих тромбоцитов, а, следовательно, возможности тромбоцитов адгезировать и образовывать тромбы. Необходимо отметить, что значения среднего объема тромбоцита и ширина распределения тромбоцитов по объему при гипотермическом воздействии отличались от исходных незначительно (в пределах 5-9%).

Таким образом, показано, что ряд ферментативных реакций коагуляционного каскада ингибируется индуцированной общей умеренной гипотермией, о чем свидетельствует значимое удлинение ПВ, АЧТВ и ТВ при снижении T у крыс до 32°C и сохранении увеличенного показателя ТВ при пролонгировании умеренной гипотермии на уровне T 32°C в течение 2 ч. Полагаем, что при диагностике и ведении пациентов с пониженной температурой тела следует учитывать удлинение времени свёртывания крови и риски периперационного кровотечения.

Выводы:

1. При однократном кратковременном охлаждении наркотизированных крыс до T 32°C (до стадии умеренной гипотермии) происходит повышение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбоинового и протромбинового времени, что указывает на развитие гипокоагуляционных сдвигов и ухудшение вторичного звена гемостаза.

2. Во время поддержания T на уровне 32°C в течение 2 ч наблюдается снижение параметров АЧТВ, ТВ и ПВ от достигнутых показателей, что, вероятно, свидетельствует о некоей трансформации реакций коагуляции при продолжительном воздействии умеренной гипотермии на организм.

3. При достижении границы умеренной гипотермии основные изменения могут быть связаны с нарушением выработки тромбина, что может являться ключевым фактором коагулопатии при гипотермии.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Влияние температуры на тромбоцитарный гемостаз, индуцированный различными агонистами / Добрылко И.А., Волкова А.А., Герда Б.А., Михайлова Д.Н., Гамбарян С.П., Миндукшев И.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024. № 23(1). С. 92-98. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-92-98.
2. The influence of temperature on platelet hemostasis induced by various agonists / Dobrylko I.A., Volkova A.A., Gerda B.A. [et al.] // Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024. No. 23(1). P. 92-98.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
4. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology. Chita: Express Publishing House, 2010. 832 p.
5. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови: Методические рекомендации АТГПСС им. А.Шмидта-Б.А.Кудряшова. / Под ред. Бокарева И.Н. 2-е изд. М., 2011.
6. Laboratory methods for studying the blood coagulation system: Methodical recommendations of the A.Schmidt-B.A.Kudryashov Russ. Acc. of Thrombosis, Hemorrhages and Vascular Pathology. Edited by I.N. Bokarev. 2nd edition. Moscow, 2011.
7. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И. Влияние среды охлаждения на состояние системы гемостаза у крыс // Бюллетень сибир-

- ской медицины. 2017. № 16(1). С. 50-58. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-50-58.
- Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Influence of cooling medium on rat hemostatic system // *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017. No. 16(1). P. 50-58.
5. Назарова И.А., Лычева Н.А., Томилова И.Н. Глубокая гипотермия и ее влияние на систему гемостаза крыс // *Труды молодых ученых АГМУ*. 2017. №14. С. 12-15.
- Nazarova I.A., Lycheva N.A., Tomilova I.N. Deep hypothermia and its effect on the hemostasis system of rats // *Works of young scientists of AGMU*. 2017. No. 14. P. 12-15.
6. Структурно-морфологические особенности изменений сосудов в условиях гипотермического повреждения / Бондаренко Д.Н., Корсикив Н.А., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Бабкина А.В., Долгатова Е.С., Бобров И.П. // *Scientist*. 2023. № 4(26). С. 6-14.
- Structural and morphological features of vascular changes under conditions of hypothermic injury / Bondarenko D.N., Korsikov N.A., Lepilov A.V. [et al.] // *Scientist*. 2023. No. 4(26). P. 6-14.
7. Чудаков А.Ю. К вопросу о влиянии холода на кровь // *Вектор научной мысли*. 2023. № 4(4). С. 105-128. doi: 10.58351/2949-2041.2023.4.4.010.
- Chudakov A.Yu. On the effect of cold on blood // *J Vector of Sci Thought*. 2023. No. 4(4). P. 105-128.
8. Шахматов И.И., Киселев В.И. Универсальные механизмы реагирования системы гемостаза на действие различных стрессоров // *Бюллетень медицинской науки*. 2017. № 1(5). С. 14-19.
- Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Universal mechanisms of response of the hemostasis system to the action of various stressors // *Bulletin of Medical Science*. 2017. No. 1(5). P. 14-19.
9. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M., Hoffman. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function // *J Trauma*. 2004. No. 56(6). P. 1221-1228. doi: 10.1097/01.ta.0000064328.97941.fc.
10. Accidental hypothermia: 2021 update / Paal P., Pasquier M., Darocha T. [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. No. 19(1). P. 501. doi: 10.3390/ijerph19010501.
11. Adaptation of global hemostasis to therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Thromboelastography study / Trąbka-Zawicki A., Tomala M., Zeliaś A. [et al.] // *Cardiol J*. 2019. No. 26(1). P. 77-86. doi: 10.5603/CJ.a2017.0080.
12. Cerebral protection strategies in aortic arch surgery-past developments, current evidence, and future innovation / Werner P., Winter M., Mahr S. [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. 2024. No. 11(8). P. 775. doi: 10.3390/bioengineering11080775.
13. Coagulation under mild hypothermia assessed by thromboelastometry / Nitschke T., Groene P., Acevedo A.C. [et al.] // *Transfus Med Hemother*. 2021. No. 48(4). P. 203-209. doi: 10.1159/000513922.
14. Current advances in the use of therapeutic hypothermia / Lundbye J., Badjatia N., Polderman K.H., Lyden P. // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2020. No. 10(1). P. 2-5. doi: 10.1089/ther.2019.29070.jjl.
15. Li Z., Ji X., Zheng T., Zhang Y., Li Z. Effect of long-term and short-term mild hypothermia in severe traumatic brain injury: a comparative study // *Chinese Intensive Care Medicine*. 2019. No. 31(12). P. 1440-1444. doi: 10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2019.12.002.
16. Hypothermic anticoagulation: testing individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography / Ruzicka J., Stengl M., Bolek L. [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012. No. 23(4). P. 285-289. doi: 10.1097/MBC.0b013e328351885a.
17. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model / Mohr J., Ruchholtz S., Hildebrand F. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. 2013. No. 74. P. 1014-1020. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826edd.
18. Ipekci A., Cakmak F. Hypothermia // *Cerrahpasa Medical Journal*. 2023. No. 47(S1). P. 27-32. doi: 10.5152/cjm.2023.23025.
19. Kander Th., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review // *Journal of International Medical Research*. 2019. No. 47. P. 3559-3568. doi: 10.1177/0300060519861469.
20. Martini W.Z. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine // *Metabolism*. 2007. No. 56(2). P. 214-221. doi: 10.1016/j.metabol.2006.09.015.
21. Scharbert G., Kalb M.L., Essmeister R., Kozek-Langenecker S.A. Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood in vitro study // *Platelets*. 2010. No. 21(1). P. 44-48. doi: 10.3109/09537100903420269.
22. Mitrophanov A.Y., Rosendaal F.R., Reifman J. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contributions of hypothermia to coagulopathy // *Anesth Analg*. 2013. No. 117(3). P. 565-574. doi: 10.1213/ANE.0b013e31829c3b22.
23. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function / Shenkman B., Budnik I., Einav Y. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. 2017. No. 82(2). P. 287-292. doi: 10.1097/TA.0000000000001282.
24. Park K.H., Lee K.H., Kim H. Effect of hypothermia on coagulatory function and survival in Sprague-Dawley rats exposed to uncontrolled haemorrhagic shock // *Injury*. 2013. No. 44. P. 91-96. doi: 10.1016/j.injury.2011.11.016.
25. Part 1: executive summary: 2020 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care / Merchant R.M., Topjian A.A., Panchal A.R. [et al.] // *Circulation*. 2020. No. 142(16, S2). P. S337-357. doi: 10.1161/CIR.0000000000000918.
26. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update / Bjertnæs L.J., Næshheim T.O., Reiherth E. [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. 2022. No 9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395.
27. Kander T., Dankiewicz J., Friberg H., Schött U. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor: a prospective observational study // *Crit Care*. 2014. No. 18(5). P. 495. doi: 10.1186/s13054-014-0495-z.
28. Polderman K.H. Hypothermia and coagulation // *Crit Care Med*. 2012. No. 16 (S2). P. A20. doi: 10.1186/cc11278.
29. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia // *Crit Care Med*. 2009. No. 37(S7). P. S186-202. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
30. Hui S., Zhang Q., Lang J., Yi J. Temperature effect on coagulation function in mild hypothermic patients undergoing thoracic surgeries: thromboelastography (TEG) versus standard tests // *Perioper Med (Lond)*. 2024. No. 13(1). P. 55. doi: 10.1186/s13741-024-00405-8.
31. Li L., Chen X., Ma W., Li Y. The effects of hypothermia in thrombosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Palliat Med*. 2021. P. 1925. doi: 10.21037/apm-21-1925.
32. The effects of mild hypothermia on coagulation tests and haemodynamic variables in anaesthetized rabbits / Staikou C., Paraskevas A., Donta I. [et al.] // *West Indian Med J*. 2011. No. 60(5). P. 513-518.
33. The influence of induced hypothermia for hemostatic function on temperature-adjusted measurements in rabbits / Shimokawa M., Kitaguchi K., Kawaguchi M. [et al.] // *Anesth Analg*. 2003. No. 96(4). P. 1209-1213. doi: 10.1213/01.ANE.0000050767.86196.AF.
34. Quine E.J., Murray L., Trapani T., Cooper D.J. Thromboelastography to assess coagulopathy in traumatic brain injury patients undergoing therapeutic hypothermia // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2021. No. 11(1). P. 53-57. doi: 10.1089/ther.2020.0025.
35. Whelihan M.F., Kiankhooy A., Brummel-Ziedins K.E. Thrombin generation and fibrin clot formation under hypothermic conditions: an in vitro evaluation of tissue factor initiated whole blood coagulation // *J Crit Care*. 2014. No. 29(1). P. 24-30. doi: 10.1016/j.jccr.2013.10.010.