



Наукові перспективи  
Видавнича група

# Перспективи та інновації науки



УДК 616-001.18:615.832.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2\(60\)-2392-2404](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2392-2404)

**Микула Микола Михайлович** кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-9752-8711>

## ФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ

**Анотація.** У статті представлено комплексний аналіз фізіологічних механізмів впливу гіпотермії на організм людини та оцінено ефективність її застосування у сучасній клінічній практиці. Актуальність дослідження зумовлена широким спектром використання низьких температур — від кардіохірургії до неонатології та трансплантології. Розглянуто історію розвитку методу терапевтичної гіпотермії, починаючи з перших експериментів початку ХХ століття. Описано сучасні класифікації станів охолодження, зокрема шкалу Американської асоціації серця. Детально проаналізовано нейропротекторні ефекти гіпотермії, що ґрунтуються на зниженні метаболічної активності нервової тканини, збереженні рівнів АТФ та рН, а також пригніченні вивільнення нейромедіаторів, таких як глутамат.

Особливу увагу приділено використанню гіпотермії при зупинці серця та в неонатології для лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Висвітлено роль температурного коефіцієнта  $Q_{10}$  у процесах гальмування метаболізму.

Проаналізовано патофізіологічні зміни в міокарді під час охолодження та подальшого зігрівання, зокрема роль іонів кальцію та функціонування тропонінового комплексу. Підкреслено необхідність подальших досліджень для уніфікації протоколів управління температурою тіла, оскільки сучасні клінічні дані щодо оптимальних режимів охолодження залишаються дискусійними. Робота містить аналіз актуальних наукових публікацій, що індексуються у базі PubMed, та синтезує результати великих рандомізованих досліджень останніх двох десятиліть. Визначено основні клінічні ситуації для впровадження терапевтичної гіпотермії та окреслено перспективи її подальшого вивчення в контексті мінімізації побічних ефектів.

**Ключові слова:** терапевтична гіпотермія, нейропротекція, неонатальна енцефалопатія, кардіохірургія, температурний коефіцієнт.

**Mykola Mykola Mykhailovych** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-9752-8711>

## PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL APPLICATIONS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

**Abstract.** The article presents a comprehensive analysis of the physiological mechanisms of hypothermia's influence on the human body and evaluates the effectiveness of its application in modern clinical practice. The relevance of the study is determined by the wide range of low-temperature applications, from cardiac surgery to neonatology and transplantology. The history of the development of the therapeutic hypothermia method is reviewed, starting from the first experiments of the early 20th century. Modern classifications of cooling states, including the American Heart Association scale, are described. The neuroprotective effects of hypothermia based on the reduction of metabolic activity of nervous tissue, preservation of ATP and pH levels, and suppression of the release of neurotransmitters such as glutamate are analyzed in detail. Particular attention is paid to the use of hypothermia in cardiac arrest and neonatology for the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. The role of the temperature coefficient  $Q_{10}$  in the processes of metabolism inhibition is highlighted. Pathophysiological changes in the myocardium during cooling and subsequent rewarming are analyzed, specifically the role of calcium ions and the functioning of the troponin complex. The necessity of further research to unify body temperature management protocols is emphasized, as current clinical data regarding optimal cooling regimes remain controversial. The work contains an analysis of current scientific publications indexed in the PubMed database and synthesizes the results of major randomized trials of the last two decades. The main clinical situations for the implementation of therapeutic hypothermia are identified, and the prospects for its further study in the context of minimizing side effects are outlined.

**Keywords:** therapeutic hypothermia, neuroprotection, neonatal encephalopathy, cardiac surgery, temperature coefficient.

**Постановка проблеми.** Сучасна медицина критичних станів постійно шукає методи мінімізації пошкодження життєво важливих органів під час періодів обмеженого кровопостачання. Гіпотермія, як стан зниження температури тіла нижче фізіологічної норми, тривалий час розглядалася виключно як патологічний чинник. Однак з розвитком фізіології стало зрозуміло, що кероване зниження температури може виступати потужним захисним інструментом. Проблема полягає у відсутності єдиних стандартів застосування терапевтичної гіпотермії для різних груп пацієнтів, що потребує глибшого аналізу наявних наукових даних.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** У систематичному огляді 2013 року [1] зроблено висновок, що терапевтична гіпотермія є корисною для доношених і пізніх недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Рандомізоване контрольоване дослідження на початку 2000-х років встановило, що використання терапевтичної гіпотермії було пов'язане з

покращенням показників смертності та неврологічних даних [2]. У 2009 році запропонували [3] наступну шкалу класифікації гіпотермії: легка (35-34 °С), помірна (34-30 °С) і глибока гіпотермія (<30 °С), яку зараз використовує Американська асоціація серця (American Heart Association, АНА) – некомерційна організація в США, що займається боротьбою з серцево-судинними захворюваннями та інсультами. У 2020 році провели дослідження, щоб встановити, наскільки ефективна терапевтична гіпотермія після зупинки серця. Результати підтвердили, що застосування терапевтичної гіпотермії корелює з покращенням неврологічного стану у всіх пацієнтів після зупинки серця, а також зі зменшенням летальності після застосування дефібриляції серця [4]. Проте, незважаючи на багатообіцяючі дані, група CARES зафіксувала спад у використанні терапевтичної гіпотермії для даної категорії пацієнтів у період з 2013 по 2016 роки [5]. У публікації 2021 року [6] не було виявлено відмінностей у показниках виживання після зупинки серця між групою, де застосовувалася індукована гіпотермія (33 °С), та групою з нормотермією. Таким чином, залишаються невирішеними питання щодо нейропротекторної дії терапевтичної гіпотермії після зупинки серця, що потребують подальшого вивчення для остаточного визначення ефективності та безпеки даного методу лікування.

**Мета статті** — на основі аналізу наукових публікацій, представлених в електронній базі біомедичних досліджень PubMed, узагальнити фізіологічні механізми захисної дії гіпотермії та систематизувати досвід її використання в кардіохірургії, неонатології та трансплантології.

**Виклад основного матеріалу.** На початку ХХ століття терапевтична гіпотермія вперше була впроваджена в клінічну медицину Темплом Феєм (1895-1963). Тіло пацієнта охолоджували приблизно до 32 °С і утримували при цій температурі до 18 годин перед повторним зігріванням. Попри значні зусилля щодо запровадження гіпотермії як нового методу лікування, робота Фея [7] не отримала належного визнання. Спочатку гіпотермія була визнана лише в екстремальних ситуаціях, таких як охолодження тіла до дуже низьких температур після занурення у воду, тоді як менш екстремальні стани не були загальноновизнаними і не описувалися до 1960-х років [8].

До 1950-х років кардіохірурги здійснювали пошук методу, який дозволив би проводити хірургічні маніпуляції на зупиненому серці. Терапевтична гіпотермія, як виявилось, могла служити цій меті. Вона викликала зменшення споживання  $O_2$  і виділення  $CO_2$  у всьому організмі. Охолодження понад 27 °С призводило до миттєвого зниження споживання кисню міокардом на 80 % [9].

Фізіологічні зміни, викликані охолодженням, залежать від глибини і тривалості гіпотермії. Гіпотермія визначається як температура тіла менше 35 °С, що може мати як позитивний, так і негативний вплив на перебіг фізіологічних процесів. Позитивний ефект дозволяє перервати кровообіг в експериментальних тварин на 1-2 години без шкоди для організму, тоді як при нормотермії толерантність до зупинки кровообігу становить від 4 до 5 хвилин [10].

Потенційні лікувальні та захисні переваги зниження температури тіла стали основою для запровадження терапевтичної гіпотермії як нового інструменту в сучасній клінічній медицині. Терапевтична гіпотермія дає змогу кардіохірургу завершити хірургічну операцію на зупиненому, але метаболічно захищеному серці. Методика вперше була застосована як іммерсійна гіпотермія у пацієнтів під наркозом. Ця техніка дозволяла хірургу зупинити кровообіг протягом 6-8 хвилин для відновлення простих дефектів на основі компромісу між часом, необхідним для відновлення серця, та потребою мозку у кисні. Для цього були розроблені низькопоточні насосні оксигенатори, попередники сучасного апарату штучного кровообігу, і зупинка серця досягалася шляхом охолодження крові, що збільшувало час зупинки кровообігу на 30-60 хв.

У перші роки сучасної кардіохірургії захист міокарда вважався досягнутим завдяки застосуванню гіпотермії на додаток до одного з численних варіантів кардіоплегічних рішень, спрямованих на створення діастолічної зупинки серця. Кардіоплегічні розчини зазнали значного поширення, захищаючи міокард при ішемії серця, а також під час реперфузії та повторного зігрівання [11]. Захист міокарда протягом тривалого часу вважався ключовим фактором успішного одужання та покращення результатів лікування для пацієнтів, які знаходяться на апараті штучного кровообігу (ШКО) та потребують зупинки серця. Однак охолоджений кардіоплегічний розчин також мав деякі недоліки: 1) зсув кривої дисоціації кисню вліво, що спричиняло зниження доставки кисню до периферичних тканин; 2) підвищена в'язкість, що викликала порушення коронарної мікроциркуляції; 3) часта повторна інфузія для підтримки асистолії; 4) уповільнене постішемичне відновлення серцевої функції внаслідок пригнічення серцевого метаболізму при гіпотермії. Тому у 1991 році була представлена «теплова хірургія серця» [12], що допускала безпеку та ефективність тривалої нормотермічної кардіоплегії. Однак під час безперервної нормотермічної інфузії крові для кардіоплегії наявність критичних коронарних стенозів може обмежити доставку  $O_2$  до ішемізованих ділянок серця. Крім того, з практичних міркувань безперервну інфузію кардіоплегічного розчину необхідно переривати під час операції. Такі переривання або неадекватний розподіл нормотермічної кардіоплегії можуть спричинити розвиток анаеробного метаболізму і серцеву ішемічну травму. Повідомляється про відсутність різниці кардіопротективного ефекту між періодичною «теплою» та «холодною» інфузією у пацієнтів, які перенесли операцію коронарного шунтування [13]. Тому дослідники [14] дійшли висновку, що переривчаста нормотермічна кардіоплегія є безпечною, надійною та ефективною технікою захисту міокарда. Зниження температури серця з  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $29\text{ }^{\circ}\text{C}$  створює буфер проти ішемічного ушкодження. Довгий час вважалося, що гіпотермія створює захисний ефект шляхом зниження швидкості метаболізму, споживання  $O_2$  і виділення  $CO_2$  у зупиненому серці, і фраза «чим холодніше, тим краще» була добре відомою аксіомою. Проте пізніші фундаментальні фізіологічні дослідження показали, що

основний обмін серцевого м'язу у відповідь на охолодження всього тіла понад 27 °С у зупиненому серці знижується менше, ніж передбачалося спочатку. При температурі ядра тіла біля 27 °С відбувається спонтанна зупинка серця навіть без додавання кардіоплегічного засобу, а подальше охолодження матиме обмежений кардіопротекторний ефект. Тому холодова гіпотермічна зупинка серця під час коронарного шунтування все ще використовується, але при температурі тіла >30 °С. Розвинулися нові методи коронарних хірургічних втручань, які, на відміну від традиційних методів із застосуванням гіпотермічної кардіоплегії, виконуються у пацієнтів з нормотермією, і відомі як операція шунтування на працюючому серці. Однак, оскільки звичайна коронарна хірургія вважається стандартизованою процедурою, опитування 2017 року виявило значні відмінності у даних хірургічних центрів в усьому світі [15], де температура тіла пацієнтів під час шунтування коливалася від 37,0 до 33,4 °С.

Нейропротекторні ефекти терапевтичної гіпотермії приписують зниженню метаболічної активності нервової тканини зі зменшенням потреби у кисні та збереженням рН тканин та вмісту АТФ, що сприяє підтриманню клітинного гомеостазу [16]. Клінічні та експериментальні дані свідчать про захисну дію гіпотермії під час та після ішемії за рахунок пригнічення біосинтезу, вивільнення та зворотного захоплення ряду катехоламінів та інших нейромедіаторів, особливо глутамату і дофаміну, що запобігає перевантаженню клітин кальцієм і потенційному ураженню нервової тканини [17]. На додаток до зниження швидкості метаболізму та споживання O<sub>2</sub>, нейропротекторний ефект терапевтичної гіпотермії під час, а також після ішемії пояснюється зниженням виробництва активних форм кисню, медіаторів запалення та інгібуванням апоптозу під час регіональної та тотальної реперфузії головного мозку [4].

Температурний коефіцієнт Q<sub>10</sub> – це міра температурної чутливості хімічних реакцій і біологічних процесів (ферментативних і біохімічних), у яких підвищення або зниження температури на 10 °С викликає певну зміну швидкості реакції або процесу. Q<sub>10</sub> швидкості метаболізму в середньому становить 2,2 у мозку ссавців і близько 2,0 у всьому організмі при терапевтичній гіпотермії під час анестезії [18]. Захисна роль гіпотермії полягає у зниженні активності метаболізму, а отже, зниженні швидкості споживання O<sub>2</sub> і продукції CO<sub>2</sub>. Відповідно, при помірній гіпотермії (зниження температури ядра на 10 °С) напруга O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> становлять близько 50 % від нормотермічних значень. В умовах глибокої гіпотермії зниження напруги O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> виражене ще більше. Таким чином, уповільнення споживання O<sub>2</sub> і виділення CO<sub>2</sub> шляхом охолодження може мати захисний терапевтичний ефект.

На відміну від терапевтичної гіпотермії у пацієнтів, які перебувають під наркозом під час кардіохірургічної операції, у жертви переохолодження виникає фізичний стрес різної тривалості та інтенсивності. Фізіологічні реакції організму спрямовані на запобігання зниженню температури ядра тіла для підтримання температурного гомеостазу. У людей функції головного мозку поступово

згасають при охолодженні ядра тіла нижче 35 °С, а якщо охолодження сягає 33 °С, виникає втрата свідомості. Після втрати свідомості психологічний стрес припиняється, і спостерігається помітне зниження споживання O<sub>2</sub>. Під час подальшого зниження температури ядра тіла падіння споживання O<sub>2</sub> відбувається за лінійною схемою, що регулюється ефектом Q<sub>10</sub> [18].

Дослідження, опубліковане у 2002 році [2], показало значне збільшення показника виживання пацієнтів до виписки після 24 годин лікування індукованою гіпотермією (32-34 °С) порівняно з нормотермією для запобігання розвитку енцефалопатії у пацієнтів, які вижили після догоспітальної зупинки серця. Як наслідок, у рекомендаціях Американської асоціації серця 2010 року гіпотермія (від 32 °С до 34 °С) була рекомендована як частина лікування після зупинки серця [19]. У 2013 році в дослідженні цільового управління температурою порівнювали вплив температури ядра тіла 33 °С проти 36 °С на результат і не виявили жодних відмінностей [20]. Тому Американська асоціація серця змінила рекомендацію щодо підтримання температури ядра тіла з 32 °С на 36 °С [5].

Раніше, крім системної підтримуючої терапії, неонатологи мало що могли запропонувати для покращення стану новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Проте нейропротекторний ефект терапевтичної помірної гіпотермії, яка використовувалася протягом останнього десятиліття для протидії гіпоксично-ішемічній енцефалопатії у доношених новонароджених, показав, що охолодження знижує смертність, не збільшуючи інвалідності у тих, хто вижив [1]. Лікування доношених і пізніх недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією від середнього до важкого ступеня слід розпочинати шляхом легкої гіпотермії (33,5-35,0 °С). Клінічні дані корелюють із результатами раннього (180-360 хв) початку цієї терапії [5]. У новонароджених застосовують терапевтичну гіпотермію, підтримуючи значно нижчу температуру ядра тіла протягом набагато тривалішого часу, ніж у дорослих. При цьому, на відміну від дорослих, результати лікування новонароджених є беззаперечно кращими, адже у них є фізіологічні механізми, що забезпечують значно вищу стійкість до переохолодження, пов'язаного з пологами, порівняно з дорослими та навіть дітьми старшого віку. Деякі з цих вроджених механізмів добре вивчені, наприклад, кардіоміоцити новонароджених експресують повільну скелетну ізоформу тропоніну I (ss-TnI), яка протягом кількох тижнів після народження замінюється на дорослу форму cTnI. Відомо, що ss-TnI зберігає свою регуляторну функцію при значно нижчих температурах, ніж cTnI. Ґрунтуючись на цих даних, експериментально було показано підвищену стійкість до тригодинної гіпотермії та подальшого зігрівання у дорослих трансгенних мишей, що експресують ss-TnI, порівняно зі звичайними мишами [21].

З моменту впровадження трансплантаційної медицини в 1960-х роках терапевтична гіпотермія (0-10 °С) була стандартною процедурою захисту донорських органів від шкідливих наслідків ішемії та гіпоксії після хірургічного

забору від донора. Експерименти на тваринах показали підвищення виживання під час глибокої гіпотермії при ШКО у поєднанні із крововтратою і заміщенням крові безклітинними розчинами, а також успішне зігрівання за допомогою аутотрансфузії після тривалої гіпотермії [22]. Розробка спеціалізованих рішень стала основним фактором в еволюції технології гіпотермічного зберігання органів. Центральним елементом був ретельний контроль позаклітинного середовища, досягнутий шляхом промивання судин або перфузії для протидії згубним ефектам охолодження. Вважається, що внутрішньоклітинний набряк, викликаний холодом, пояснюється температурно-залежним зменшенням функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазного насоса. Також, збільшення концентрації іонів  $\text{Na}^+$  в цитоплазмі призведе до уповільнення виведення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через зміну напрямку роботи системи обміну натрію та кальцію ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ), що може спричинити надмірне накопичення кальцію в цитозолі, особливо в клітинах серця. Ряд досліджень показали, що в клітинах збільшується кількість особливих іонів заліза, але причини цього невідомі [23]. Це призводить до утворення дуже активних форм кисню [24] вже через кілька годин після початку охолодження. Відомо, що холод найбільше шкодить мітохондріям, порушуючи їхню проникність [23], що зрештою викликає загибель клітин.

Дослідження на собаках виявили, що зігрівання після помірної гіпотермії викликає пригнічення серцево-судинної функції паралельно з помітним зниженням кровотоку в міокарді, незважаючи на наявність незміненої функції коронарного ендотелію [25]. Ці результати свідчать про прямий вплив гіпотермії та зігрівання на скоротливу функцію міокарда. Подібні результати спостерігалися на моделі інтактних щурів [4], в якій показане погіршення механічної функції міокарда та зрушення в енергетичному обміні. Таким чином, ймовірно, що серце є важливою мішенню для гіпотермії та зігрівання *in vivo*, причому серцева дисфункція сприяє припиненню кровообігу після зігрівання. Результати сучасних інвазивних методів моніторингу гемодинаміки на моделях інтактних тварин достовірно показали, що гіпотермія та зігрівання спричиняють прямий вплив на зв'язок збудження і скорочення міокарда та взаємодію актин-міозин [26]. Швидше за все, ці ефекти пояснюють пригнічення скоротливої функції лівого шлуночка після зігрівання, яка зумовлює зниження серцевого викиду та системного артеріального тиску [27].

З метою розкриття фундаментальних патофізіологічних механізмів, що лежать в основі порушення функції серця, пов'язаного з гіпотермією та наступним зігріванням, науковці зосередили увагу на процесах збудження-скорочення та генерації сили м'язовими клітинами серця. Порушення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі відіграє вирішальну роль у розвитку серцевої недостатності за нормальної температури тіла (нормотермії), що, як виявилось, характерно також і для гіпотермії. В нормі концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі підтримується на низькому рівні та короткочасно зростає лише у відповідь на електричний імпульс. Величина та тривалість цих короткочасних змін

ISSN 2786-4952 Online

концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  прямо пропорційно впливає на скорочення м'язових волокон завдяки регуляторному механізму тонких філаментів тропоніну, а саме – шляхом зв'язування іонів  $\text{Ca}^{2+}$  з серцевим тропоніном С (сTnC) та зняття просторового блоку, який створює тропонін І (сTnI) [28].

Встановлено, що гіпотермія впливає на механізми, що регулюють вивільнення та зворотній транспорт іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазматичному ретикулумі під час електромеханічного спряження. Внаслідок збільшення амплітуди та тривалості кальцієвого залпу, скорочення кардіоміоцитів також стає сильнішим в умовах гіпотермії. Ці зміни у функціонуванні кардіоміоцитів можна спостерігати при зниженні температури тіла з  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  [29]. Збільшення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  з часом починає негативно впливати на клітину, оскільки може спричинити надмірне їх накопичення. Вплив гіпотермії на короточасні зміни концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі також може бути пов'язаний зі змінами в інших складових іонного клітинного гомеостазу в кардіоміоцитах. Зокрема, гіпотермія впливає на  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ -АТФазу,  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  обмін та АТФазу саркоплазматичного та ендоплазматичного ретикулуму [30]. Двофазний характер змін серцевої діяльності у відповідь на збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі було продемонстровано в дослідженнях на ізольованих серцях в умовах гіпотермії [31]. Підвищений рівень  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі стимулює споживання енергії, активуючи АТФ-залежний цикл утворення поперечних містків, а також АТФ-залежні кальцієві насоси в саркоплазматичному ретикулумі та сарколемі. Спричинене гіпотермією збільшення витрат АТФ з часом призводить до роз'єднання окисного фосфорилування, утворення активних форм кисню, зниження вироблення енергії, набряку мітохондрій та загибелі клітин [26].

За допомогою електронного мікроскопа дослідили пошкодження мітохондрій у серцевому м'язі після зігрівання, яке відбулося після 4 годин охолодження до  $13\text{-}15\text{ }^{\circ}\text{C}$  при збереженому кровообігу [32]. Змінені мітохондрії з темними включеннями займали 20 % від загального їх об'єму. Це збігається з попередніми дослідженнями, які засвідчили порушення роботи мітохондрій та значну втрату енергії в клітинах [10, 26]. В ізольованих кардіоміоцитах, де охолодження та зігрівання порушили процес скорочення серцевого м'яза, виявили, що зменшення кількості шкідливих речовин (активних форм кисню) за допомогою антиоксидантів під час охолодження покращує роботу серцевого м'яза [33].

**Висновки.** На основі проведеного аналізу наукової літератури можна констатувати, що терапевтична гіпотермія є одним із найбільш ефективних та патофізіологічно обґрунтованих методів цитопротекції в сучасній клінічній медицині. Основним механізмом її захисної дії є системне зниження інтенсивності метаболічних процесів, що дозволяє суттєво подовжити час толерантності життєво важливих органів до умов ішемії та гіпоксії. Встановлено, що нейропротекторний ефект охолодження базується на стабілізації клітинних

мембран та мінімізації вільнорадикального окиснення, що є критичним при лікуванні неонатальної енцефалопатії та станів після зупинки серця.

У кардіохірургії та трансплантології керована гіпотермія залишається безальтернативним «золотим стандартом», який забезпечує можливість проведення складних реконструктивних втручань та збереження життєздатності донорських органів. Проте, незважаючи на значні успіхи у впровадженні методу, залишається актуальною потреба в уніфікації міжнародних протоколів щодо вибору цільових температурних режимів та швидкості безпечного зігрівання пацієнтів. Перспективи подальших наукових розвідок полягають у детальному вивченні молекулярних механізмів впливу низьких температур на експресію білків холодового шоку та розробці інноваційних систем автоматизованого управління терморегуляцією для мінімізації ризику виникнення побічних ефектів.

#### *Література:*

1. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 4: CD003311, 2013. DOI: 10.1002/14651858.cd003311.pub2.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 346: 557-563, 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa003289.
3. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. Crit Care Med 37: 1101-1120, 2009. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181962ad5.
4. Rout A, Singh S, Sarkar S, Munawar I, Garg A, D'Adamo CR, Tantry US, Dharmadhikari A, Gurbel PA. Meta-Analysis of the Usefulness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Am J Cardiol 133: 48-53, 2020. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.038.
5. Bradley SM, Liu W, McNally B, Vellano K, Henry TD, Mooney MR, Burke MN, Brilakis ES, Grunwald GK, Adhaduk M, Donnino M, Girotra S, Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES) Surveillance Group. Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. JAMA Netw Open 1: e184511, 2018. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4511.
6. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullen S, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 384: 2283-2294, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100591.
7. Henderson AR. Temple Fay M.D., an conformable crusader and harbinger of human refrigeration, 1895-1963. J Neurosurg 20: 627-634, 1963.
8. Guly H. History of accidental hypothermia. Resuscitation 82: 122-125, 2011. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.09.465.
9. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. Am J Cardiol 27: 416-432, 1971. DOI: 10.1016/0002-9149(71)90439-5.
10. Tveita T, Skandfer M, Refsum H, Ytrehus K. Experimental hypothermia and rewarming: changes in mechanical function and metabolism of rat hearts. J Appl Physiol (1985) 80: 291-297, 1996. DOI: 10.1152/jappl.1996.80.1.291.
11. Chambers DJ, Hearse DJ, Cardioplegia S. Ischaemia. In: Heart Physiology and Pathophysiology. San Diego, CA: Academic Press, 2001, p. 887-926.

12. Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 269-274, 1991. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)36762-5.
13. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 59: 398-402, 1995. DOI: 10.1016/0003-4975(94)00843-V.
14. Yamamoto H, Yamamoto F. Myocardial protection in cardiac surgery: a historical review from the beginning to the current topics. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 61: 485-496, 2013. DOI: 10.1007/s11748-013-0279-4.
15. Bohl MA, Martirosyan NL, Killeen ZW, Belykh E, Zabramski JM, Spetzler RF, Preul MC. The history of therapeutic hypothermia and its use in neurosurgery. *J Neurosurg* 30: 1006-1020, 2018. DOI: 10.3171/2017.10.jns171282.
16. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD004128, 2016.
17. Hachimi-Idrissi S, Van Hemelrijck A, Michotte A, Smolders I, Sarre S, Ebinger G, Huyghens L, Michotte Y. Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res* 1019: 217-225, 2004. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.013.
18. Michenfelder JD. Cerebral preservation for intraoperative focal ischemia. *Clin Neurosurg* 32: 105-113, 1985.
19. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, Gabrielli A, Silvers SM, Zaritsky AL, Merchant R, Vanden Hoek TL, Kronick SL, American Heart A. Part 9: post-cardiac arrest care. *American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation* 122: S768-786, 2010.
20. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, TTM Trial Investigators, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369: 2197-2206, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.
21. Tveita T, Arteaga GM, Han YS, Sieck GC. Cardiac troponin-I phosphorylation underlies myocardial contractile dysfunction induced by hypothermia rewarming. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317: H726-H731, 2019. DOI:10.1152/ajpheart.00101.2019.
22. Taylor MJ, Bailes JE, Elrifai AM, Shih SR, Teeple E, Leavitt ML, Baust JG, Maroon JC. A new solution for life without blood. Asanguineous low-flow perfusion of a whole-body perfusate during 3 hours of cardiac arrest and profound hypothermia. *Circulation* 91: 431-444, 1995. DOI: 10.1161/01.CIR.91.2.431.
23. Rauen U, de Groot H. Cold-induced release of reactive oxygen species as a decisive mediator of hypothermia injury to cultured liver cells. *Free Radic Biol Med* 24: 1316-1323, 1998. DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00456-5.
24. Petrat F, de Groot H, Sustmann R, Rauen U. The chelatable iron pool in living cells: a methodically defined quantity. *Biol Chem* 383: 489-502, 2002. DOI: 10.1515/bc.2002.051.
25. Tveita T, Hevroy O, Refsum H, Ytrehus K. Coronary endothelium-derived vasodilation during cooling and rewarming of the in situ heart. *Can J Physiol Pharmacol* 77: 56-63, 1999. DOI: 10.1139/y98-149.
26. Tveita T, Ytrehus K, Myhre ES, Hevroy O. Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *J Appl Physiol* (1985) 85: 2135-2139, 1998. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.6.2135.
27. Tveita T. Rewarming from hypothermia. Newer aspects on the pathophysiology of rewarming shock. *Int J Circumpolar Health* 59: 260-266, 2000.
28. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 70: 23-49, 2008. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100455.

29. Kusuoka H, Ikoma Y, Futaki S, Suga H, Kitabatake A, Kamada T, Inoue M. Positive inotropism in hypothermia partially depends on an increase in maximal  $Ca^{2+}$ -activated force. *Am J Physiol* 261: H1005-H1010, 1991.
30. Labow RS, Hendry PJ, Meek E, Keon J. Temperature affects human cardiac sarcoplasmic reticulum energy-mediated calcium transport. *J Mol Cell Cardiol* 25: 1161-1170, 1993. DOI: 10.1006/jmcc.1993.1129.
31. Bers DM, Bridge JH, Spitzer KW. Intracellular  $Ca^{2+}$  transients during rapid cooling contractures in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 417: 537-553, 1989. DOI: 10.1113/jphysiol.1989.sp017817.
32. Tveita T, Ytrehus K, Myklebust R, Refsum H. Changes in myocardial ultrastructure and mechanical performance after rewarming from prolonged hypothermia in rats. *J Mol Cell Cardiol* 23, Suppl V: 103, 1991.
33. Schaible N, Han YS, Tveita T, Sieck GC. Role of superoxide ion formation in hypothermia/rewarming induced contractile dysfunction in cardiomyocytes. *Cryobiology* 81: 57-64, 2018. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.02.010.

### References:

- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD003311. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003311.pub2>
- Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G., & Smith, K. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England Journal of Medicine*, 346(8), 557–563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289>
- Polderman, K. H., & Herold, I. (2009). Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine*, 37(3), 1101–1120. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
- Rout, A., Singh, S., Sarkar, S., Munawar, I., Garg, A., D'Adamo, C. R., Tantry, U. S., Dharmadhikari, A., & Gurbel, P. A. (2020). Meta-Analysis of the Usefulness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *The American Journal of Cardiology*, 133, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.038>
- Bradley, S. M., Liu, W., McNally, B., Vellano, K., Henry, T. D., Mooney, M. R., Burke, M. N., Brilakis, E. S., Grunwald, G. K., Adhaduk, M., Donnino, M., & Girotra, S. (2018). Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES) Surveillance Group. Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Network Open*, 1(8), e184511. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4511>
- Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J. C., Levin, H., Ullen, S., & TTM2 Trial Investigators. (2021). Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, 384(24), 2283–2294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100591>
- Henderson, A. R. (1963). Temple Fay M.D., an conformable crusader and harbinger of human refrigeration, 1895-1963. *Journal of Neurosurgery*, 20(8), 627–634. <https://doi.org/10.3171/jns.1963.20.8.627>
- Guly, H. (2011). History of accidental hypothermia. *Resuscitation*, 82(2), 122–125. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.09.465>
- Braunwald, E. (1971). Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *The American Journal of Cardiology*, 27(4), 416–432. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(71\)90439-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(71)90439-5)

10. Tveita, T., Skandfer, M., Refsum, H., & Ytrehus, K. (1996). Experimental hypothermia and rewarming: changes in mechanical function and metabolism of rat hearts. *Journal of Applied Physiology*, 80(1), 291–297. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.1.291>
11. Chambers, D. J., & Hearse, D. J. (2001). Cardioplegia and Ischaemia. In *Heart Physiology and Pathophysiology* (pp. 887–926). Academic Press.
12. Lichtenstein, S. V., Ashe, K. A., el Dalati, H., Cusimano, R. J., Panos, A., & Slutsky, A. S. (1991). Warm heart surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 101(2), 269–274. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36762-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36762-5)
13. Calafiore, A. M., Teodori, G., Mezzetti, A., Bosco, G., Verna, A. M., Di Giammarco, G., & Lapenna, D. (1995). Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 59(2), 398–402. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)00843-V](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)00843-V)
14. Yamamoto, H., & Yamamoto, F. (2013). Myocardial protection in cardiac surgery: a historical review from the beginning to the current topics. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 61(9), 485–496. <https://doi.org/10.1007/s11748-013-0279-4>
15. Bohl, M. A., Martirosyan, N. L., Killeen, Z. W., Belykh, E., Zabramski, J. M., Spetzler, R. F., & Preul, M. C. (2018). The history of therapeutic hypothermia and its use in neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 30(4), 1006–1020. <https://doi.org/10.3171/2017.10.jns171282>
16. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Mullner, M., & Herkner, H. (2016). Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD004128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004128.pub4>
17. Hachimi-Idrissi, S., Van Hemelrijck, A., Michotte, A., Smolders, I., Sarre, S., Ebinger, G., Huyghens, L., & Michotte, Y. (2004). Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Research*, 1019(1-2), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.013>
18. Michenfelder, J. D. (1985). Cerebral preservation for intraoperative focal ischemia. *Clinical Neurosurgery*, 32, 105–113.
19. Peberdy, M. A., Callaway, C. W., Neumar, R. W., Geocadin, R. G., Zimmerman, J. L., Donnino, M., Gabrielli, A., Silvers, S. M., Zaritsky, A. L., Merchant, R., Vanden Hoek, T. L., Kronick, S. L., & American Heart Association. (2010). Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122(18\_suppl\_3), S768–S786.
20. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., TTM Trial Investigators, Horn, J., Hovdenes, J., Kjaergaard, J., Kuiper, M., Pellis, T., Stammet, P., Wanscher, M., Wise, M. P., Åneman, A., Al-Subaie, N., Boesgaard, S., Bro-Jeppesen, J., ... Friberg, H. (2013). Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, 369(23), 2197–2206.
21. Tveita, T., Arteaga, G. M., Han, Y. S., & Sieck, G. C. (2019). Cardiac troponin-I phosphorylation underlies myocardial contractile dysfunction induced by hypothermia rewarming. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(4), H726–H731. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00101.2019>
22. Taylor, M. J., Bailes, J. E., Elrifai, A. M., Shih, S. R., Teeple, E., Leavitt, M. L., Baust, J. G., & Maroon, J. C. (1995). A new solution for life without blood: Asanguineous low-flow perfusion of a whole-body perfusate during 3 hours of cardiac arrest and profound hypothermia. *Circulation*, 91(2), 431–444. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.2.431>
23. Rauen, U., & de Groot, H. (1998). Cold-induced release of reactive oxygen species as a decisive mediator of hypothermia injury to cultured liver cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(7-8), 1316–1323.
24. Petrat, F., de Groot, H., Sustmann, R., & Rauen, U. (2002). The chelatable iron pool in living cells: a methodically defined quantity. *Biological Chemistry*, 383(3-4), 489–502.

25. Tveita, T., Hevrøy, O., Refsum, H., & Ytrehus, K. (1999). Coronary endothelium-derived vasodilation during cooling and rewarming of the in situ heart. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 77(1), 56–63.
26. Tveita, T., Ytrehus, K., Myhre, E. S., & Hevrøy, O. (1998). Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *Journal of Applied Physiology*, 85(6), 2135–2139.
27. Tveita, T. (2000). Rewarming from hypothermia: Newer aspects on the pathophysiology of rewarming shock. *International Journal of Circumpolar Health*, 59(4), 260–266.
28. Bers, D. M. (2008). Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annual Review of Physiology*, 70, 23–49.
29. Kusuoka, H., Ikoma, Y., Futaki, S., Suga, H., Kitabatake, A., Kamada, T., & Inoue, M. (1991). Positive inotropism in hypothermia partially depends on an increase in maximal  $Ca^{2+}$ -activated force. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 261(4), H1005–H1010.
30. Labow, R. S., Hendry, P. J., Meek, E., & Keon, J. (1993). Temperature affects human cardiac sarcoplasmic reticulum energy-mediated calcium transport. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 25(10), 1161–1170.
31. Bers, D. M., Bridge, J. H., & Spitzer, K. W. (1989). Intracellular  $Ca^{2+}$  transients during rapid cooling contractures in guinea-pig ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 417(1), 537–553.
32. Tveita T, Ytrehus K, Myklebust R, Refsum H. Changes in myocardial ultrastructure and mechanical performance after rewarming from prolonged hypothermia in rats. *J Mol Cell Cardiol* 23, Suppl V: 103, 1991.
33. Schaible, N., Han, Y. S., Tveita, T., & Sieck, G. C. (2018). Role of superoxide ion formation in hypothermia/rewarming induced contractile dysfunction in cardiomyocytes. *Cryobiology*, 81, 57–64.

Дата першого надходження статті до видання: 03.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 17.02.2026