

<https://doi.org/10.36425/rehab80232>

## Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Экстремальная аэрокриотерапия

О.А. Шевелев<sup>1,2</sup>, М.В. Петрова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Юрьев<sup>1</sup>, А.В. Смоленский<sup>3</sup>, М.А. Жданова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Москва, Российская Федерация

Механизмы повышения устойчивости клеток к значительным температурным и повреждающим воздействиям оказываются типовыми, а клеточная толерантность, обеспечивая эффективность системной регуляции, составляет важную часть повышения адаптивного и реабилитационного потенциала всего организма. Экспрессия ранних генов, кодирующих широкий круг стресс-протекторных белков, обеспечивает повышение устойчивости клеток не только к значительным температурным стимулам, но и к ишемии, гипоксии и другим повреждающим факторам, формируя эффекты перекрестной адаптации. Даже небольшое изменение температуры оказывается достаточно значимым для запуска процессов геномного перепрограммирования. Нам кажется важным рассмотрение механизмов низкотемпературных терапевтических и реабилитационных технологий с позиций клеточного реагирования на температурные стимулы. В настоящее время в медицинской реабилитации применяется большое количество низкотемпературных технологий, которые можно разделить на две группы — умеренно низкие (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+20^{\circ}\text{C}$ ) и экстремально низкие (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ ) температурные воздействия, к которым относится технология экстремальной аэрокриотерапии. Цель обзора — анализ системных и локальных механизмов экстремальной аэрокриотерапии, реализуемых с участием основных известных стресс-протекторных белков.

**Ключевые слова:** реабилитация; аэрокриотерапия; молекулярные механизмы; белки теплового шока; белки холодового шока.

**Для цитирования:** Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., Смоленский А.В., Жданова М.А. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Экстремальная аэрокриотерапия. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):291–300. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80232>

**Поступила:** 16.08.2021 **Принята:** 16.09.2021 **Опубликована:** 05.10.2021

В медицинской реабилитации используют технологии воздействия, направленные на активацию собственных функциональных резервов адапционных, компенсаторных или викарных возможностей организма. Действие температурного фактора является мощным сигналом формирования общих системных, а также местных тканевых и клеточных реакций, которые направлены не только на восстановление общего и локального теплового баланса, но и на формирование реакций защиты от действия многих потенциально опасных факторов. Благодаря этому тепловые воздействия несут в себе высокий реабилитационно-терапевтический потенциал.

Механизмы повышения устойчивости клеток к значительным температурным и повреждающим воздействиям оказываются типовыми, а клеточная толерантность, обеспечивая эффективность системной регуляции, составляет важную часть повышения адаптивного и реабилитационного потенциала всего организма.

### Список сокращений

БТШ — белки теплового шока

БХШ — белки холодового шока

НТ — низкотемпературные технологии

ЭАКТ — экстремальная аэрокриотерапия

Системный ответ организма на действие низких или повышенных температур достаточно хорошо изучен, тогда как представления о роли клеточных реакций, развивающихся при вариациях температуры, начали формироваться в самое последнее время.

Системы клеточной регуляции закреплены в геноме относительно стандартными программами реагирования, и предъявление экстремального воздействия различной модальности провоцирует экспрессию ранних генов (immediate early genes), перепрограммируя ответ клетки от регуляции к адаптации и цитопротекции [1].

# Mechanisms of Low-Temperature Rehabilitation Technologies. Extreme aerocriotherapy

O.A. Shevelev<sup>1,2</sup>, M.V. Petrova<sup>1,2</sup>, M.Yu. Yuriev<sup>1</sup>, A.V. Smolensky<sup>3</sup>, M.A. Zhdanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russian Federation

The mechanisms of increasing the resistance of cells to significant temperature and damaging effects are typical, and cellular tolerance, ensuring the effectiveness of systemic regulation, is an important part of increasing the adaptive and rehabilitative potential of the entire organism. The expression of early genes encoding a wide range of stress-protective proteins increases the resistance of cells not only to significant temperature stimuli, but also to ischemia, hypoxia, and other damaging factors, forming the effects of cross-adaptation. Even a small change in temperature is significant enough to trigger the processes of genomic reprogramming. It seems to us important to consider the mechanisms of low-temperature therapeutic and rehabilitation technologies from the standpoint of cellular response to temperature stimuli. Currently, a large number of low — temperature technologies (HT) are used in medical rehabilitation, which can be divided into two groups: moderately low temperature effects (from  $-30^{\circ}\text{C}$  to  $+20^{\circ}\text{C}$ ) and extremely low temperature effects (from  $-30^{\circ}\text{C}$  to  $-180^{\circ}\text{C}$ ), which includes the technology of extreme aerocriotherapy (EACT). The purpose of the review is to analyze the systemic and local mechanisms of EACT implemented with the participation of the main known stress-protective proteins.

**Keywords:** *rehabilitation; aerocriotherapy; molecular mechanisms; heat shock proteins; cold shock proteins.*

**For citation:** Shevelev OA, Petrova MV, Yuriev MYu, Smolensky AV, Zhdanova MA. Mechanisms of Low-Temperature Rehabilitation Technologies. Extreme aerocriotherapy. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2021;3(3): 291–300. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80232>

**Received:** 16.08.2021 **Accepted:** 16.09.2021 **Published:** 05.10.2021

Экспрессия ранних генов, кодирующих широкий круг стресс-протекторных белков, обеспечивает повышение устойчивости клеток не только к значительным температурным стимулам, но и к ишемии, гипоксии, действию ядов, излучения и других повреждающих факторов, формируя эффекты перекрестной адаптации [2–5].

Даже небольшое изменение температуры оказывается достаточно значимым для запуска процессов геномного перепрограммирования. Нам кажется важным рассмотреть механизмы низкотемпературных терапевтических и реабилитационных технологий с позиций клеточного реагирования на температурные стимулы.

В настоящее время применяется большое количество низкотемпературных технологий (НТ), которые могут быть разделены на две группы: технологии, в которых используются умеренно низкие температурные воздействия (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+20^{\circ}\text{C}$ ), и технологии применения экстремально низких температур (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ ). Наиболее ярким представителем НТ в медицинской реабилитации является экстремальная аэрокриотерапия (ЭАКТ) [6–8].

Применение экстремально низких температур (от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $-170^{\circ}\text{C}$ ) достигается при орошении поверхности кожи потоком испаряющегося жидкого азота или воздуха путём погружения всего тела пациента в низкотемпературную газовую среду или локально, направляя его на кожную поверхность в заинтересованной области.

Учитывая терминальные значения температуры при ЭАКТ, время воздействия обычно ограничивается 120–180 сек, а температура понижается только в поверхностных слоях кожи и субдермальных тканях.

## Молекулярные механизмы низкотемпературных технологий

Основными характеристиками современных НТ являются уровень понижения температуры тканей, длительность периода охлаждения и объем ткани, вовлекаемой в гипотермический процесс. В зависимости от глубины гипотермии развивается в разной степени выраженное локальное состояние гипобиоза, длительность которого оказывает принципиальное влияние как на выраженность оперативных реакций местной терморегуляции, так и на процессы геномного перепрограммирования клеток. Объем ткани,

подвергающийся охлаждению, обычно определяется особенностями патологического процесса, а низкотемпературное воздействие адресовано либо очагу поражения, либо преследует цели оказания влияния на весь организм. В обоих случаях процессы, индуцируемые гипотермией, запускаются в состоянии гипобиоза тканей, который по особенностям клеточного реагирования имеет много общего с состоянием гибернации у теплокровных животных.

Известен ряд сигнальных молекул, которые участвуют в развитии состояния гибернации у животных, обеспечивая защиту от агрессивного действия холода, а накопление их связано с понижением температуры. В качестве интегрального гормона метаболического ответа на переохлаждение млекопитающие выделяют белки FGF (fibroblast growth factor) — факторы роста фибробластов, среди которых наибольший интерес представляет FGF21 [9, 10].

Факторы FGF относят к факторам роста, участвующим в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Они играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации различных клеток. Их уровень повышается в крови у мелких млекопитающих и у людей при холодовом стрессе и понижении температуры окружающей среды. FGF21 продуцируется в различных органах и тканях организма [11]. FGF21 обладает прямым цитопротекторным действием, защищая клетки от последствий ишемии и способствуя ремиелинизации нейронов после повреждения головного и спинного мозга [12]. В экспериментах показано, что введение рекомбинантного FGF21 взрослым мышам увеличивает целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшает отек мозга и объем повреждения, а также неврологический дефицит после экспериментальной черепно-мозговой травмы и гипоксически-ишемического повреждения [13, 14].

Охлаждение также сопровождается увеличением продукции разобщающих белков UCP (uncoupling proteins) и белка irisin, что благоприятно сказывается на всех видах обмена. Разобщающие белки UCP играют важную роль в утилизации липидов, термогенезе, устойчивости к холоду, а также способствуют росту новых нервных клеток. Представитель этого класса белков UCP1 благодаря способности к энергичному усилению метаболической активности получил название термогенин [15]. Белки UCP стимулируют синаптогенез, нейрогенез и нейропластичность, обладают антиоксидантными свойствами [16]. Под действием UCP1 повышается экспрессия мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [17]. Показано, что введение irisin, высвобождение которого провоцируется снижением температуры, уменьшает объем инфаркта мозга

у крыс после окклюзии среднемозговой артерии, стабилизирует гематоэнцефалический барьер и стимулирует накопление BDNF, уменьшает объем поврежденной миокарда и легких после тотальной остановки кровообращения [18–20].

Группа молекул, накапливающихся под влиянием действия низких температур, обширна и включает Meteorin-like (Metrnl, peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ 4, PGC-1 $\alpha$ 4), который участвует в регуляции противовоспалительных реакций [21]. Глобулин, связывающий половые гормоны (sex hormone-binding globulin, SHBG), также рассматривают в качестве участника гипотермической нейропротекции, поскольку SHBG значимо повышался у пациентов с хорошим неврологическим исходом после сердечно-легочной реанимации, получавших процедуру общей терапевтической гипотермии [22].

Еще одним важным участником стресс-протекции при гипотермии является убиквитин (англ. ubiquitous — *вездесущий*) — белок, участвующий в регуляции процессов внутриклеточной деградации других белков, а также в модификации их функций. Он присутствует практически во всех тканях, участвует в процессах регуляции пролиферации и дифференцировки клеток [23, 24].

Важнейшая роль в реакциях организмов на охлаждение принадлежит белкам холодового шока (БХШ; cold shock proteins), которые продуцируются в большинстве типов клеток млекопитающих [25]. В частности, обнаружено, что понижение температуры провоцирует экспрессию ранних генов *c-fos* и *c-jun*, при этом синтез БХШ в клетках увеличивается многократно и сохраняется повышенным спустя 24 ч после охлаждения [26]. Наиболее изучены следующие представители БХШ: RNA binding motif 3 (RBM3), Cold inducible RNA binding protein (CIRP) и Reticulon-3 (RTN3) [27–29]. Продукция БХШ нарастает при понижении температуры и снижается при ее повышении.

Показано, что RBM3 участвует в реализации эффектов нейропротекции, а представители БХШ рассматриваются как перспективные молекулы-прототипы новых лекарственных средств [30]. БХШ в нейрональной культуре снижает индуцированную оксидом азота гибель клеток, а понижение температуры корковых нейронов приводит к увеличению FGF21 и RBM3, что может предполагать наличие положительной связи и взаимодействия этих стресс-белков [31].

БХШ участвуют в изменении соотношения фосфорилированных форм белка MAP-tau и способствуют восстановлению поврежденной микротубулярной системы нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению цитоскелета

клетки, улучшению клинического результата применения терапевтической гипотермии [32].

Представителем семейства БХШ также является CIRBP, у которого выявлены выраженные нейропротекторные свойства, обеспечивающие защиту светочувствительных нейронов сетчатки глаза при ишемии [33]. Показано, что CIRBP предотвращает апоптоз в различных клетках, что сопровождается понижением активности каспазы-3 и каспазы-9, изменением соотношения белков Вах и Bcl-2 [34]. Это способно обеспечить снижение объема повреждения клеток, вызванного гипоксией, а уровень CIRBP после охлаждения остается повышенным в течение 72 ч [35].

Еще один представитель БХШ — RTN3 — обладает цитопротекторными свойствами, а продукция его повышается при снижении температуры тканей [36].

Перегревание, как и переохлаждение, является чрезвычайным событием для любых организмов. Повышение температуры вызывает изменения в экспрессии генов и активности белков теплового шока (БТШ; heat shock proteins), формируя ответ клетки на тепловой стресс, который сопровождается увеличением термотолерантности. Синтез БТШ также увеличивается при гипоксии, ишемии, реперфузии, воспалении, при действии токсинов и ядов, ультрафиолетового излучения и других патогенных факторов [37]. БТШ принимают участие в широком круге реакций организма, отвечающих за активацию цитопротекторных процессов [38].

Данные о характере изменения БТШ при понижении температуры тканей оказываются неоднозначными. В частности, доминирует мнение, что при понижении температуры тканей снижается продукция БТШ [39]. В то же время не менее доказательный экспериментальный материал демонстрирует обратное [40]. Есть основания предполагать, что экспрессия БТШ при гипотермии провоцируется не понижением температуры, а ее повышением в период согревания после охлаждения, и может происходить при значительно сниженных температурах [41, 42]. Предполагают, что согревание после охлаждения активирует клеточное дыхание, кровоток и образование свободных радикалов в тканях, что формирует сигналы экспрессии ранних генов. Данные факты демонстрируют сходство клеточного ответа на нагревание и охлаждение и типовой неспецифический характер механизмов его развития.

Уделив основное внимание молекулярным механизмам позитивных эффектов гипотермии, следует также выделить и хорошо известные реакции, развивающиеся при понижении температуры тканей. К ним относятся ишемия и лимфостаз в области гипотермии, способствующие ограничению развития

отека и воспаления. Развивается торможение высвобождения и рецепторобусловленного взаимодействия сигнальных молекул, сенсорная депривация и местная аналгезия, а также многочисленные другие реакции, в основе которых лежат процессы метаболической депрессии. Эти оперативные механизмы реагирования развиваются только в период действия холодного фактора.

Системные реакции организма, метаболический ответ на понижение температуры и реакции геномного перепрограммирования обеспечивают развитие широкого круга типовых неспецифических стресс-протекторных реакций при ЭАКТ.

### Экстремальная аэрокриотерапия

История применения экстремально низких температур в медицине связана с работами Т. Yamauchi [43], получившим позитивные результаты при лечении ревматоидного артрита в специальной криокамере, где поддерживалась температура воздуха около  $-160...-180^{\circ}\text{C}$ . Позитивный опыт стимулировал применение этой технологии в ревматологии и артрологии и стал основой создания специального оборудования для локальной и общей ЭАКТ [44]. Для общей ЭАКТ используют коллективные «криосауны», индивидуальные криокабины и криобассейны.

Наиболее популярными оказались индивидуальные криокабины, в которых тело пациента погружено в криогенную газовую среду при температуре около  $-140^{\circ}\text{C}$ , а голова расположена вне ее, что позволяет дышать наружным воздухом. При этом наиболее эффективным считают диапазон температур от  $-140^{\circ}\text{C}$  до  $-160^{\circ}\text{C}$ .

К настоящему времени определились следующие основные направления применения общей ЭАКТ в реабилитологии: у пациентов с артритами и артрозами, при остеохондрозе и радикулоневралгиях, после ожогов и при дерматологических заболеваниях, у пациентов с психосоматическими расстройствами, как общеукрепляющее и иммуностимулирующее воздействие, для восстановления и стимуляции физиологических, эмоционально-психологических и физических качеств, в спортивной медицине. В различных руководствах по криотерапии круг показаний оказывается весьма широким [45]. Это связано с позитивным опытом, накопленным авторами, но только на нем мнения и базируются, поскольку механизмы эффектов ЭАКТ чрезвычайно мало изучены.

Опережая теоретические знания о механизмах ЭАКТ, данная технология широко распространена в реабилитологии и курортологии. Не игнорируя общепринятые теории, привлекаемые для объяснения эффектов ЭАКТ и в основном базируются на представлениях об общем адаптационном синдроме Г. Селье, рассмотрим некоторые позиции с точки

зрения системного и клеточного ответа организма на экстремально низкие температурные воздействия.

### **Эффекты действия экстремальной аэрокриотерапии**

При процедуре ЭАКТ большая часть теплоты теряется с поверхности тела за счет переохлаждения эпидермального слоя, меньше — за счет охлаждения субдермальных слоев. Уже ко 2-й минуте процедуры градиент температур между большими площадями поверхности тела и тепловым центром организма превышает 35°C. Высокий темп падения температуры поверхности кожи (около 18°C/мин) от нормальной до субтерминальной, а также выраженная температурная гетерогенность являются наиболее значимыми отличительными признаками ЭАКТ от других методик НТ.

Внешне криогенное воздействие обладает всеми основными признаками чрезвычайности, что позволяет предполагать участие типовых реакций, свойственных общему адаптационному синдрому. Однако это распространенное мнение не получило достаточного практического подтверждения. Так, у спортсменов, прошедших курс общей газовой криотерапии, наблюдалось незначительное снижение уровня серотонина (от 185,8 до 148,9 нг/мл), тестостерона (от 7,23 до 4,93 нмоль/л) и кортизола (от 252,35±18,2 до 191,63±6,2 нмоль/л) [46]. С этими фактами авторы связывают антистрессорное и седативное действие ЭАКТ. Приводятся также данные о том, что 10-дневный курс ЭАКТ способствует увеличению в крови спортсменов кортизола, но положительного влияния на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у лыжников выявлено не было [47].

Сам факт погружения тела в столь агрессивную среду не может быть безразличным, а процедура выглядит весьма эффектно, что, безусловно, имеет большой плацебо-потенциал. Субъективные эмоциональные переживания выражены при первом предъявлении, а при повторных — угасают. Сенсорные ощущения не несут в себе оттенков чрезвычайности или какого-либо выраженного восприятия переохлаждения, в отличии, например, от погружения в купель с ледяной водой. Они, скорее, нейтральны и более напоминают сенсорные иллюзии или парестезии (легкое покалывание, прохлада, онемение и т. п.).

Характер воздействия позволяет думать, что криогенное раздражение адресовано терморцептивным системам. Однако афферентные реакции в фазе стремительного понижения температуры кожи вряд ли могут быть рассмотрены в качестве одного из основных в комплексе реакций, обеспечивающих достижение лечебных эффектов криотерапии. Связано это с фундаментальным свойством возбудимых структур,

а именно с физиологической лабильностью. Лабильность определяет способность реагирования системы на стимул, параметры которого (модальность, частота, амплитуда, скорость изменения) лежат в физиологических пределах настройки, в данном случае — температурного отдела сенсорной системы. При предъявлении раздражителя с параметрами, лежащими за пределами физиологической лабильности, система оказывается неспособной сформировать адекватную реакцию или модально специфичный сенсорный сигнал. Темп падения температуры тканей при криогенном воздействии оказывается выше лабильности сенсорных систем кожи, что формирует «размытые» субъективные ощущения. Кроме того, субтерминальная гипотермия кожи во время стандартной процедуры аэрокриотерапии распространяется на глубину до 2–3 мм. При этом температура субдермальных тканей составляет не более 10–15°C, т. е. в поверхностных слоях кожи и подкожных тканей формируется состояние гипобиоза, что подразумевает обратимое угнетение в них любой активности. Все виды рецепции и проведение возбуждения подвергаются депрессии.

Указанные предпосылки позволяют полагать, что рефлекторные и сенсорные реакции на криогенный стимул малозначимо участвуют в эффектах, развивающихся непосредственно в период криогенного воздействия. Они оказываются блокированы холодной анестезией. Напротив, логично предположить развитие выраженного дефицита экстероцептивной афферентации, т. е. развитие обратимой «гипоафферентации» больших сенсорных полей кожи. Такого рода предположение, безусловно, требует инструментального подтверждения, хотя имеет достаточные основания, имея в виду параметры воздействия и известные ощущения пациентов во время процедуры.

Даже краткий период обратимого дефицита афферентации — не безразличное событие. Афферентное экстероцептивное звено является частью сложнейшего и многоуровневого механизма организации и построения движений, регуляции мышечного тонуса, болевой чувствительности. Дефицит афферентации в одной из систем проведения и анализа информации способен затруднить или облегчить активность в других, например, в антиноцицептивных системах. Деафферентационные процессы могут нести в себе позитивный компонент, повышающий устойчивость функционирования систем реагирования. Применительно к рассматриваемой проблеме, перевод сенсорных систем в новое состояние может способствовать формированию антиноцицептивных реакций, снижению мышечного тонуса или разрушению установившихся патологических регуляторных связей, внося свой вклад в механизмы формирования лечебных эффектов.

Вполне возможно, что экстремальное охлаждение покровов тела является стартовым толчком формирования комплекса реакций, которые развиваются после процедуры и несут в себе составляющие деафферентационных последствий и лавинообразного восстановления афферентной активности и метаболических реакций в тканях после глубокого гипобиотического состояния. В результате действия сверхнизких температур в наружных слоях кожи прекращается кровоток, блокируется лимфоток поверхностных тканей. Выход клеток и тканевых структур из состояния гипобиоза при спонтанном согревании сопровождается значительными изменениями метаболизма, активизацией кровотока, а реперфузия обеспечивает развитие свободнорадикальных процессов и образование сигнальных молекул. Усиливается лимфоток и активируются метаболические процессы, что позволяет предполагать активацию процессинга и высвобождения биологически активных веществ, в том числе цитокинов и тканевых гормонов, продуцируемых в клетках эпидермиса и субдермальных слоев. Значимый температурный сигнал, по-видимому, формируется при спонтанном согревании и может оказаться способным вызывать экспрессию ранних генов и синтез стресс-протекторных белков.

В период согревания, но при низких температурах активируется продукция БХШ, а увеличение БТШ может быть спровоцировано повышением температуры, но при пониженных ее значениях. Учитывая объемы тканей, вовлекаемых в воздействие при ЭАКТ у взрослого человека, а это не менее 1,5 м<sup>2</sup> кожной поверхности массой более 1 кг, влияние молекулярного ответа, развивающегося в период согревания, причем не только на местные реакции, но и на общее состояние организма, может быть весьма значительным. Различные молекулы, синтез которых инициирован температурными стимулами, оказывают гуморальный эффект на различные ткани и органы, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, сохраняя свое действие в течение некоторого времени.

Сеанс криогенного воздействия приводит организм человека к некоему новому состоянию, которое в зависимости от возраста, пола, конституции, исходного уровня регуляции или в связи с имеющейся патологией в разной степени может способствовать формированию лечебных и реабилитационных эффектов. Исследования, в которых обсуждается участие стресс-белков при реализации эффектов общей и локальной ЭАКТ, немногочисленны. В частности, показано, что 10 сеансов общей ЭАКТ при температуре газовой среды -110°C приводили к повышению уровня irisin в крови у неактивных мужчин с ожирением, тогда как у спортсменов такой эффект не наблюдался [48].

Для улучшения восстановления мышечной функции после тренировки, минимизации атрофии мышц и стимуляции роста мышц после иммобилизации использовали ЭАКТ, а достижение положительных результатов связывали с активацией БТШ и киназ mTOR [49]. Данный факт представляет интерес, поскольку mTOR участвует в различных клеточных процессах, регулирует рост клеток, пролиферацию, их подвижность и выживаемость, участвует в регуляции синтеза белков, в поддержании актинового цитоскелета [50].

Десять последовательных сеансов ЭАКТ (3 мин, -110°C) обеспечивали достоверное повышение 25-ОН витамина D (25-hydroxyvitamin D), белков irisin и мио статина, а также интерлейкина-6 у здоровых молодых мужчин [51].

Участие молекулярных маркеров гibernации исследовали при однократном и курсовом применении общей ЭАКТ (3 мин, -110°C), где было показано, что однократный сеанс криотерапии малозначимо влиял на изменения маркеров, тогда как после 10 процедур заметно снижался уровень глюкозы натощак, аминокислот (валина и аспарагина), FGF21 и мио статина. Концентрации irisin и адипонектина увеличивались, в то время как уровень BDNF оставался неизменным [52].

В большом обзоре, посвященном применению общей ЭАКТ в спортивной медицине, подчеркивается ее эффективность после травм и для восстановления после значительных нагрузок, что связывают с противовоспалительными, анальгетическими и антиоксидантными эффектами — важными составляющими, позволяющими уменьшить последствия воспаления и болезненности, вызванные физическими упражнениями [53].

Там же проведен подробный анализ литературы, содержащей информацию об эффектах влияния общей ЭАКТ на различные системы организма у спортсменов. Приведем наиболее интересные данные, обобщенные в этой работе.

В частности, показано, что однократный сеанс (3 мин, -120°C), как и курс, состоящий из нескольких сеансов, не влияет на гематологические параметры. Пять процедур не повлияли на липидный профиль, но десять и в большей степени двадцать процедур общей ЭАКТ привели к достоверному снижению общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у физически активных молодых мужчин. Интересно, что концентрация irisin в плазме крови под влиянием курса ЭАКТ увеличилась на 20% у людей, не занимающихся спортом, но незначительно снизилась у лиц с высоким уровнем физической подготовки. Выраженность противовоспалительного ответа на процедуры общей

ЭАКТ оказалась тем выше, чем выше физическая подготовка спортсменов.

Общая ЭАКТ ( $-140^{\circ}\text{C}$ , 3 мин) два раза в день в течение 7 дней подряд привела к снижению уровня кортизола и дегидроэпиандростерона у спортсменов-регбистов, но не повлияла на гормональный статус байдарочников. Отмечено значение жировой массы и начального уровня физической подготовки спортсмена для достижения эффективного клинического результата при спортивной травме.

Обобщенный в обзоре материал свидетельствует, что на эффективность общей ЭАКТ в спортивной медицине влияет количество и длительность сеансов, суточная повторяемость (1 или 2 сеанса в день) и температура газовой среды. Если учесть, что позитивное влияние общей ЭАКТ может зависеть также от степени тренированности и общей физической активности, массы тела и даже от вида спорта, предложить некие универсальные рекомендации применения этой НТ не представляется возможным. Тем не менее прослежена тенденция улучшения эффективности общей ЭАКТ при включении в курс не менее 10–20 ежедневных сеансов при температуре газовой среды  $-120/140^{\circ}\text{C}$  длительностью 3 мин, что с определенной долей допущения может быть экстраполировано не только к спортсменам, но и пациентам с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Весьма высокая эффективность общей ЭАКТ с аналогичными параметрами декларируется у пациентов с пограничными психическими расстройствами. У пациентов с сосудистой патологией выявлена полная или частичная регрессия симптомов церебральной сосудистой недостаточности [54]. Перспективы совершенствования технологии ЭАКТ видятся в индивидуальном подходе, имея в виду реакции пациента на проводимые процедуры.

При использовании локальной ЭАКТ, например, при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в дерматологии и при других патологических состояниях, в низкотемпературный процесс вовлекается ограниченный объем тканей, что не предполагает выраженного системного ответа организма. Так, у спортсменов применение локальной ЭАКТ при повреждении мышц нижних конечностей показало, что клинически значимая доза криотерапии вызвала незначительные биохимические и молекулярные изменения. Не были выявлены изменения в генах холодового шока *CIRBP*, *CSDE1* (Cold shock domain-containing protein E1), *RBM3* и *YBX1* (Y box binding protein 1), которые индуцируются после действия низких температур [55].

Наличие выраженного клинического эффекта при повреждении мышц и фибромиалгиях после курса

локальной ЭАКТ чаще связывают со снижением воспаления и антиоксидантными реакциями, сохраняющимися на протяжении длительного времени [56, 57].

Орошение поверхности кожи газовой струей при температуре около  $-140^{\circ}\text{C}$  в проекции патологического очага облегчает течение болевого синдрома, способствует повышению подвижности в мышцах и суставах, уменьшению отека, удлинению периода ремиссии. Интересно, что позитивные влияния локальной ЭАКТ при коррекции фигуры у пациентов с ожирением связывают с активацией высвобождения разобщающих белков UCP, хотя процедуры не оказывают заметного влияния на основной обмен [58]. Положительные клинические результаты реабилитации пациентов также достигаются при курсовом применении локальной ЭАКТ. По-видимому, системный ответ и молекулярный компонент реагирования, сформированные действием экстремально низких температур и последующим согреванием, составляют основу механизмов ЭАКТ.

### Заключение

До настоящего времени не разработана достаточно убедительная концепция о последовательности развития реакций, составляющих основу этого интересного и клинически эффективного метода воздействия. Безусловно, требуется проведение специальных исследований механизмов реализации терапевтических эффектов экстремальной аэрокриотерапии, учитывая молекулярный ответ тканей на субтерминальное воздействие. Тем не менее накопленный колоссальный опыт применения ЭАКТ позволяет рекомендовать ее использование в комплексе реабилитационных мероприятий при широком круге заболеваний. Казалось бы, экстремальность воздействия в связи с применением, по существу, терминального уровня температур не позволяет внести заметные улучшения в существующие технологии проведения процедур общей и локальной ЭАКТ, тем не менее потенциал расширения областей применения данной НТ не исчерпан.

Нам представлялось важным привести собственную и в большей степени гипотетическую точку зрения на некоторые механизмы экстремальной аэрокриотерапии, заключающиеся в активации собственных эндогенных реакций клеточной защиты организма и формировании оперативных регуляторных реакций при действии экстремально низких температур и дальнейшем спонтанном согревании.

### Дополнительная информация Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

Шевелев О.А., Юрьев М.Ю., Смоленский А.В., Жданова М.А. — анализ данных, написание статьи; М.В. Петрова — кураторство работы, рецензирование

и одобрение статьи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

Shevelev O.A., Yuriev M.Yu., Smolensky A.V., Zhdanova M.A. — data analysis, manuscript writing; Petrova M.V. — curating the work, reviewing and approving the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, King JS, Simon RP. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):680–685. doi: 10.1161/01.STR.0000251444.56487.4c
2. Garbuz DG. Regulation of heat shock gene expression in response to stress. *Mol Biol (Mosk)*. 2017;51(3):400–417. doi: 10.7868/S0026898417020100
3. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6.
4. Pechmann S. Coping with stress by regulating tRNAs. *Sci Signal*. 2018;11(546):eaau1098. doi: 10.1126/scisignal.aau1098
5. Pockley AG, Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins — immune responses and disease: an overview. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2018;373(1738):20160522. doi: 10.1098/rstb.2016.0522
6. Горбунова Н.И., Тибеккина Л.М. Криотерапия в лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2018. № 13. С. 58–71. [Gorbunova NI, Tibekina LM. Cryotherapy in the treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine. *Bulletin of the St. Petersburg University*. 2018;(13): 58–71. (In Russ.)] doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.106
7. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? *World J Clin Cases*. 2021;9(17):4116–4122. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4116
8. Rose C, Edwards KM, Siegler J, et al. Whole-body cryotherapy as a recovery technique after exercise: a review of the literature. *Int J Sports Med*. 2017;38(14):1049–1060. doi: 10.1055/s-0043-114861
9. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*. 2019; 10:419. doi: 10.3389/fphys.2019.00419
10. Opoku YK, Liu Z, Afrifa J. Therapeutic role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in the amelioration of chronic diseases. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:107–119. doi: 10.1007/s10989-019-09820-8
11. Gómez-Sámano MA, Grajales-Gómez M, Zuarth-Vázquez JM, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biology*. 2017; 11:335–341. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.024
12. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
13. Chen J, Hu J, Liu H, et al. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPAR $\gamma$  via FGFR1/ $\beta$ -klotho after traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2018;35(17): 2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
14. Amiri M, Braidy N, Aminzadeh M. Protective effects of fibroblast growth factor 21 against amyloid-beta1-42-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Neurotox Res*. 2018; 34(3):574–583. doi: 10.1007/s12640-018-9914-2
15. Jastroch M. Uncoupling protein 1 controls reactive oxygen species in brown adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(30):7744–7746. doi: 10.1073/pnas.1709064114
16. Zorov DB, Andrianova NV, Babenko VA, et al. Neuroprotective potential of mild uncoupling in mitochondria. *Pros and Cons Brain Sci*. 2021;11(8):1050. doi: 10.3390/brainsci11081050
17. Seppehr A, Taheri F, Heidarian S, et al. Neuroprotective and neuro-survival properties of safinamide against methamphetamine-induced neurodegeneration: Hypothetical possible role of BDNF/TrkB/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway and mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP-2). *Medical Hypotheses*. 2020;143:110094. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110094
18. Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and

- contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
19. Liu Y, Zhu C, Guo J, et al. The neuroprotective effect of irisin in ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:588958. doi: 10.3389/fnagi.2020.588958
  20. Chen K, Xu Z, Liu Y, et al. Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Sci Transl Med*. 2017;9(418):6298. doi: 10.1126/scitranslmed.aao6298
  21. Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279–1291. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.065
  22. Welinder KG, Hansen R, Overgaard MT, et al. Biochemical foundations of health and energy conservation in hibernating free-ranging subadult brown bear *ursus arctos*. *Biol Chem*. 2016;291(43):22509–22523. doi: 10.1074/jbc.M116.742916
  23. Kliza K, Husnjak K. Resolving the complexity of ubiquitin networks. *Front Mol Biosci*. 2020;7:21. doi: 10.3389/fmolb.2020.00021
  24. Schmidt MF, Gan ZY, Komander D, et al. Ubiquitin signaling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*. 2021;28(2):570–590. doi: 10.1038/s41418-020-00706-7
  25. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signa*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6
  26. Rzechorzek NM, Connick P, Livesey MR, et al. Hypothermic preconditioning in human cortical neurons and is mimicked by protein phosphatase 2A inhibition. *EBioMedicine*. 2016;3:141–154. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.010
  27. Bastide A, Peretti D, Knight JR, et al. RTN3 is a novel cold-induced protein and mediates neuroprotective effects of RBM3. *Curr Biol*. 2017;27(5):638–650. doi: 10.1016/j.cub.2017.01.047
  28. Liu M, Li Y, Liu Y, et al. Cold-inducible RNA-binding protein as a novel target to alleviate blood–brain barrier damage induced by cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(3):986–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.100
  29. Yang HJ, Shi X, Ju F, et al. Cold shock induced protein RBM3 but not mild hypothermia protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells from MPP<sup>+</sup>-Induced neurotoxicity. *Front Neurosci*. 2018;12:298. doi: 10.3389/fnins.2018.00298
  30. Rosenthal LM, Leithner C, Tong G, et al. RBM3 and CIRP expressions in targeted temperature management treated cardiac arrest patients — A prospective single center study. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0226005. doi: 10.1371/journal.pone.0226005
  31. Xia A, Su L, Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress. *Cell Biol*. 2018;217(10):3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
  32. Ávila-Gómez P, Vieites-Prado A, Dopico-López A, et al. Cold stress protein RBM3 responds to hypothermia and is associated with good stroke outcome. *Brain Communications*. 2020;2(2):fcaa078. doi: 10.1093/braincomms/fcaa078
  33. Sun YJ, Ma S, Fan B, et al. Therapeutic hypothermia protects photoreceptors through activating Cirbp pathway. *Neurochem Int*. 2019;126:86–95. doi: 10.1016/j.neuint.2019.03.006
  34. Chen X, Liu X, Li B, et al. Cold Inducible RNA binding protein is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1 $\alpha$  expression and regulated by microRNA-23a. *Int J Biol Sci*. 2017;13(4):518–531. doi: 10.7150/ijbs.17800
  35. Wang G, Zhang JN, Guo JK, et al. Neuroprotective effects of cold-inducible RNA-binding protein during mild hypothermia on traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):771–778. doi: 10.4103/1673-5374.182704
  36. Bastide A, Peretti D, Knight JR, et al. RTN3 is a novel cold-induced protein and mediates neuroprotective effects of RBM3. *Curr Biol*. 2017;27(5):638–650. doi: 10.1016/j.cub.2017.01.047
  37. Miller DJ, Fort PE. Heat shock proteins regulatory role in neurodevelopment. *Front Neurosci*. 2018;12:821. doi: 10.3389/fnins.2018.00821
  38. Kim JY, Barua S, Huang MY, et al. Heat shock protein 70 (HSP70) induction: chaperonotherapy for neuroprotection after brain injury. *Cells*. 2020;9(9):2020. doi: 10.3390/cells9092020
  39. Lee BS, Jung E, Lee Y, Chung SH. Hypothermia decreased the expression of heat shock proteins in neonatal rat model of hypoxic ischemic encephalopathy. *Cell Stress and Chaperones*. 2017;22(2):409–415. doi: 10.1007/s12192-017-0782-0
  40. Bernabò P, Viero G, Lencioni V. A long noncoding RNA acts as a post-transcriptional regulator of heat shock protein (HSP70) synthesis in the cold hardy *Diamesa tonsa* under heat shock. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0227172. doi: 10.1371/journal.pone.0227172
  41. Kurisu K, You J, Zheng Z, et al. Cofilin-action rod formation in experimental stroke is attenuated by therapeutic hypothermia and overexpression of the inducible 70 kD inducible heat shock protein (Hsp70). *Brain Circ*. 2019;5(4):225–233. doi: 10.4103/bc.bc\_52\_19
  42. Neutelings T, Lambert CA, Nusgens BV, Colige AC. Effects of mild cold shock (25°C) followed by warming up at 37°C on the cellular stress response. *PLoS One*. 2013;8(7):e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
  43. Yamauchi T. Whole body cryo-therapie is method of extreme cold -175°C treatment initially uses for rheumatoid arthritis. *Zeitschrift Phys Med Bain Med Klim*. 1986;15:311.
  44. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Лечение холодом. Кримо-медицина. Санкт-Петербург: Атон, 1999. 270 с. [Baranov AY, Kidalov VN. Cold treatment. Cryomedicine. Saint Petersburg: Aton; 1999. 270 p. (In Russ).]
  45. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Лечение холодом. Санкт-Петербург: Пионер, 2000. 160 с. [Baranov AY, Kidalov VN. Cold treatment. Saint Petersburg: Pioneer; 2000. 160 p. (In Russ).]
  46. Герасимович Н.В., Пухтеева И.В., Маханек А.А., Левин М.Л. Динамика гормонального статуса спортсменов под влияние общей газовой криотерпии / Сборник тезисов X Международной научно-практи-

- ческой конференции «Криотерапия в России»; Санкт-Петербург, 18 мая 2017 г. Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2018. 107 с. [Gerasimovich NV, Pukhteeva IV, Makhanek AA, Levin ML. Dynamics of the hormonal status of athletes under the influence of general gas cryotherapy. Collection of abstracts of the X International Scientific and Practical Conference «Cryotherapy in Russia»; St. Petersburg, May 18, 2017. Saint Petersburg: ITMO University; 2018. 107 p. (In Russ).]
47. Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б. Профилактика срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов методом криотерапии // *Педиатр.* 2018. Т. 9, № 6. С. 83–92. [Vasilenko VS, Mamiyev ND, Semenova YuB. Prevention of failure of adaptation of the cardiovascular system in athletes by cryotherapy. *Pediatrician.* 2018;9(6):83–92. (In Russ).] doi: 1017816/PED9683-92
48. Dulian K, Laskowski R, Grzywacz T, et al. The whole body cryostimulation modifies irisin concentration and reduces inflammation in middle aged, obese men. *Cryobiology.* 2015;71(3):398–404. doi: 10.1016/j.cryobiol.2015.10.143
49. Peake JM. Cryotherapy: Are we freezing the benefits of exercise? *Temperature.* 2017;4(3):211–213. doi: 10.1080/23328940.2017.1304194
50. Oshiro N, Yoshino K, Hidayat S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. *Genes to Cells.* 2004; 9(4):359–366. doi: 10.1111/j.1356-9597.2004.00727.x
51. Śliwicka E, Cisoń T, Straburzyńska-Lupa A. Effects of whole-body cryotherapy on 25-hydroxyvitamin D, irisin, myostatin, and interleukin-6 levels in healthy young men of different fitness levels. *Sci Rep.* 2020;10(1):6175. doi: 10.1038/s41598-020-63002-x
52. Kozłowska M, Kortas J, Żychowska M. Beneficial effects of whole-body cryotherapy on glucose homeostasis and amino acid profile are associated with a reduced myostatin serum concentration. *Sci Rep.* 2021;11(1):7097. doi: 10.1038/s41598-021-86430-9
53. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. An updated review of the literature. *Front Physiol.* 2017;8:258. doi: 10.3389/fphys.2017.00258
54. Panchenko OA. Methodology of cryotherapy use in medical practice. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* 2019;29(2):137–147. doi: 10.15407/cryo29.02.137
55. Sarver DC, Sugg KB, Disser, NP. Local cryotherapy minimally impacts the metabolome and transcriptome of human skeletal muscle. *Sci Rep.* 2017;7(1):2423. doi: 10.1038/s41598-017-02754-5
56. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2243–2250. doi: 10.1007/s00296-018-4176-0
57. Siqueira AF, Vieira A, Ramos GV, et al. Multiple cryotherapy applications attenuate oxidative stress following skeletal muscle injury. *Redox Report.* 2017;22(6):323–329. doi: 10.1080/13510002.2016.1239880
58. Loap S, Lathe R. Mechanism underlying tissue cryotherapy to combat obesity/overweight: triggering thermogenesis. *J Obes.* 2018;2018:5789647. doi: 10.1155/2018/5789647

## Информация об авторах

**Шевелев Олег Алексеевич**, д.м.н., профессор [Oleg A. Shevelev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка д. 25 [address: 25 Petrovka str., Build. 2, Moscow 107031, Russia]; e-mail: shevelev\_o@mail.ru; eLibrary SPIN: 9845-2960  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н. [Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 9132-4190  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

**Юрьев Михаил Юрьевич**, д.м.н. [Mikhail Yu. Yuriev, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: myurev@fnkcr.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-8913>

**Смоленский Андрей Вадимович**, д.м.н. [Andrey V. Smolensky, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: myurev@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 4514-3020  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-9936>

**Жданова Мария Александровна** [Maria A. Zhdanova]; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>