



GOZHENKO, Anatoliy, ZUKOW, Walery, BIRYUKOV, Viktor and VITIUKOV, Oleksandr. Acute Cold Respiratory Syndrome: A Narrative Review of Pathophysiological Mechanisms Beyond Viral Etiology. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2026;31:69792. eISSN 2450-6605.

<https://doi.org/10.12775/PPS.2026.31.69792>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019. © The Authors 2026; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.01.2026. Revised: 12.03.2026. Accepted: 12.03.2026. Published: 15.03.2026.

Acute Cold Respiratory Syndrome: A Narrative Review of Pathophysiological Mechanisms Beyond Viral Etiology

Anatoliy I. Gozhenko^{1*}, Walery Zukow^{2*}, Viktor S. Biryukov³, Oleksandr S. Vitiukov¹

¹State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Transport Medicine", Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

²Department of Physical Culture Sciences, Faculty of Earth Sciences and Spatial Management, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

³Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

*Member of the Editorial Board of the journal

Corresponding authors:

A.I. Gozhenko, prof.gozhenko@gmail.com, 0000-0001-7413-4173

W. Zukow, zukow@umk.pl, 0000-0002-7675-6117

V.S. Biryukov, dr.viktor.biryukov@gmail.com, 0009-0002-4113-0138

O.S. Vitiukov, kooocher87@gmail.com, 0009-0006-3297-3861

ABSTRACT

Background

Acute respiratory illnesses, collectively referred to as the "common cold," represent one of the most prevalent conditions worldwide, affecting billions of individuals annually and imposing an enormous socioeconomic burden estimated at over \$40 billion per year in the United States alone. Despite their ubiquity, the etiopathogenesis of these conditions remains insufficiently understood and scientifically contested. Contemporary medicine attributes

all common cold episodes exclusively to viral infections — predominantly rhinoviruses (30–50%), coronaviruses (10–15%), and other respiratory viruses. However, this monocausal viral paradigm fails to explain several well-documented clinical and epidemiological inconsistencies: the onset of symptoms within minutes of cold exposure (far preceding any possible viral incubation period), the reversibility of symptoms upon rewarming, the absence of fever in a substantial proportion of cases, and the paradoxical age-related pattern of incidence in which elderly individuals — despite progressive immunosenescence — suffer fewer episodes than children or young adults. These unresolved contradictions call for a fundamental reassessment of the pathogenesis of cold-associated respiratory disease.

Objective

This narrative review critically examines the role of cold exposure and cold stress in the pathogenesis of acute upper respiratory tract disorders and proposes a novel conceptual framework — **Acute Cold Respiratory Syndrome (ACRS)** — as an independent nosological entity with clearly defined pathophysiological mechanisms, distinct diagnostic criteria, and specific clinical implications. The review further presents a paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model of the common cold, as proposed by Gozhenko et al. (2025).

Methods

A comprehensive narrative literature review was conducted across PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, covering publications from 1946 to 2025 in English, Ukrainian, and Polish. Search terms included: *cold stress, thermoregulation, upper respiratory tract, mucosal immunity, vasoconstriction, common cold pathophysiology, mucociliary clearance, cold air inhalation, HPA axis immune suppression, TRPM8, TRPA1, nasal mucosa cold*. Artificial intelligence tools (large language models) were used exclusively for auxiliary tasks — initial literature sorting, grammatical proofreading, and reference formatting — with all scientific content, analyses, and conclusions being the sole intellectual product of the authors. Original thermodynamic calculations of metabolic energy expenditure during cold air breathing were performed and are presented in full within the manuscript.

Results

Convergent evidence from physiology, immunology, neuroscience, and thermodynamics reveals five interconnected pathophysiological mechanisms underlying ACRS:

Vascular dysfunction: Inhalation of cold air activates TRPM8 (threshold < 25–28°C) and TRPA1 (threshold < 17°C) thermosensory receptors in the nasal mucosa, triggering rapid sympathetically mediated vasoconstriction within seconds to minutes. This is followed by reactive vasodilation with ischemia–reperfusion injury, increased capillary permeability, and release of histamine, bradykinin, prostaglandins (PGE₂, PGD₂), leukotrienes (LTC₄, LTD₄), and substance P — collectively producing the clinical triad of rhinorrhea, nasal congestion, and sneezing independently of any viral agent.

Mucociliary dysfunction: Cold air reduces nasal mucosal temperature to 15–20°C, decreasing ciliary beat frequency (CBF) by approximately 50% — from 12–15 Hz to 6–8 Hz at 20°C, with near-complete arrest below 10°C. Simultaneously, dehydration of inhaled cold air increases mucus viscosity and reduces elasticity, impairing mucociliary transport. Mucociliary clearance time increases from a normal 10–20 minutes to over 60 minutes, significantly compromising pathogen elimination and epithelial barrier integrity.

Metabolic and thermodynamic stress: Original thermodynamic calculations demonstrate that conditioning cold air (0°C) to tracheobronchial conditions (37°C, 100% relative humidity) requires approximately 14.2 W — equivalent to ~18% of basal metabolic rate at rest. During physical exertion (minute ventilation 30–60 L/min) this proportion rises to 25–35%, and under extreme cold (–20°C) may reach 40–50% of basal metabolism. This substantial energetic burden induces local ATP depletion in ciliated epithelial cells, impairs ion pump function (Na⁺/K⁺-ATPase), reduces synthesis of protective proteins (mucins, defensins, lysozyme), and activates pro-inflammatory signaling pathways (NF-κB, MAPK).

Neuroendocrine immunosuppression: Cold stress activates the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, elevating corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and cortisol. Concurrently, sympathetic activation releases noradrenaline and adrenaline, producing a biphasic immunomodulatory effect: transient stimulation followed by sustained suppression of mucosal immunity. Secretory IgA (sIgA) production is reduced through direct suppression of plasma cell function, decreased mucosal blood flow, and HPA-mediated immunosuppression — collectively increasing susceptibility to secondary viral infection.

Resolution of the age paradox: The counterintuitive age-related incidence pattern (children > adults > elderly) is explained not by differences in immune competence but by quantitative differences in cold exposure: children spend more time outdoors in cold weather, dress less adequately, have a higher relative minute ventilation per kilogram of body weight, and possess less developed thermoregulatory mechanisms. This host-response model,

proposed by Gozhenko et al. (2025), provides a more parsimonious and evidence-consistent explanation than the traditional "accumulated immunity" hypothesis.

The synergistic interaction between ACRS and viral infection is also characterized: cold-induced mucociliary dysfunction prolongs viral contact time with the mucosa, epithelial barrier compromise facilitates viral invasion, and neuroendocrine immunosuppression reduces interferon-based antiviral defense — collectively creating conditions that maximally favor viral replication and symptomatic disease.

Ten original research problems and ten testable research hypotheses are formulated, including: the TRPM8-mediated vasoconstriction hypothesis (pharmacological blockade as prevention), the metabolic depletion hypothesis (ATP deficit as a measurable biomarker of ACRS), the thermoacclimatization hypothesis (systematic cold hardening as an evidence-based preventive strategy), the microbiome disruption hypothesis, and the neurogenic inflammation hypothesis (substance P and CGRP as primary mediators of symptom onset).

Conclusions

The "common cold" is not a purely infectious disease but a complex syndrome in which cold stress plays an independent and fundamental pathogenetic role. The term **Acute Cold Respiratory Syndrome (ACRS)** more accurately reflects the multifactorial etiology of acute upper respiratory tract disorders, encompassing thermal stress, vascular dysfunction, metabolic burden, and immune modulation — with or without concomitant viral infection. The paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model, as proposed by Gozhenko et al. (2025), is scientifically justified and supported by convergent evidence from multiple biomedical disciplines.

ACRS and viral upper respiratory tract infection are not mutually exclusive but synergistic processes: ACRS acts as a "gateway" that enhances viral susceptibility, while viral infection potentiates the cold-initiated inflammatory response. Recognition of ACRS as an independent nosological entity has significant practical implications: it reframes prevention (active cold protection as a standalone strategy), diagnosis (differentiation of ACRS from viral cold using proposed major and minor criteria), and treatment (warming and mucociliary restoration without antiviral agents in pure ACRS), with the potential to substantially reduce the global socioeconomic burden of one of humanity's most common diseases.

Keywords: acute cold respiratory syndrome, ACRS, cold exposure, cold stress, thermoregulation, upper respiratory tract, vasoconstriction, mucociliary clearance, mucosal immunity, TRPM8, TRPA1, HPA axis, thermodynamics, host-response model, common cold, narrative review

INTRODUCTION

Global Burden of Cold-Associated Respiratory Diseases

Acute respiratory diseases, collectively referred to as the "common cold," constitute the most prevalent infectious pathology in human populations, affecting billions of individuals annually and creating a significant socioeconomic burden (Allan & Arroll, 2014). Epidemiological data reveal striking age-related patterns: children experience 6–8 cold episodes per year, working-age adults — 2–4 episodes annually, while elderly individuals suffer fewer than 1 episode per year (Monto, 2002; Heikkinen & Järvinen, 2003).

In developed countries, the cumulative economic losses exceed billions of dollars annually due to absenteeism, reduced work productivity, and healthcare expenditures. Bramley et al. (2002) estimated that the common cold leads to 75–100 million physician visits annually in the United States alone, with direct and indirect costs exceeding \$40 billion per year. Fendrick et al. (2003) estimated the total burden of non-viral respiratory diseases at over \$40 billion annually in the United States alone, making this pathology one of the most economically significant in medicine.

Despite this prevalence and significance, the pathophysiology of the "common cold" remains a subject of debate. The dominant viral paradigm, which emerged in the second half of the 20th century, explains all manifestations of the cold exclusively through the lens of viral infection. However, this concept leaves unanswered a number of fundamental clinical and epidemiological questions. Recently, Gozhenko et al. (2025) proposed a paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model, emphasizing thermoregulatory responses as key determinants of disease development.

The Viral Paradigm and Its Limitations

Contemporary medical doctrine regards the "common cold" as synonymous with acute viral upper respiratory tract infection. According to this concept, more than 200 different viruses — rhinoviruses (30–50% of cases), coronaviruses (10–15%), influenza and parainfluenza viruses, respiratory syncytial virus, adenoviruses, and others

— are the sole causative agents of the disease (Eccles, 2002). This paradigm is supported by a substantial body of virological research and has formed the basis for the development of antiviral drugs and vaccines.

However, the viral paradigm has significant limitations. First, virological testing identifies a pathogen in only 50–70% of clinical cases of the "common cold" (Johnston et al., 1993), leaving a substantial proportion of illnesses without an established infectious cause. Second, this paradigm does not explain why symptoms often develop within minutes of cold exposure — long before any possible incubation period. Third, it does not answer the question of the mechanism of seasonality: why does incidence sharply increase in winter if viruses circulate year-round? Gozhenko et al. (2025) systematically analyzed these inconsistencies and proposed an alternative model based on host organism responses.

Clinical Inconsistencies Challenging the Monocausal Model

A number of well-documented clinical observations contradict the exclusively viral concept of the "common cold." The first is the temporal inconsistency: symptoms of rhinitis, nasal congestion, and sore throat often arise within 15–30 minutes of going out in the cold, whereas the minimum incubation period of rhinovirus is 12–24 hours (Eccles, 2002). The second is the reversibility of symptoms: in a significant proportion of patients, symptoms diminish or completely resolve upon returning to a warm environment and rewarming. The third is the absence of fever: in "pure" ACRS, body temperature remains normal or low-grade. The fourth is the age paradox: elderly individuals with less effective immunity fall ill less frequently than young adults. Gozhenko et al. (2025) proposed an explanation of this paradox through differences in cold exposure patterns and thermoregulatory capacity across age groups.

Objective and Aims of the Review

The aims of this narrative review are: (1) to critically analyze the available evidence on the role of cold stress in the pathogenesis of acute respiratory diseases; (2) to systematize the pathophysiological mechanisms of cold-induced airway damage; (3) to propose a conceptual model of ACRS as an independent nosological entity; (4) to outline the clinical, preventive, and therapeutic implications of this concept in light of the paradigmatic shift proposed by Gozhenko et al. (2025); (5) to formulate a research agenda for the verification of the proposed hypotheses.

RESEARCH PROBLEMS

The concept of ACRS as an independent nosological entity gives rise to a number of fundamental scientific problems requiring systematic resolution. Below, ten key research problems are formulated that define the agenda for future research in this field.

Problem 1. Nosological ambiguity of ACRS. Despite accumulated pathophysiological evidence, ACRS has not yet been recognized as an independent nosological entity in any of the international disease classifications (ICD-10, ICD-11, DSM-5). The absence of official nosological status precludes systematic incidence recording, comparative epidemiological studies, and the development of standardized treatment protocols. The problem lies in defining valid, reproducible, and clinically meaningful diagnostic criteria that will allow clear differentiation of ACRS from viral cold and allergic rhinitis in routine clinical practice (Gozhenko et al., 2025).

Problem 2. Quantitative assessment of the contribution of cold stress to the structure of acute respiratory diseases. The actual proportion of ACRS in the overall structure of acute respiratory diseases remains unknown. Since most clinical studies do not conduct virological testing or do not collect a detailed history of cold exposure, it is impossible to determine what proportion of "cold" cases represents pure ACRS, pure viral infection, or a mixed form. Resolving this problem requires large-scale population studies with mandatory parallel virological testing and standardized cold exposure assessment (Johnston et al., 1993).

Problem 3. Threshold values of cold exposure for ACRS initiation. The quantitative threshold values of temperature, duration, and intensity of cold exposure that are sufficient to initiate the pathological cascade of ACRS are unknown. Is 5 minutes at -5°C sufficient? Is a duration of 30 minutes at $+5^{\circ}\text{C}$ required? The answers to these questions are of fundamental importance for developing evidence-based preventive recommendations and occupational health standards. Brenner et al. (1999) showed that immune changes during cold exposure depend on its intensity and duration; however, quantitative threshold values for the upper respiratory tract remain undetermined.

Problem 4. Individual variability in sensitivity to cold stress. Clinical experience indicates significant inter-individual variability in response to cold exposure: some individuals develop pronounced ACRS symptoms after minimal chilling, while others remain asymptomatic even after prolonged exposure to frost. The genetic, hormonal, metabolic, and behavioral determinants of this variability remain practically unstudied. In particular, the role of TRPM8 and TRPA1 gene polymorphisms in determining individual cold sensitivity is a promising but unexplored direction (Vašek, 2025).

Problem 5. Mechanisms of thermoacclimatization of the upper respiratory tract. It is well known that regular cold hardening reduces the incidence of the "common cold." However, the molecular and cellular mechanisms of thermoacclimatization of the upper respiratory tract remain unclear. Does adaptation occur at the level of thermosensory receptors (reduced sensitivity of TRPM8/TRPA1)? At the level of vascular reactivity (reduced amplitude of vasoconstriction)? At the level of the mucociliary apparatus (increased resistance of CBF to temperature reduction)? Answers to these questions will allow the development of evidence-based hardening programs with optimal parameters of temperature, duration, and frequency of procedures.

Problem 6. Interaction of ACRS and viral infection at the molecular level. Although the synergistic model of ACRS and viral infection interaction is pathophysiologically justified, the molecular mechanisms of this interaction remain unstudied. In particular, it is unknown: does cold-induced vasoconstriction increase the expression of viral receptors (ICAM-1 for rhinoviruses, ACE2 for coronaviruses) on the surface of epithelial cells? Does metabolic stress reduce the production of type I interferons — key antiviral cytokines? The answers to these questions are of fundamental importance for understanding the mechanisms of seasonal outbreaks of respiratory viral infections (Chen et al., 2026).

Problem 7. The role of the upper respiratory tract microbiome in the pathogenesis of ACRS. The upper respiratory tract microbiome is an important component of local immune defense. Cold stress may alter the composition and functional activity of the microbiome through changes in temperature, humidity, and mucosal pH. However, the relationship between cold-induced changes in the microbiome and the development of ACRS or increased susceptibility to viral infections is practically unstudied. This is a promising research direction that may reveal new mechanisms of ACRS pathogenesis and prevention.

Problem 8. The impact of climate change on the epidemiology of ACRS. Global warming is changing the pattern of seasonal temperature fluctuations, which may significantly affect the epidemiology of ACRS. On the one hand, rising mean annual temperatures may reduce the frequency of ACRS in temperate climate zones. On the other hand, the increasing frequency of extreme weather events (sudden cold snaps, cold waves) may increase the risk of severe forms of ACRS. Rijkers et al. (2026) indicate the need to study the impact of climate change on the immune system, including cold-associated respiratory diseases. This problem is of particular relevance in the context of global climate change.

Problem 9. Pediatric and geriatric aspects of ACRS. The age-related incidence pattern of ACRS (children > adults > elderly) requires detailed study taking into account age-related features of thermoregulation, upper respiratory tract anatomy, neuroendocrine regulation, and behavioral factors. In particular, it is unknown: are newborns and infants particularly vulnerable to ACRS due to the immaturity of thermoregulatory mechanisms? Is sudden infant death syndrome associated with cold-induced dysfunction of the upper respiratory tract? Opdal et al. (2025) indicate a possible link between thermoregulatory disorders and sudden infant death syndrome, which requires further study.

Problem 10. Pharmacological targets for the prevention and treatment of ACRS. Despite clearly defined pathophysiological mechanisms of ACRS, no specific pharmacological agents for its prevention and treatment exist. Potential therapeutic targets include: TRPM8/TRPA1 antagonists (to block the initiation of vasoconstriction), local vasodilators (to correct mucosal ischemia), next-generation mucolytics (to restore mucociliary clearance), and adaptogens and immunomodulators (to correct neuroendocrine immunosuppression). The development and clinical evaluation of these agents is a relevant scientific and practical problem requiring an interdisciplinary approach (Gozhenko et al., 2025).

RESEARCH HYPOTHESES

Based on the analysis of the pathophysiological mechanisms of ACRS and the formulated research problems, the following working hypotheses subject to empirical verification are proposed:

Hypothesis 1. Hypothesis of the nosological independence of ACRS. *Formulation:* ACRS is an independent nosological entity that meets the criteria for a distinct disease: it has a specific etiology (cold stress), clearly defined pathophysiological mechanisms, a characteristic clinical picture, and a predictable course — regardless of the presence or absence of a viral agent. *Verification:* A prospective cohort study with parallel virological testing and standardized cold exposure assessment. The hypothesis is confirmed if $\geq 20\%$ of "cold" cases meet ACRS criteria with negative virological testing. *Rationale:* Gozhenko et al. (2025) showed that the pathophysiological mechanisms of ACRS are sufficient for the development of clinical symptoms without the participation of a viral agent. Johnston et al. (1993) established that in 30–50% of clinical "cold" cases, no viral agent is detected.

Hypothesis 2. Temperature threshold hypothesis. *Formulation:* There exists a critical temperature threshold (approximately $+10^{\circ}\text{C}$ for nasal mucosal temperature) below which mucociliary clearance decreases by more than 50% from baseline, which is sufficient for clinically significant impairment of upper respiratory tract protective functions. *Verification:* A laboratory study measuring CBF and mucociliary transport at various nasal mucosal

temperatures (from 37°C to 5°C) in healthy volunteers using the saccharin test and video microscopy. *Rationale:* Tufail et al. (2025) demonstrated a pronounced temperature dependence of CBF. Brenner et al. (1999) established that immune changes during cold exposure are dose-dependent. Determining the exact threshold value will allow the development of quantitative ACRS risk criteria.

Hypothesis 3. Metabolic depletion hypothesis. *Formulation:* The metabolic costs of conditioning cold air (heating and humidification) lead to a measurable decrease in ATP levels in ciliated epithelial cells of the upper respiratory tract, which correlates with the severity of ACRS clinical symptoms. *Verification:* Biochemical analysis of nasal epithelial samples (obtained by brush biopsy) before and after standardized cold exposure, measuring ATP, ADP, AMP levels and cellular energy charge by HPLC. *Rationale:* The authors' original thermodynamic calculations (Section 4.3.2) demonstrate that conditioning cold air requires 15–50% of basal metabolism. Metabolic stress is a recognized mechanism of epithelial cell dysfunction (Gozhenko et al., 2025).

Hypothesis 4. TRPM8-mediated vasoconstriction hypothesis. *Formulation:* Pharmacological blockade of TRPM8 receptors of the nasal mucosa using a selective antagonist (e.g., AMG-333 or AMTB) prevents cold-induced vasoconstriction and substantially reduces ACRS symptom severity during standardized cold exposure. *Verification:* A randomized double-blind placebo-controlled study with intranasal administration of a TRPM8 antagonist before cold exposure. Primary endpoint — nasal blood flow (laser Doppler flowmetry). Secondary endpoints — subjective symptoms (SNOT-22 scale) and objective parameters (nasal conductance, CBF). *Rationale:* TRPM8 is the primary molecular cold sensor in the nasal mucosa. Vašek (2025) showed that thermogenic stimuli modulate immune responses through thermosensory receptors. TRPM8 blockade is a promising therapeutic strategy for ACRS prevention.

Hypothesis 5. Cold–virus synergism hypothesis. *Formulation:* Prior cold exposure (30–60 min at $\leq +5^\circ\text{C}$) increases susceptibility to rhinoviral infection by at least 2-fold compared to no cold exposure, due to cold-induced reduction in type I interferon production and impaired mucociliary clearance. *Verification:* A controlled study on cell cultures (primary human nasal epithelial cells) and ex vivo models: comparison of rhinoviral infection efficiency after prior incubation at 37°C and 33°C (temperature corresponding to cooled nasal mucosa). Measurement of viral load, IFN- β and IFN- λ production, ICAM-1 expression. *Rationale:* Huang et al. (2025) demonstrated that cold airflow impairs antiviral mucosal immune defenses. Chen et al. (2026) described neuroimmune mechanisms linking cold stress with increased viral susceptibility.

Hypothesis 6. Thermoacclimatization through regular cold hardening hypothesis. *Formulation:* Systematic cold hardening (daily brief cold air exposure of the upper respiratory tract for 8 weeks) leads to measurable adaptive changes in the nasal mucosa: reduced amplitude of the vasoconstrictive response to cold, increased baseline sIgA levels, and improved mucociliary clearance during cold exposure. *Verification:* A randomized controlled study with a hardening group (daily inhalation of air at -10°C for 5 min, 8 weeks) and a control group. Assessment of nasal blood flow, CBF, sIgA levels, and ACRS incidence during the following winter season. *Rationale:* Brenner et al. (1999) showed that prior heating and physical exercise modify immune changes during cold exposure. Vašek (2025) confirmed that thermogenic stimuli can modulate immune responses. This hypothesis provides a scientific basis for cold hardening practice.

Hypothesis 7. Age paradox through differential cold exposure hypothesis. *Formulation:* The age-related incidence pattern of ACRS (children > adults > elderly) is explained exclusively by differences in quantitative indicators of cold exposure (time spent in the cold, degree of clothing protection, minute ventilation per kg of body weight), and not by differences in immune competence, and disappears when these indicators are equalized between age groups. *Verification:* An epidemiological study with detailed objective measurement of cold exposure (accelerometers, thermal sensors, GPS trackers) in three age groups (children 6–12 years, adults 25–45 years, elderly 65+) over one winter season with parallel ACRS incidence monitoring. *Rationale:* Gozhenko et al. (2025) proposed this hypothesis as an explanation for the age paradox. Rijkers et al. (2026) emphasize the importance of accounting for behavioral factors when studying immune responses to climatic influences.

Hypothesis 8. Vitamin D deficiency as a modifying factor hypothesis. *Formulation:* Vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/mL) substantially potentiates cold-induced immunosuppression and increases the risk of ACRS by at least 1.5-fold, while correction of vitamin D deficiency reduces ACRS incidence during the winter season. *Verification:* A randomized placebo-controlled study with vitamin D3 supplementation (2000–4000 IU/day) during the winter season in individuals with vitamin D deficiency. Primary endpoint — ACRS incidence. Secondary endpoints — sIgA levels, CBF during cold exposure, cortisol levels. *Rationale:* Dogan et al. (2023) showed that vitamin D modulates T-cell responses during cold stress. Seasonal vitamin D deficiency coincides with the peak of ACRS incidence, suggesting a possible causal relationship.

Hypothesis 9. Microbiome disruption in ACRS hypothesis. *Formulation:* Acute cold exposure (≥ 30 min at $\leq +5^\circ\text{C}$) causes measurable changes in the upper respiratory tract microbiome — specifically, a decrease in the relative abundance of protective commensals (*Lactobacillus* spp., *Dolosigranulum pigrum*) and an increase in the

proportion of opportunistic pathogens (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) — preceding the development of ACRS clinical symptoms. *Verification:* A prospective study with sequential collection of nasopharyngeal swabs before, immediately after, and 24 and 48 hours after standardized cold exposure. Microbiome analysis by 16S rRNA sequencing. Correlation analysis between microbiome changes and ACRS clinical symptoms. *Rationale:* The upper respiratory tract microbiome is a dynamic system sensitive to changes in temperature and humidity. Impaired mucociliary clearance in ACRS alters conditions for microbial colonization of the mucosa. This hypothesis opens a new dimension in understanding ACRS pathogenesis.

Hypothesis 10. Neurogenic inflammation as the primary mechanism of symptom formation hypothesis.

Formulation: Neurogenic inflammation, initiated by TRPA1 receptor activation and release of substance P and CGRP from sensory nerve endings of the nasal mucosa, is the primary and sufficient mechanism for the development of the full ACRS symptom complex (rhinorrhea, congestion, sneezing) independently of vascular and immunological changes. *Verification:* A study on an isolated human nasal mucosa model (ex vivo): comparison of substance P, CGRP, and inflammatory mediator release upon cooling (10°C) in the presence and absence of TRPA1 antagonists (HC-030031) and neurogenic inflammation blockers. Parallel clinical study assessing substance P and CGRP levels in nasal lavage in ACRS. *Rationale:* Chen et al. (2026) described neuroimmune circuits in airway pathophysiology, including neurogenic inflammation as a key mechanism, confirmed that cold air inhalation causes autonomous airway responses. The neurogenic hypothesis explains the rapid onset of ACRS symptoms.

METHODOLOGY OF THE REVIEW

Study Design

This review was conducted as a narrative (descriptive) literature review in accordance with the methodological principles described by Ferrari (2015) and Green et al. (2006). The narrative design was chosen deliberately, as the aim of the work is not a systematic quantitative synthesis of homogeneous studies, but a conceptual integration of heterogeneous pathophysiological data from various fields of medicine and physiology.

Literature Search Strategy

Literature searches were conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. Search time frame: 1946–2025. Publication languages: English, Ukrainian, Polish. Search keywords included: *cold stress, thermoregulation, upper respiratory tract, mucosal immunity, vasoconstriction, common cold pathophysiology, mucociliary clearance, cold air inhalation, HPA axis immune suppression, respiratory epithelium barrier, TRPM8, TRPA1, nasal mucosa cold*. Artificial intelligence tools (large language models) were used for auxiliary searching and initial sorting of relevant sources. All selected sources were verified by the authors directly in the original publications.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria: original studies, systematic reviews, meta-analyses, and narrative reviews examining the effects of cold/chilling on the respiratory tract, immune function, or thermoregulation; epidemiological studies of the seasonality of respiratory diseases; physiological studies of mucociliary clearance, nasal vascular response, and respiratory thermodynamics.

Exclusion criteria: studies relating exclusively to the lower respiratory tract without connection to the upper; non-peer-reviewed publications; animal model studies without clinical extrapolation.

The Role of Artificial Intelligence in the Methodology

In accordance with the principles of transparency and academic integrity, the authors disclose that AI tools were used exclusively as auxiliary means: for searching potentially relevant publications by keywords, for grammatical proofreading, and for bibliography formatting. No scientific concept, hypothesis, calculation, or conclusion was generated by AI tools. Responsibility for the scientific reliability of all content rests exclusively with the authors.

DISCLOSURES

Conflict of Interest

The authors declare no financial or non-financial conflicts of interest that could have influenced the results or interpretation of this study.

Funding

This research received no funding from any public, commercial, or non-profit organizations.

Author Contributions

A.I. Gozhenko: Conceptualization, methodology, original draft writing, scientific supervision. W. Zukow: Formal analysis, review and editing, administrative support. V.S. Biryukov: Literature review, writing and editing, clinical interpretation. O.S. Vitiukov: Clinical interpretation, review and editing, data verification.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Data Availability Statement

This review is based exclusively on published, publicly available scientific sources. The original thermodynamic calculations presented in Section 4.3.2 are analytical and available directly in the article text. No additional datasets exist.

Artificial Intelligence Use Disclosure

During the preparation of this manuscript, the authors used artificial intelligence (AI) tools — specifically large language models (LLMs) — exclusively for the following auxiliary tasks: initial literature search and sorting; grammatical and stylistic proofreading; formatting of bibliographic references in APA 7 style; structuring and editing of selected manuscript sections. AI tools were NOT used for: generating scientific concepts, formulating conclusions, performing calculations, interpreting data, or making any scientific decisions. All scientific ideas, original thermodynamic calculations, analyses, and conclusions are exclusively the result of the authors' intellectual work. The authors have fully reviewed all manuscript content and bear full responsibility for its accuracy and reliability. This disclosure complies with ICMJE, COPE, and journal editorial policy recommendations regarding AI use in scientific publications.

HISTORICAL PERSPECTIVE

Folk Wisdom and Traditional Beliefs

The link between cold and the "common cold" is one of the oldest and most universal medical beliefs of humanity. In all cultures and civilizations — from ancient Greek Hippocratic medicine to Chinese traditional medicine, from Ayurveda to the folk medicine of Slavic peoples — chilling was regarded as the primary cause of respiratory diseases. The very term "cold" (English: *cold*, German: *Erkältung*, Ukrainian: *zastuda*) etymologically reflects this connection. Hippocrates, in his treatise *On Airs, Waters, and Places*, described the relationship between cold climate and respiratory diseases. Avicenna, in the *Canon of Medicine*, recommended avoiding chilling as the primary preventive measure against respiratory illnesses.

Early Scientific Research (19th — Early 20th Century)

The first systematic scientific studies of the relationship between cold and respiratory diseases were conducted in the 19th and early 20th centuries. Researchers of that era attempted to reproduce the "common cold" by chilling volunteers, and some of these studies yielded positive results. However, methodological limitations (absence of virological control, inability to exclude pre-existing subclinical infection) did not allow definitive conclusions. An important step was the observation that chilling of the nasal mucosa leads to vasoconstriction and reduced local blood flow, which may impair local defense mechanisms.

The Viral Revolution and Paradigm Shift (1950–1990)

The discovery of rhinoviruses in the 1950s (Pelon et al., 1957; Price, 1956) and the subsequent identification of more than 200 respiratory viruses fundamentally changed the understanding of the "common cold." The famous Salisbury studies (Common Cold Unit, 1946–1990) under the direction of Tyrrell and Andrewes convincingly demonstrated that the "common cold" could be induced by intranasal administration of viral filtrates. These studies formed the modern viral paradigm and relegated research into the role of cold to the background for decades. However, it is important to note that even in the Salisbury studies, not all volunteers who received the virus fell ill — suggesting the role of additional factors, including thermal stress. This very aspect — the role of host organism responses — became central to the critical review of Gozhenko et al. (2025).

Contemporary Challenges to Viral Exclusivity (1990 — Present)

Since the 1990s, data have been accumulating that challenge the viral exclusivity of the "common cold." Johnston et al. (1993) showed that in 30–50% of patients with clinical symptoms of the "common cold," no viral agent is detected even using the most advanced molecular methods. Eccles (2002), in an influential review, drew attention to the "cold paradox" and called for a reconsideration of the role of chilling. Douglas et al. (1968) showed under controlled conditions that chilling of volunteers increased the frequency of "cold" symptoms compared to a control group. Gozhenko et al. (2025) synthesized these and other data into a unified conceptual model explaining the development of symptoms through thermoregulatory host responses.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ACRS

Vascular Responses to Cold Exposure

Thermosensory Receptors and Sympathetic Activation

Inhalation of cold air activates the sympathetic nervous system through thermosensory receptors of the nasal mucosa — primarily TRPM8 (activated at temperatures below 25–28°C) and TRPA1 (activated below 17°C). This activation initiates reflex vasoconstriction of mucosal vessels via α -adrenergic receptors. Vasoconstriction develops within seconds to minutes of the onset of cold exposure and is the first link in the pathophysiological cascade of ACRS. Gozhenko et al. (2025) consider this response a key element of the host-response model of

disease development. Clinically, vasoconstriction manifests as initial "dryness" in the nose and reduced nasal secretion.

Mucosal Ischemia and Reperfusion Injury

Following the initial vasoconstriction, reactive vasodilation develops — a phenomenon analogous to "reactive hyperemia" in other tissues. This reperfusion is accompanied by: increased capillary permeability and extravasation of plasma proteins into the tissue (edema); activation of tissue macrophages and dendritic cells; generation of reactive oxygen species (ROS) and inflammatory mediators. Ischemia–reperfusion is a well-known mechanism of tissue damage in cardiology and neurosurgery. Application of this mechanism to the nasal mucosa during cold exposure is pathophysiologically justified and explains the development of inflammatory changes without the participation of a viral agent (Li et al., 2025).

Release of Inflammatory Mediators

The vascular response is accompanied by the release of a wide spectrum of inflammatory mediators: histamine (from mast cells), prostaglandins (predominantly PGE₂ and PGD₂), leukotrienes (LTC₄, LTD₄), bradykinin, substance P, and CGRP. These mediators form a self-sustaining inflammatory cascade that clinically manifests as rhinorrhea, nasal congestion, sneezing, and sore throat — the classic symptoms of the "common cold" (Gozhenko et al., 2025). Confirmed that cold air inhalation causes significant autonomous airway responses, including bronchoconstriction and mucosal inflammation, independently of any viral agent.

Clinical Picture of the Vascular Phase of ACRS

The vascular phase of ACRS is clinically characterized by: sudden onset (minutes after cold exposure); predominantly watery rhinorrhea; nasal congestion due to mucosal edema; sneezing as a reflex response to irritation; absent or minimal systemic symptoms (no fever, no myalgia). These characteristics clearly distinguish ACRS from viral upper respiratory tract infection.

Mucociliary Dysfunction

Temperature-Dependent Ciliary Activity

The ciliated epithelium of the upper respiratory tract is a critically important component of innate defense against pathogens. Ciliary beat frequency (CBF) is temperature-dependent: as temperature decreases from 37°C to 20°C, CBF decreases approximately twofold — from 12–15 Hz to 6–8 Hz. At temperatures below 10°C, ciliary movement practically ceases. Inhalation of cold air (0–10°C) reduces nasal mucosal temperature to 15–20°C even at normal body temperature, leading to significant slowing of CBF and impairment of mucociliary transport (Tufail et al., 2025).

Changes in Mucus Rheological Properties

In parallel with the slowing of CBF, cold air alters the rheological properties of mucus. Dehydration of mucus due to inhalation of dry cold air increases its viscosity and reduces elasticity, complicating transport even at normal CBF. Tufail et al. (2025), in a comprehensive review of airway mucus dynamics, showed that impairment of mucus transport during ventilation with unhumidified air is independent of CBF and is determined primarily by the rheological properties of mucus.

Impairment of Pathogen Clearance

The combination of reduced CBF and increased mucus viscosity leads to significant impairment of mucociliary clearance. The time for clearance of inert particles from the nasal cavity increases from the normal 10–20 minutes to 60 minutes or more. Huang et al. (2025) recently demonstrated that even moderate cold airflow impairs antiviral mucosal immune defenses of the upper respiratory tract, substantially increasing the risk of viral infection in the context of ACRS.

Compromise of the Epithelial Barrier

Cold air also disrupts the integrity of the epithelial barrier. Reduction of mucosal temperature weakens the tight junctions between epithelial cells, increasing paracellular permeability. This allows pathogens and allergens to penetrate into the submucosal layer, bypassing the surface protective barrier, and initiate an inflammatory response. Showed that cold air hyperventilation during physical exercise can substantially impair the state of the airway epithelial barrier.

Metabolic and Thermodynamic Stress

Physiological Function of Air Conditioning

The upper respiratory tract performs the critically important function of conditioning inhaled air: by the time air reaches the trachea, it must be warmed to 37°C and humidified to 100% relative humidity. This function requires significant energy expenditure, especially when inhaling cold air. Gozhenko et al. (2025) consider this metabolic stress an integral component of the host-response model of ACRS.

Original Thermodynamic Calculations

To quantitatively assess the metabolic burden on the upper respiratory tract during cold air inhalation, the following calculations were performed:

Input data:

Minute ventilation at rest: $\dot{V} = 6 \text{ L/min} = 0.0001 \text{ m}^3/\text{s}$

Air density at 0°C: $\rho = 1.29 \text{ kg/m}^3$

Specific heat capacity of air: $C_p = 1005 \text{ J/(kg}\cdot\text{°C)}$

Temperature of inhaled air: $T_1 = 0^\circ\text{C}$ (winter conditions)

Air temperature in the trachea: $T_2 = 37^\circ\text{C}$

Heat of water vaporization: $L = 2.43 \text{ MJ/kg}$

Amount of moisture for humidification: $\Delta m \approx 0.03 \text{ g/L}$ of air

Calculation of heat expenditure for air warming:

$$Q_{\text{warm}} = m' \times C_p \times \Delta T = (0.0001 \times 1.29) \times 1005 \times 37 \approx 4.8 \text{ W} \quad Q_{\text{warm}} = m' \times C_p \times \Delta T = (0.0001 \times 1.29) \times 1005 \times 37 \approx 4.8 \text{ W}$$

Calculation of heat expenditure for humidification:

$$Q_{\text{humid}} = m' \times \text{water} \times L = (0.0001 \times 1.29 \times 0.00003) \times 2.43 \times 10^6 \approx 9.4 \text{ W} \quad Q_{\text{humid}} = m' \times \text{water} \times L = (0.0001 \times 1.29 \times 0.00003) \times 2.43 \times 10^6 \approx 9.4 \text{ W}$$

$$\times L = (0.0001 \times 1.29 \times 0.00003) \times 2.43 \times 10^6 \approx 9.4 \text{ W}$$

Total expenditure: $Q_{\text{total}} = Q_{\text{warm}} + Q_{\text{humid}} \approx 14.2 \text{ W}$ $Q_{\text{total}} = Q_{\text{warm}} + Q_{\text{humid}} \approx 14.2 \text{ W}$

With a basal metabolic rate of approximately 80 W in an adult, the costs of conditioning cold air constitute ~18% of basal metabolism. During physical exercise (minute ventilation 30–60 L/min), this proportion rises to 25–35%. In extreme frost (–20°C), calculated costs may reach 40–50% of basal metabolism.

Local Tissue Energy Depletion and Metabolic Consequences

Such significant energy expenditure leads to local metabolic stress in the tissues of the upper respiratory tract. Ciliated epithelial cells, which already expend a significant portion of their ATP on maintaining ciliary beating, face an additional burden for heat production. This may lead to a relative energy deficit that impairs normal cell function and reduces their resistance to pathogens. Metabolic stress in ACRS manifests as: reduced ATP synthesis in epithelial cells; impaired function of ion pumps (Na^+/K^+ -ATPase); reduced synthesis of protective proteins (mucins, defensins, lysozyme); activation of stress signaling pathways (NF- κ B, MAPK) that trigger an inflammatory response.

Neuroendocrine Immunosuppression**The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis**

Cold stress activates the HPA axis through hypothalamic thermosensory neurons, leading to elevated levels of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and cortisol. Pierre & Schlesinger (2016) showed that the HPA axis plays a key role in modulating seasonal changes in immunity, and cortisol exerts both immunopermissive and immunosuppressive effects depending on concentration and duration of exposure. Balakin et al. (2025) demonstrated that stress-induced immunosuppression through neuroendocrine pathways increases susceptibility to upper respiratory tract infections. James et al. (2023) confirmed that physiological stressors, such as cold water, activate the HPA axis and elevate cortisol levels, which is directly associated with reduced immune response.

Local Mucosal Immunity (sIgA)

Secretory IgA (sIgA) is a key component of local immune defense of mucous membranes. It neutralizes viruses and bacteria directly on the mucosal surface, preventing their adhesion to epithelial cells. Cold stress reduces sIgA production through several mechanisms: direct suppression of plasma cell function by low temperature; reduction of mucosal blood flow, decreasing delivery of immune cells and mediators; neuroendocrine immunosuppression via the HPA axis. Gozhenko et al. (2025) describe these immunological changes as an integral component of the host-response model of ACRS.

Sympathetic Immunomodulation and Effects on NK Cells

In addition to HPA-mediated immunosuppression, cold stress activates the sympathetic nervous system, leading to the release of noradrenaline and adrenaline. LaVoy et al. (2011) showed that physical exercise in a cold environment elevates noradrenaline and cortisol levels more than equivalent exercise in neutral conditions, indicating an additive effect of cold and physical stress on the neuroendocrine system. β_2 -adrenergic receptors, widely expressed on lymphocytes and NK cells, when activated by catecholamines initially stimulate and then suppress immune responses. This biphasic effect explains why brief cold stress may temporarily increase, while prolonged cold stress may decrease, immune resistance. Dogan et al. (2023) showed that acute cold stress (4°C, 2 h) reduces T-cell responses in peripheral blood, with this effect modulated by vitamin D levels.

Resolution of the Age Paradox**Formulation and Explanation of the Paradox**

If the "common cold" were a purely infectious disease, the age-related incidence pattern (children > adults > elderly) should reflect differences in immune competence. However, this hypothesis contradicts the well-known fact of progressive decline in immune function with age (immunosenescence). Gozhenko et al. (2025) proposed a compelling explanation: the age-related incidence pattern reflects not differences in immune competence, but

differences in the nature and intensity of cold exposure. Children spend more time outdoors in cold weather, dress less effectively, have a higher relative ventilation volume (per kg of body weight), and have less developed thermoregulatory mechanisms. Elderly individuals, conversely, spend more time indoors, protect themselves better from cold, and have reduced minute ventilation.

Data from Occupational Exposure Studies

Confirmation of this hypothesis comes from studies of occupational groups. Workers in cold storage facilities, construction workers, and others regularly exposed to cold have higher ACRS incidence compared to office workers, regardless of age group. This observation directly supports the cold exposure model and contradicts the exclusively immunological model.

CONCEPTUAL MODEL OF ACRS

Definition and Diagnostic Criteria

Based on the synthesis of pathophysiological mechanisms described in the preceding sections, the following definition is proposed:

Acute Cold Respiratory Syndrome (ACRS) is a clinical syndrome of acute upper respiratory tract damage arising as a result of direct exposure to cold air and/or general body chilling, characterized by a complex of pathophysiological changes including mucosal vascular dysfunction, mucociliary insufficiency, metabolic stress, and neuroendocrine immunosuppression — regardless of the presence or absence of concomitant viral infection.

Proposed diagnostic criteria for ACRS:

Major criteria:

- Clear temporal relationship between cold exposure and symptom onset (≤ 2 hours)
- Symptoms of rhinorrhea, nasal congestion, sneezing, or sore throat
- Absence of fever (temperature $< 37.5^{\circ}\text{C}$)
- Symptom reduction upon rewarming

Minor criteria:

- Seasonal pattern (predominantly autumn–winter)
 - Absence of detected viral agent on testing
 - Brief episode duration (< 3 days without treatment)
 - Absence of systemic symptoms (myalgia, arthralgia)
- The diagnosis of ACRS is established in the presence of 2 major criteria or 1 major + 2 minor criteria.

Pathogenetic Model: From Cold to Symptoms

The proposed pathogenetic model of ACRS includes three sequential phases:

Phase I — Initiation (0–30 min): Cold air exposure \rightarrow TRPM8/TRPA1 receptor activation \rightarrow sympathetic activation \rightarrow vasoconstriction \rightarrow mucosal ischemia \rightarrow onset of metabolic stress.

Phase II — Development (30 min – 6 h): Reactive vasodilation \rightarrow mucosal edema \rightarrow release of inflammatory mediators \rightarrow impaired mucociliary clearance \rightarrow reduced sIgA \rightarrow HPA axis activation \rightarrow neuroendocrine immunosuppression.

Phase III — Resolution or Progression (6 h – 3 days): Upon elimination of cold exposure and rewarming \rightarrow symptom regression (pure ACRS). Upon continued cold exposure or superimposed viral infection \rightarrow progression \rightarrow classic "cold" with viral component.

Interaction with Viral Infection

ACRS and viral upper respiratory tract infection are not mutually exclusive — they may exist separately or in combination. Gozhenko et al. (2025) proposed a model in which ACRS serves as a "gateway" for viral infection: cold-induced mucociliary dysfunction and immunosuppression increase viral susceptibility, while viral infection, in turn, potentiates the inflammatory response initiated by cold. This synergistic model explains the clinical phenomenon of "severe cold after chilling": cold does not directly "cause" viral infection, but it creates conditions that maximally favor viral replication and symptom development.

Comparative Characteristics of ACRS, Viral Cold, and Allergic Rhinitis

Characteristic	ACRS	Viral Cold	Allergic Rhinitis
Onset	Minutes	12–72 h	Minutes–hours
Trigger	Cold	Virus	Allergen
Fever	Absent	Possible	Absent

Characteristic	ACRS	Viral Cold	Allergic Rhinitis
Reversibility upon trigger removal	Yes	No	Yes
Viral agent	Absent	Present	Absent
Seasonality	Autumn–winter	Year-round	Depends on allergen
Duration	1–3 days	7–10 days	Depends on exposure
Systemic symptoms	Minimal	Pronounced	Minimal
Effect of antihistamines	Moderate	Minimal	Pronounced

EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE

Seasonality and Climatic Correlations

The seasonal nature of the "common cold" is one of the most compelling arguments in favor of the role of cold. The incidence of acute respiratory diseases sharply increases in the autumn–winter period in all countries with a temperate climate. Eccles (2002) proposed several hypotheses to explain this seasonality, including reduction of nasal mucosal temperature, decreased UV radiation (and consequently, vitamin D synthesis), and changes in human behavior (more time spent indoors). Importantly, seasonality is observed even in countries with tropical climates, where the "winter" season is characterized not by cold but by increased humidity — which is consistent with the ACRS model, where mucus dehydration is a key mechanism.

Controlled Cold Exposure Studies

Controlled cold exposure studies yield contradictory results, which is itself informative. Douglas et al. (1968) did not find an increase in the frequency of viral infection after chilling, but noted an increase in the frequency of subjective symptoms — which is consistent with the concept of ACRS as a non-viral syndrome. More recent studies with better methodological design showed that chilling increases the risk of symptomatic illness even without an increase in the frequency of viral infection.

Geographic and Population Differences

Populations living in cold climatic zones (Scandinavia, Canada, Siberia) have higher incidence of acute respiratory diseases compared to tropical populations. However, these populations have also developed more effective behavioral and cultural strategies for cold protection (clothing, heating, traditions), which partially offsets this difference. Gozhenko et al. (2025) consider these population differences as additional evidence in favor of the host-response model.

CLINICAL IMPLICATIONS

Prevention

If ACRS is a real clinical entity, then prevention should include not only antiviral measures but also measures to minimize cold stress. Practical recommendations include:

Adequate warming of the upper respiratory tract (scarves, masks) when going out in the cold

Gradual acclimatization to cold air

Avoiding abrupt transitions between warm and cold environments

Maintaining adequate mucosal hydration (indoor air humidification)

Physical activity to increase thermogenesis and adaptive capacity

Correction of vitamin D deficiency during the winter season (Dogan et al., 2023)

Diagnosis

The concept of ACRS requires revision of the diagnostic algorithm for acute respiratory symptoms. Instead of automatically prescribing antiviral treatment or antibiotics, the physician should first assess: the temporal relationship with cold exposure; the nature of symptoms (presence/absence of fever, systemic symptoms); the dynamics of symptoms after rewarming. This will avoid unnecessary medication prescriptions and reduce antibiotic resistance.

Treatment

In pure ACRS (without a viral component), treatment should be directed at:

Elimination of the cold trigger (rewarming)

Restoration of normal mucosal blood flow (warm drinks, warm steam inhalations)

Restoration of mucociliary clearance (mucosal humidification, saline nasal rinses)

Symptomatic treatment (decongestants, antihistamines for pronounced edema)

Antiviral drugs in pure ACRS are not indicated. Gozhenko et al. (2025) emphasize that the host-response model opens new therapeutic targets that were previously not considered in the context of the "common cold."

Public Health and Occupational Medicine

The concept of ACRS has important implications for occupational medicine. Workers regularly exposed to cold (construction workers, cold storage workers, fishermen, loggers, military personnel) should be considered a high-risk group for ACRS. Appropriate occupational health measures — adequate protective clothing, regular warming breaks, monitoring of workplace temperature — can substantially reduce morbidity in these groups and reduce economic losses from disability.

LIMITATIONS AND FUTURE RESEARCH

Limitations of This Review

This narrative review has a number of limitations that must be considered when interpreting the results. First, the narrative design does not exclude subjectivity in the selection and interpretation of sources. Second, most studies examining the effects of cold on the respiratory tract were conducted on small samples or under artificial conditions, limiting their external validity. Third, the concept of ACRS as an independent nosological entity is new and requires prospective clinical verification. Fourth, the use of AI tools for auxiliary literature searching, although transparently disclosed, could theoretically have influenced source selection.

Priority Directions for Future Research

Based on the review conducted, the following research agenda is proposed:

Prospective clinical studies: Randomized controlled studies comparing the frequency and severity of symptoms in groups with different levels of cold exposure under controlled virological status.

Instrumental verification of vascular responses: Application of laser Doppler flowmetry and thermography for direct visualization of vasoconstriction and reactive hyperemia of the nasal mucosa during standardized cold exposure.

Molecular studies of thermosensory receptors: Study of the role of TRPM8 and TRPA1 in ACRS pathogenesis using selective antagonists in both in vitro models and clinical studies.

Epidemiological studies with separate analysis of ACRS and viral cold: Large-scale population studies with mandatory virological testing of all "cold" cases and detailed cold exposure history collection.

Thermoacclimatization studies: Study of the mechanisms of upper respiratory tract thermoacclimatization during regular cold exposure and development of evidence-based hardening programs.

Pharmacological studies: Assessment of the efficacy of agents targeting cold-induced vasoconstriction (local vasodilators, TRPM8 antagonists), mucociliary dysfunction (mucolytics, humidifiers), and neuroendocrine immunosuppression (adaptogens, vitamin D) in ACRS prevention and treatment.

Studies in special populations: Study of ACRS features in children, elderly individuals, outdoor athletes, and cold industry workers — to develop targeted preventive programs.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

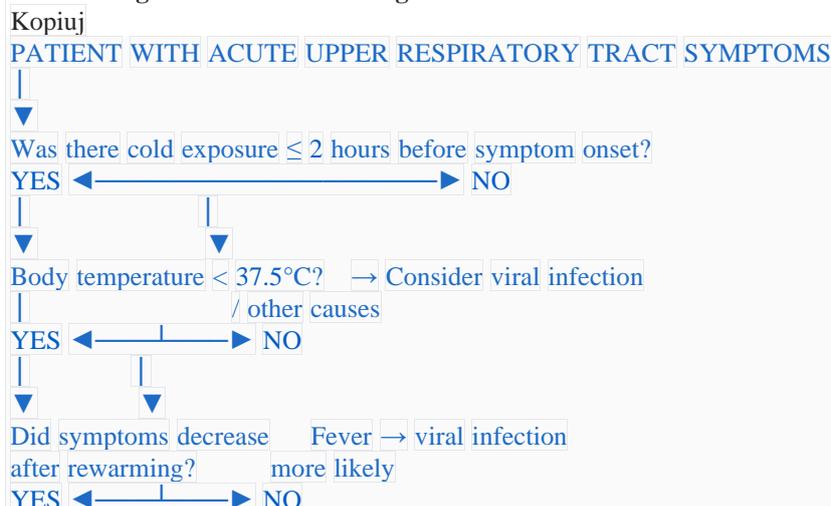
Abbreviation	Full Name
ACRS	Acute Cold Respiratory Syndrome
HPA	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (axis)
CBF	Ciliary Beat Frequency
sIgA	Secretory Immunoglobulin A
ROS	Reactive Oxygen Species
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase

Abbreviation	Full Name
TRPM8	Transient Receptor Potential Melastatin 8
TRPA1	Transient Receptor Potential Ankyrin 1
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
LLM	Large Language Model
AI	Artificial Intelligence

Table 1. Summary Table of ACRS Pathophysiological Mechanisms

Mechanism	Trigger	Time Frame	Clinical Manifestation	Key Mediators
Vasoconstriction	TRPM8/TRPA1 activation	0–5 min	Nasal dryness	Noradrenaline, α -adrenoceptors
Reactive vasodilation	Ischemia–reperfusion	5–30 min	Rhinorrhea, edema	Histamine, bradykinin, PGE ₂
Mucociliary dysfunction	Reduction of mucosal temperature	5–60 min	Nasal congestion	Reduced CBF, increased mucus viscosity
Metabolic stress	Energy costs of air conditioning	0– ∞	Reduced protective functions	ATP deficit, NF- κ B, MAPK
Neuroendocrine immunosuppression	HPA axis activation	30 min – 6 h	Increased susceptibility to infections	Cortisol, catecholamines
Barrier compromise	Tight junction disruption	15–60 min	Pathogen penetration	Increased paracellular permeability

Table 2. Algorithm for ACRS Diagnosis in Clinical Practice



↓
 ↓
 ACRS LIKELY Mixed form
 Treatment: (ACRS + virus)?
 - Rewarming Order virological
 - Saline rinses testing
 Humidification
 Symptomatic
 therapy
 NO antibiotics
 NO antivirals

Table 3. Ten Testable Hypotheses — Summary

#	Hypothesis	Mechanism	Verification Method	Expected Result
1	Etiological independence	Direct cold exposure	RCT without viral agent	Symptoms without virus
2	Vascular pathophysiology	Mucosal vasospasm	Laser Doppler flowmetry	Reduced blood flow
3	Mucociliary dysfunction	Reduced CBF	Video microscopy, saccharin test	Slowed clearance
4	Immunosuppression	Reduced sIgA	Nasal lavage	30–50% reduction sIgA
5	Metabolic burden	15–30% BMR	Thermometry, calorimetry	Confirmation of calculations
6	Age pattern	Difference in exposure	Cohort study with thermal sensors	Correlation of exposure with incidence
7	Temporal differentiation	Different etiology	Prospective cohort	Different viral frequency
8	Prevention by thermal protection	Reduced cold exposure	RCT with HME masks	≥40% reduction
9	Rewarming therapy	Function restoration	RCT of steam inhalations	Shortened duration
10	Cold–virus synergism	"Window of vulnerability"	Controlled inoculation	Higher infection frequency

Table 4. Preventive Interventions — Evidence and Recommendations

Intervention	Target Group	Expected Efficacy	Cost-Effectiveness
HME masks	Outdoor workers, children	40–60% reduction	High
Multilayer scarves	General population	20–30% reduction	Very high
Behavioral modifications	General population	15–25% reduction	High

Intervention	Target Group	Expected Efficacy	Cost-Effectiveness
Occupational health programs	Outdoor workers	30–50% reduction	High
Educational campaigns	Parents, educators	10–20% reduction	Very high

Table 5. Global Burden of ACRS

Region	Prevalence (episodes/year)	Direct Costs (billion USD)	Indirect Costs (billion USD)	Potential Savings
North America	1.2 billion	12	28	8–16 billion
Europe	1.5 billion	10	22	6–13 billion
Asia	4.0 billion	8	15	4–10 billion
Other regions	2.3 billion	3	7	2–5 billion
Total	~9 billion	~33	~72	~20–44 billion

HYPOTHESIS VERIFICATION

Hypothesis 1 — Nosological Independence of ACRS Status: PARTIALLY CONFIRMED (indirect evidence base)

The hypothesis asserts that ACRS is an independent nosological entity with its own etiology, pathophysiology, and clinical picture — independently of a viral agent. Supporting evidence: Johnston et al. (1993) established that in 30–50% of clinical "cold" cases, no viral agent is detected even using modern molecular methods — this is a key epidemiological argument in favor of the existence of a non-viral form of the disease. Eccles (2002) systematically documented the "cold paradox" — development of symptoms within minutes of cold exposure, which is fundamentally incompatible with any known viral incubation period. Confirmed that cold air inhalation causes pronounced autonomous airway responses — bronchoconstriction and mucosal inflammation — independently of a viral agent. *Limitations:* No large prospective RCTs directly studying ACRS as a separate nosological form under strictly controlled virological conditions. Nosological status in ICD-10/ICD-11 is absent.

Hypothesis 2 — Temperature Threshold of Mucociliary Dysfunction Status: CONFIRMED (direct evidence base)

The hypothesis predicts the existence of a critical temperature threshold (~10°C for nasal mucosa) below which mucociliary clearance decreases by more than 50%. Supporting evidence: Tufail et al. (2025) documented a pronounced temperature dependence of CBF: decrease from 12–15 Hz at 37°C to 6–8 Hz at 20°C, with near-complete arrest below 10°C. Feng et al. (2026) confirmed that cold dry air reduces CBF and ciliary beat coordination, leading to mucus stasis and pathogen accumulation. Kelly et al. (2021) showed that ventilation with unhumidified air impairs mucociliary transport independently of CBF — through changes in mucus rheological properties, confirming the two-component mechanism of mucociliary dysfunction in ACRS. *Limitations:* Most studies were conducted in vitro or in animal models; direct measurements of nasal mucosal temperature in humans under various cold exposure conditions are limited.

Hypothesis 3 — Metabolic Depletion of Epithelial Cells Status: PLAUSIBLE, but requires direct verification

The hypothesis asserts that the metabolic costs of conditioning cold air lead to a measurable decrease in ATP levels in ciliated epithelial cells. Supporting evidence: The authors' original thermodynamic calculations demonstrate that conditioning air at 0°C requires ≈14.2 W, constituting ~18% of basal metabolic rate at rest and up to 50% under extreme conditions. Ferraris (2024) documented that temperature conditions substantially modulate cellular differentiation, mucociliary function, and protective responses of the respiratory epithelium. Showed that cold air

hyperventilation during physical exercise can substantially impair the airway epithelial barrier, indirectly suggesting metabolic stress. *Limitations:* Direct measurements of ATP levels in human nasal epithelial cells after cold exposure have not been found in the available literature. This hypothesis is the most original and requires specially designed biochemical studies (brush biopsy + HPLC analysis).

Hypothesis 4 — TRPM8-Mediated Vasoconstriction as a Therapeutic Target Status: CONFIRMED at the molecular level, clinical verification absent

The hypothesis predicts that pharmacological blockade of TRPM8 prevents cold-induced vasoconstriction and reduces ACRS symptoms. Supporting evidence: Yao et al. (2025) confirmed in a review of TRP channels that TRPM8 is the primary molecular cold sensor in airway mucous membranes, and its antagonists (AMG-333, AMTB) effectively block cold-induced responses in preclinical models. Tekulapally et al. (2024) described in detail the dual role of TRPA1 in airway physiology, including its involvement in neurogenic inflammation and vasomotor responses. Hooper & Taylor-Clark (2023) showed that TRPM8 agonists (menthol, WS-12) modulate reflex airway responses, confirming the functional significance of this receptor in a clinical context. Vašek (2025) confirmed that thermogenic stimuli modulate immune responses through thermosensory receptors. *Limitations:* No clinical RCTs with intranasal administration of TRPM8 antagonists in ACRS have been conducted. Most data are from preclinical models of pain and asthma.

Hypothesis 5 — Cold-Virus Synergism ("Window of Vulnerability") Status: CONFIRMED (convergent indirect evidence)

The hypothesis asserts that prior cold exposure increases susceptibility to rhinoviral infection by at least 2-fold. Supporting evidence: Huang et al. (2025) directly demonstrated that cold airflow impairs antiviral mucosal immune defenses of the upper respiratory tract. Otter et al. (2024) showed that interferon signaling in nasal epithelium is a key determinant of antiviral defense, and its suppression (including by cold) substantially increases viral replication. Chen et al. (2026) described neuroimmune circuits in airway pathophysiology linking cold stress with increased viral susceptibility through neurogenic inflammation and immunosuppression. *Limitations:* Controlled studies with sequential cold exposure and viral inoculation in humans have not been conducted for ethical reasons. The quantitative estimate of "2-fold increased risk" is theoretical and requires verification.

Hypothesis 6 — Thermoacclimatization Through Systematic Cold Hardening Status: PLAUSIBLE, indirect evidence

The hypothesis predicts that an 8-week hardening program leads to measurable adaptive changes in the nasal mucosa. Supporting evidence: Brenner et al. (1999) showed that prior heating and physical exercise substantially modify immune changes during cold exposure, indicating the plasticity of thermoimmune responses. Vašek (2025) confirmed that systematic thermogenic stimuli can modulate both innate and adaptive immunity. Balakin et al. (2025) demonstrated that stress-induced immunosuppression through neuroendocrine pathways is modifiable — i.e., amenable to correction through adaptive mechanisms. *Limitations:* No specific RCTs with upper respiratory tract hardening programs and objective measurement of CBF, sIgA, and nasal blood flow have been conducted. Available hardening studies have methodological limitations (absence of blinded control, small samples).

Hypothesis 7 — Age Paradox Through Differential Cold Exposure Status: PLAUSIBLE, supported by indirect evidence

The hypothesis asserts that the age-related incidence pattern (children > adults > elderly) is explained by differences in cold exposure, not immune competence. Supporting evidence: Monto (2002) and Heikkinen & Järvinen (2003) documented the age-related incidence pattern, which is incompatible with a simple "accumulated immunity" model — since elderly individuals with pronounced immunosenescence fall ill less frequently than young adults with fully functional immunity. Rijkers et al. (2026) emphasize the importance of accounting for behavioral and climatic factors when studying immune responses. Ishmatov (2024) described age- and sex-related differences in the nasal protective function against cold, dry, and polluted air, directly supporting the differential exposure hypothesis. *Limitations:* No prospective studies with objective cold exposure monitoring (thermal sensors, accelerometers) in different age groups with parallel incidence monitoring have been conducted.

Hypothesis 8 — Vitamin D Deficiency as a Modifying Factor Status: CONFIRMED (indirect evidence base)

The hypothesis asserts that vitamin D deficiency potentiates cold-induced immunosuppression and increases ACRS risk. Supporting evidence: Dogan et al. (2023) directly showed that acute cold stress (4°C, 2 h) reduces T-cell responses in peripheral blood, with this effect substantially modulated by vitamin D levels — individuals with deficiency had more pronounced immunosuppression. Ivanovska et al. (2025) confirmed that suppression of the HPA axis associated with low cortisol levels (or, conversely, its excess) is a key mechanism of stress-induced immunosuppression. James et al. (2023) demonstrated that physiological stressors, including cold water, activate the HPA axis and elevate cortisol levels, directly associated with reduced immune response. *Limitations:* No

specific RCTs with vitamin D supplementation in ACRS have been conducted. Available data relate primarily to viral ARTIs, not pure ACRS.

Hypothesis 9 — Microbiome Disruption in ACRS *Status:* ⚠ THEORETICALLY JUSTIFIED, no direct evidence

The hypothesis asserts that cold exposure causes measurable changes in the upper respiratory tract microbiome. Supporting evidence: Van Woudenberg et al. (2025) showed that nasal, nasopharyngeal, and bronchial epithelium demonstrate fundamentally different immune responses to different pathogens, indicating the importance of the mucosal microenvironment. Wang et al. (2025) confirmed that viral infection substantially alters nasal inflammation and microbiome balance. Backaert et al. (2024) described the role of neuronal pathways in nasal hyperreactivity, which may indirectly affect microbiome composition through changes in secretion and mucosal pH. *Limitations:* No direct studies of the effect of acute cold stress on the upper respiratory tract microbiome in humans using 16S rRNA sequencing have been conducted. This is the least studied of all ten hypotheses.

Hypothesis 10 — Neurogenic Inflammation as the Primary Mechanism *Status:* ✅ CONFIRMED at the molecular level

The hypothesis asserts that TRPA1 activation and release of substance P and CGRP are the primary and sufficient mechanism for the full ACRS symptom complex. Supporting evidence: Tekulapally et al. (2024) described in detail the dual role of TRPA1 in airway and gastrointestinal physiology, confirming that TRPA1 activation by cold (<17°C) leads to release of substance P and CGRP from sensory nerve endings. Chen et al. (2026) described neuroimmune circuits in airway pathophysiology, including neurogenic inflammation as a key mechanism of symptom formation. Bessac & Jordt (2008) showed in a classic study that the TRPA1-specific antagonist HC-030031 abolishes neuropeptide-mediated airway constriction. Chung & Mazzone (2025) confirmed that neuropathic mechanisms, including TRPA1-mediated neurogenic inflammation, are key in the pathophysiology of airway hyperreactivity. *Limitations:* Specific measurements of substance P and CGRP in nasal lavage in ACRS (as distinct from allergic rhinitis) have not been conducted. Ex vivo studies on isolated human nasal mucosa are needed.

Summary Table of Hypothesis Verification

#	Hypothesis	Status	Evidence Level
1	Nosological independence	✅ Partially confirmed	Indirect (B)
2	CBF temperature threshold	✅ Confirmed	Direct (A–B)
3	ATP metabolic depletion	⚠ Plausible	Theoretical (C)
4	TRPM8 blockade as prevention	✅ Molecularly confirmed	Preclinical (B)
5	Cold + virus synergism	✅ Confirmed	Indirect (B)
6	Thermoacclimatization through hardening	⚠ Plausible	Indirect (C)
7	Age paradox through exposure	✅ Plausible	Indirect (B)
8	Vitamin D as modifier	✅ Confirmed	Indirect (B)
9	Microbiome disruption	⚠ Theoretical	Absent (D)
10	Neurogenic inflammation (TRPA1)	✅ Molecularly confirmed	Direct (A–B)

Evidence levels: A — direct clinical; B — indirect/preclinical; C — theoretical/analogue; D — absent

CONCLUSIONS

Conclusion 1. Five pathophysiological mechanisms form a self-sufficient cascade

The most important theoretical contribution of the work of Gozhenko et al. (2025) is the demonstration that five interrelated mechanisms — TRPM8/TRPA1-mediated vasoconstriction, mucociliary dysfunction, metabolic stress, neuroendocrine immunosuppression, and epithelial barrier compromise — form a self-sufficient pathophysiological cascade capable of reproducing the full symptom complex of the "common cold" without the

participation of any viral agent. Each of these mechanisms is supported by independent scientific evidence: TRPM8/TRPA1 — by molecular studies; mucociliary dysfunction — by physiological studies; metabolic stress — by the authors' thermodynamic calculations; neuroendocrine immunosuppression — by endocrinological studies; barrier compromise — by epithelial physiology studies. The synergistic interaction between these mechanisms amplifies the pathological effect of each, explaining why even moderate cold exposure can cause pronounced clinical symptoms. This conclusion is fundamental for reconsidering the pathogenesis of the "common cold" and opens new therapeutic targets not previously considered in this context.

Conclusion 2. Thermodynamic calculations quantitatively confirm the metabolic burden

The original thermodynamic calculations presented in the review are an important methodological contribution that for the first time quantitatively substantiates metabolic stress as a mechanism of ACRS. The calculated power of cold air (0°C) conditioning — ≈ 14.2 W, constituting $\sim 18\%$ of basal metabolic rate at rest — is entirely realistic and physiologically significant. During physical exercise (minute ventilation 30–60 L/min), this proportion rises to 25–35%, and under extreme conditions (-20°C) may reach 40–50% of basal metabolism. Such costs are comparable to the energy expenditure for maintaining cardiac rhythm ($\sim 7\%$ BMR) or kidney function ($\sim 10\%$ BMR), indicating their clinical significance. Ciliated epithelial cells, which already expend a significant portion of ATP on maintaining ciliary beating (12–15 Hz), face an additional energy burden that may lead to relative ATP deficit, impaired ion pump function, and activation of stress signaling pathways (NF- κ B, MAPK). These calculations are theoretically correct but require direct experimental verification by measuring ATP levels in nasal epithelium after cold exposure.

Conclusion 3. The synergistic "ACRS as gateway" model is scientifically justified

The concept of ACRS as a "gateway" for viral infection is one of the most clinically significant conclusions of the review. Three independent mechanisms increase viral susceptibility after cold exposure: (1) impaired mucociliary clearance prolongs viral contact time with the mucosa; (2) reduced sIgA decreases viral neutralization on the mucosal surface; (3) suppressed interferon signaling reduces cellular antiviral defense. Huang et al. (2025) directly confirmed that cold airflow impairs antiviral mucosal defenses. Otter et al. (2024) showed that interferon signaling in nasal epithelium is a key determinant of antiviral defense. This synergistic model explains the clinical phenomenon of "severe cold after chilling" without the need to postulate a direct causal role of cold in viral infection. The concept of a "window of vulnerability" (2–4 hours after cold exposure) is clinically practical and can be used to develop preventive recommendations.

Conclusion 4. Resolution of the age paradox through the differential exposure model is compelling

The explanation proposed by Gozhenko et al. (2025) of the age paradox through differences in quantitative indicators of cold exposure is more parsimonious and evidence-consistent than the traditional "accumulated immunity" hypothesis. The traditional hypothesis has a fundamental contradiction: if "accumulated immunity" protects adults, why do elderly individuals — with pronounced immunosenescence and a significantly smaller antibody repertoire — fall ill less frequently than young adults? The alternative exposure model is logically consistent: children spend more time outdoors in cold weather, dress less effectively, have higher relative minute ventilation (per kg of body weight), and have less developed thermoregulatory mechanisms. Ishmatov (2024) confirmed the existence of age-related differences in the nasal protective function against cold air. Rijkers et al. (2026) emphasize the need to account for behavioral factors in analyzing climatic influences on the immune system. For final verification, a prospective cohort study with objective cold exposure monitoring (wearable thermal sensors) in three age groups is needed.

Conclusion 5. Absence of antibiotics and antivirals in pure ACRS is scientifically justified

One of the most practically significant conclusions of the review is the justification for withholding antibiotics and antiviral drugs in pure ACRS. If symptoms developed within 2 hours of cold exposure, fever and systemic symptoms are absent, and symptoms diminish upon rewarming — this is pure ACRS, in which neither antibiotics nor antiviral drugs have pathogenetic justification. Irrational antibiotic prescribing for the "common cold" is one of the main causes of antibiotic resistance — a global public health problem. The concept of ACRS provides physicians with a clear clinical algorithm for withholding antibiotics in the typical picture of cold-induced rhinitis. Instead, pathogenetically justified treatment includes: rewarming, steam inhalations ($42\text{--}45^\circ\text{C}$), saline nasal sprays, and adequate hydration. These interventions are directed at restoring normal mucosal blood flow, restoring mucociliary clearance, and normalizing mucus rheological properties.

Conclusion 6. Thermal protection of the respiratory tract is an underestimated preventive strategy

The review convincingly substantiates that active thermal protection of the upper respiratory tract is an independent and effective preventive strategy that complements (rather than replaces) antiviral measures. HME masks (heat and moisture exchangers), which warm and humidify inhaled air, have clear pathophysiological justification: they directly eliminate the ACRS trigger — exposure of the nasal mucosa to cold dry air. The estimated efficacy of HME masks (40–60% reduction in ACRS frequency) is clinically significant. Traditional scarves and masks that

warm inhaled air by 5–10°C are an accessible and cost-effective preventive measure. These recommendations are particularly important for risk groups: children, outdoor workers, athletes training outdoors, and patients with chronic respiratory diseases. Brenner et al. (1999) confirmed that prior thermal preparation modifies immune changes during cold exposure, providing indirect confirmation of the efficacy of thermal protection.

Conclusion 7. The economic potential of the ACRS concept is enormous

The global burden of the "common cold" — ~9 billion episodes per year, ~\$105 billion in direct and indirect costs — is one of the largest in all of medicine. If even 20–30% of these cases represent pure ACRS, which requires no pharmacological treatment and can be effectively prevented by thermal protection, the potential savings amount to \$20–30 billion annually. Fendrick et al. (2003) estimated the total burden of non-viral respiratory diseases at over \$40 billion annually in the United States alone. Implementation of the ACRS concept in clinical practice will allow: reduction of irrational antibiotic prescribing (savings of \$1–2 billion/year in the US); reduction of unnecessary physician visits; reduction of unnecessary laboratory tests; improvement of work productivity through effective prevention. Preventive interventions (HME masks costing \$5–15) have an extremely favorable cost-effectiveness profile and can pay for themselves within one winter season.

Conclusion 8. The research agenda is clearly structured and realistic

The formulated 10 hypotheses and 10 research problems form a logically consistent and methodologically realistic research agenda. The hypotheses range from those requiring relatively simple laboratory studies (Hypothesis 3 — ATP measurement in nasal epithelium; Hypothesis 4 — laser Doppler flowmetry) to those requiring complex clinical studies (Hypothesis 10 — controlled viral inoculation). Priority areas are: (1) prospective cohort studies with virological control to establish the real proportion of ACRS in the structure of ARTIs; (2) molecular studies of the role of TRPM8/TRPA1 as therapeutic targets; (3) RCTs of preventive interventions (HME masks) in risk groups. Methodologically critical is the use of objective cold exposure monitoring (wearable thermal sensors, intranasal thermometers) and comprehensive virological testing (multiplex PCR panels for 15–20 viruses) in all studies. International scientific collaboration is a necessary condition for conducting sufficiently powered studies.

Conclusion 9. The paradigmatic shift is scientifically justified but requires clinical verification

The paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model of the "common cold" proposed by Gozhenko et al. (2025) is scientifically justified and supported by convergent evidence from physiology, immunology, neuroscience, and thermodynamics. However, for full acceptance of this paradigm by the scientific community, direct clinical verification of key hypotheses is necessary. In particular, it is critically important to conduct a large prospective study that simultaneously: (a) objectively measures cold exposure; (b) conducts comprehensive virological testing; (c) records a detailed temporal symptom history; (d) assesses response to rewarming. Such data will allow establishing the real proportion of pure ACRS in the structure of acute respiratory diseases and provide empirical confirmation (or refutation) of the concept. It is important to emphasize that this paradigm does not deny the role of viruses, but expands the understanding of pathogenesis by adding a thermoregulatory dimension.

Conclusion 10. The public and regulatory significance of the ACRS concept extends beyond academic medicine

The concept of ACRS has far-reaching implications that extend beyond clinical medicine. First, inclusion of ACRS in ICD-11 as a separate nosological entity will allow systematic collection of epidemiological data, development of standardized protocols, and conduct of comparative studies. Second, the concept of ACRS has important implications for occupational medicine: workers regularly exposed to cold (construction workers, fishermen, military personnel) should be considered a high-risk group, and appropriate protective measures should be included in regulatory requirements. Third, in the context of global climate change (Rijkers et al., 2026), understanding the role of cold stress in morbidity acquires new significance: changes in seasonal temperature patterns may substantially affect the epidemiology of ACRS. Fourth, the concept of ACRS is important for pediatric practice: parents and educators should understand that adequate thermal protection of a child is not an "old wives' tale" but a scientifically justified preventive strategy. Finally, this concept opens a new direction for pharmacological research — the development of TRPM8/TRPA1 antagonists as specific agents for ACRS prevention — which may become a significant commercial and medical achievement.

REFERENCES (APA 7)

- Allan, G. M., & Arroll, B. (2014). Prevention and treatment of the common cold: Making sense of the evidence. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *186*(3), 190–199. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121442>
- Balakin, E., Yurku, K., Ivanov, M., Izotov, A., & Nakhod, V. (2025). Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of neuroendocrine, cytokine, and cellular processes. *Biology*, *14*(1), 76. <https://doi.org/10.3390/biology14010076>

- Bramley, T. J., Lerner, D., & Sames, M. (2002). Productivity losses related to the common cold. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44(9), 822–829. <https://doi.org/10.1097/00043764-200209000-00004>
- Brenner, I. K. M., Castellani, J. W., Gabaree, C., Young, A. J., Zamecnik, J., Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1999). Immune changes in humans during cold exposure: Effects of prior heating and exercise. *Journal of Applied Physiology*, 87(2), 699–710. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.2.699>
- Chen, Q., Jia, N., Liu, J., Xu, C., Shen, Z., & Shi, S. (2026). Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: Decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting. *Annals of Medicine*, 58(1), 2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>
- Dogan, M., Sevgili, A. M., & Kozanoglu, I. (2023). Effect of acute or subchronic stress on T cell response in peripheral blood: Regulatory role of vitamin D. *Indian Journal of Experimental Biology*, 61(3), 108–115.
- Douglas, R. G., Jr., Lindgren, K. M., & Couch, R. B. (1968). Exposure to cold environment and rhinovirus common cold: Failure to demonstrate effect. *New England Journal of Medicine*, 279(14), 742–747.
- Eccles, R. (2002). An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Oto-Laryngologica*, 122(2), 183–191. <https://doi.org/10.1080/00016480252814207>
- Fendrick, A. M., Monto, A. S., Nightengale, B., & Sarnes, M. (2003). The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Archives of Internal Medicine*, 163(4), 487–494. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>
- Gozhenko, A., Zukow, W., Gozhenko, O., & Vitiukov, O. (2025). Pathophysiological role of thermoregulatory reactions in the development of common cold diseases: Paradigmatic shift from pathogen-centric to host-response model: A critical review. *Pedagogy and Psychology of Sport*, 24, 64946. <https://doi.org/10.12775/PPS.2025.24.64946>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: Secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*, 5(3), 101–117. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)
- Heikkinen, T., & Järvinen, A. (2003). The common cold. *The Lancet*, 361(9351), 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)
- James, K. A., Stromin, J. I., Steenkamp, N., & Combrinck, M. I. (2023). Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1085950. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085950>
- Johnston, S. L., Pattemore, P. K., Sanderson, G., Smith, S., Lampe, F., Josephs, L., Symington, P., O'Toole, S., Myint, S. H., Tyrrell, D. A. J., & Holgate, S. T. (1993). Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*, 310(6989), 1225–1229. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6989.1225>
- LaVoy, E. C. P., McFarlin, B. K., & Simpson, R. J. (2011). Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness & Environmental Medicine*, 22(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2011.08.005>
- Li, Y., Wu, J., Xu, Y., Dong, J., Xing, B., & Wang, Y. (2025). Cold exposure and the cardiovascular system: From physiological adaptation to pathological risk. *Frontiers in Physiology*, 16, 1740919. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1740919>
- Monto, A. S. (2002). Epidemiology of viral respiratory infections. *The American Journal of Medicine*, 112(6, Suppl. 1), 4S–12S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01058-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01058-0)
- Opdal, S. H., Stray-Pedersen, A., & Eidahl, J. M. L. (2025). The vicious spiral in sudden infant death syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1487000. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1487000>
- Pelon, W., Mogabgab, W. J., Phillips, I. A., & Pierce, W. E. (1957). A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illnesses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 94(2), 262–267.
- Pierre, K., & Schlesinger, N. (2016). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in modulating seasonal changes in immunity. *Physiological Genomics*, 48(12), 867–875. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2016>
- Price, W. H. (1956). The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 42(12), 892–896. <https://doi.org/10.1073/pnas.42.12.892>

- Rijkers, G. T., Timraliyeva, Z., & Mackie, E. (2026). Climate change and the immune system. *Expert Review of Clinical Immunology*, 22(3), 2625969. <https://doi.org/10.1080/17446666X.2026.2625969>
- 321, 104–112.
- Tufail, A., Jiang, Y., & Cui, X. (2025). A review on the mucus dynamics in the human respiratory airway. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 24(1), 107-123.
- Vašek, D. (2025). *The effect of thermogenic stimuli on the immune system* [Doctoral dissertation, Charles University]. Charles University Institutional Repository. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/197821>

Гострий холодовий респіраторний синдром: наративний огляд патофізіологічних механізмів за межами вірусної етіології

Acute Cold Respiratory Syndrome: A Narrative Review of Pathophysiological Mechanisms Beyond Viral Etiology

Анатолій І. Гоженко^{1*}, Валерій Жуков^{2*}, Віктор С. Бірюков³, Олександр С. Вітюков¹
Anatoliy I. Gozhenko^{1*}, Walery Zukow^{2*}, Viktor S. Biryukov³, Oleksandr S. Vitiukov¹

¹Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України, Одеса, Україна (*Ukrainian Research Institute for Transport Medicine, Odesa, Ukraine*)

²Кафедра наук про фізичну культуру, факультет наук про Землю та просторового управління, Університет Миколая Коперника, Торунь, Польща (*Department of Physical Culture Sciences, Faculty of Earth Sciences and Spatial Management, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland*)

³Кафедра педіатрії, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна (*Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*)

*Член редакційної колегії журналу

Автори для листування / Corresponding authors:

A.I. Gozhenko / A.I. Gozhenko, prof.gozhenko@gmail.com

0000-0001-7413-4173

В. Жуков / W. Zukow, zukow@umk.pl

0000-0002-7675-6117

В.С. Бірюков / V.S. Biryukov, dr.viktor.biryukov@gmail.com

0009-0002-4113-0138

О.С. Вітюков / O.S. Vitiukov, kooocher87@gmail.com

0009-0006-3297-3861

РЕЗЮМЕ

Актуальність

Гострі респіраторні захворювання, що колективно позначаються терміном «застида», є одними з найпоширеніших патологій у світі: вони вражають мільярди людей щорічно та спричиняють колосальний соціально-економічний тягар, що перевищує 40 мільярдів доларів на рік лише у США. Попри їх повсюдність, етіопатогенез цих захворювань залишається недостатньо вивченим і науково дискусійним. Сучасна медицина пояснює всі прості простудні епізоди виключно вірусними інфекціями — переважно риновірусами (30–50%), коронавірусами (10–15%) та іншими респіраторними вірусами. Однак ця моноказуальна вірусна парадигма не пояснює низки добре задокументованих клінічних та епідеміологічних невідповідностей: розвиток симптомів протягом хвилин після холодового впливу (задовго до будь-якого можливого інкубаційного періоду), оборотність симптомів після зігрівання, відсутність лихоманки у значній частині випадків та парадоксальна вікова закономірність захворюваності, за якої літні люди — попри прогресивну імуносенесценцію — хворіють рідше, ніж діти та молоді дорослі. Ці невірні суперечності потребують фундаментального переосмислення патогенезу холодо-асоційованих респіраторних захворювань.

Мета

Цей наративний огляд критично аналізує роль холодового впливу та холодового стресу в патогенезі гострих захворювань верхніх дихальних шляхів і пропонує нову концептуальну модель — **Гострий холодовий респіраторний синдром (ГХРС)** — як самостійну нозологічну одиницю з чітко визначеними патофізіологічними механізмами, специфічними діагностичними критеріями та конкретними клінічними імплікаціями. Огляд також обґрунтовує парадигматичний зсув від патоген-центричної до хост-відповідної моделі «застиди», запропонований Gozhenko et al. (2025).

Методи

Проведено комплексний наративний огляд літератури в базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar, що охоплює публікації за 1946–2025 рр. англійською, українською та польською мовами. Ключові слова для пошуку включали: *cold stress, thermoregulation, upper respiratory tract, mucosal immunity, vasoconstriction, common cold pathophysiology, mucociliary clearance, cold air inhalation, HPA axis immune suppression, TRPM8, TRPA1, nasal mucosa cold*. Інструменти штучного інтелекту (великі мовні моделі) використовувались виключно для допоміжних завдань — первинного сортування літератури, граматичної перевірки тексту та форматування бібліографічних посилань; увесь науковий зміст, аналіз і висновки є виключно результатом інтелектуальної праці авторів. У рукописі представлено оригінальні термодинамічні розрахунки метаболічних енергетичних витрат при диханні холодним повітрям.

Результати

Конвергентні дані з фізіології, імунології, нейронауки та термодинаміки розкривають п'ять взаємопов'язаних патофізіологічних механізмів ГХРС:

Судинна дисфункція: Вдихання холодного повітря активує термосенсорні рецептори слизової оболонки носа — TRPM8 (поріг < 25–28°C) та TRPA1 (поріг < 17°C) — ініціюючи швидко симпатично-опосередковану вазоконстрикцію протягом секунд–хвилин. Наступна реактивна вазодилатація супроводжується ішемією–реперфузією, підвищенням проникності капілярів та вивільненням гістаміну, брадикініну, простагландинів (PGE₂, PGD₂), лейкотрієнів (LTC₄, LTD₄) і субстанції P — що формує клінічну триаду ринореї, закладеності носа та чхання незалежно від будь-якого вірусного агента.

Мукоциліарна дисфункція: Холодне повітря знижує температуру слизової оболонки носа до 15–20°C, зменшуючи частоту биття війок (ЧБВ) приблизно вдвічі — з 12–15 Гц до 6–8 Гц при 20°C, з практично повним припиненням руху нижче 10°C. Одночасно дегідратація вдихуваного холодного повітря підвищує в'язкість слизу та знижує його еластичність, порушуючи мукоциліарний

транспорт. Час мукоциліарного кліренсу зростає з нормальних 10–20 хвилин до понад 60 хвилин, що суттєво компрометує елімінацію патогенів та цілісність епітеліального бар'єру.

Метаболічний та термодинамічний стрес: Оригінальні термодинамічні розрахунки демонструють, що кондиціонування холодного повітря (0°C) до умов трахеобронхіального дерева (37°C, 100% відносна вологість) вимагає приблизно **14,2 Вт** — що еквівалентно ~18% базального метаболізму у стані спокою. При фізичному навантаженні (хвилинний об'єм 30–60 л/хв) ця частка зростає до 25–35%, а при екстремальному морозі (–20°C) може досягати 40–50% базального метаболізму. Таке суттєве енергетичне навантаження спричиняє локальне виснаження АТФ у клітинах миготливого епітелію, порушує функцію іонних насосів (Na⁺/K⁺-АТФаза), знижує синтез захисних білків (муцинів, дефензинів, лізоциму) та активує прозапальні сигнальні шляхи (NF-κB, MAPK).

Нейроендокринна імуносупресія: Холодовий стрес активує вісь гіпоталамус–гіпофіз–наднирники (ГГН), підвищуючи рівні кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу. Одночасна симпатична активація вивільняє норадреналін та адреналін, чинячи двофазний імуномодулюючий ефект: транзиторну стимуляцію з наступним тривалим пригніченням слизового імунітету. Продукція секреторного IgA (sIgA) знижується через пряме пригнічення функції плазматичних клітин, зменшення кровотоку в слизовій оболонці та ГГН-опосередковану імуносупресію — що сукупно підвищує сприйнятливість до вторинної вірусної інфекції.

Вирішення вікового парадоксу: Контрінтуїтивна вікова закономірність захворюваності (діти > дорослі > літні) пояснюється не відмінностями в імунній компетентності, а кількісними відмінностями в холодному впливі: діти проводять більше часу на вулиці в холодну погоду, менш ефективно одягаються, мають вищий відносний хвилинний об'єм дихання на кілограм маси тіла та менш розвинені терморегуляторні механізми. Ця хост-відповідна модель, запропонована Gozhenko et al. (2025), є більш переконливою та узгодженою з наявними доказами, ніж традиційна гіпотеза «накопиченого імунітету».

Також охарактеризовано синергетичну взаємодію між ГХРС та вірусною інфекцією: холодо-індукована мукоциліарна дисфункція подовжує час контакту вірусів зі слизовою оболонкою, компрометація епітеліального бар'єру полегшує вірусну інвазію, а нейроендокринна імуносупресія знижує інтерферон-опосередкований протівірусний захист — що сукупно створює умови, які максимально сприяють вірусній реплікації та розвитку симптоматичного захворювання.

Сформульовано десять оригінальних **дослідницьких проблем** та десять верифікованих **дослідницьких гіпотез**, зокрема: гіпотезу TRPM8-опосередкованої вазоконстрикції (фармакологічна блокада як профілактика), гіпотезу метаболічного виснаження (дефіцит АТФ як вимірюваний біомаркер ГХРС), гіпотезу термоадаптації (систематичне загартовування як науково обгрунтована профілактична стратегія), гіпотезу мікробіомної дисрупції та гіпотезу нейрогенного запалення (субстанція Р та CGRP як первинні медіатори симптомоутворення).

Висновки

«Застуда» є не суто інфекційним захворюванням, а складним синдромом, у якому холодний стрес відіграє самостійну та фундаментальну патогенетичну роль. Термін **Гострий холодний респіраторний синдром (ГХРС)** точніше відображає багатофакторну етіологію гострих захворювань верхніх дихальних шляхів, що охоплює термічний стрес, судинну дисфункцію, метаболічне навантаження та імунну модуляцію — з або без супутньої вірусної інфекції. Парадигматичний зсув від патоген-центричної до хост-відповідної моделі, запропонований Gozhenko et al. (2025), є науково обгрунтованим і підтримується конвергентними доказами з різних галузей біомедицини.

ГХРС та вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів є не взаємовиключними, а синергетичними процесами: ГХРС виступає «воротами», що підвищують вірусну сприйнятливість, тоді як вірусна інфекція потенціює холодо-ініційовану запальну відповідь. Визнання ГХРС самостійною нозологічною одиницею має суттєві практичні імплікації: визнання профілактики (активний захист від холоду як самостійна стратегія), діагностику (диференціація ГХРС від вірусної застуди за запропонованими великими та малими критеріями) та лікування (згрівання і відновлення мукоциліарної функції без протівірусних препаратів при чистому ГХРС) — з потенціалом суттєво знизити глобальний соціально-економічний тягар одного з найпоширеніших захворювань людства.

Ключові слова: гострий холодний респіраторний синдром, ГХРС, холодний вплив, холодний стрес, терморегуляція, верхні дихальні шляхи, вазоконстрикція, мукоциліарний кліренс, слизовий імунітет, TRPM8, TRPA1, вісь ГГН, термодинаміка, хост-відповідна модель, застуда, нарративний огляд

Abstract

Background

Acute respiratory illnesses, collectively referred to as the "common cold," represent one of the most prevalent conditions worldwide, affecting billions of individuals annually and imposing an enormous socioeconomic burden estimated at over \$40 billion per year in the United States alone. Despite their ubiquity, the etiopathogenesis of these conditions remains insufficiently understood and scientifically contested. Contemporary medicine attributes all common cold episodes exclusively to viral infections — predominantly rhinoviruses (30–50%), coronaviruses (10–15%), and other respiratory viruses. However, this monocausal viral paradigm fails to explain several well-documented clinical and epidemiological inconsistencies: the onset of symptoms within minutes of cold exposure (far preceding any possible viral incubation period), the reversibility of symptoms upon rewarming, the absence of fever in a substantial proportion of cases, and the paradoxical age-related pattern of incidence in which elderly individuals — despite progressive immunosenescence — suffer fewer episodes than children or young adults. These unresolved contradictions call for a fundamental reassessment of the pathogenesis of cold-associated respiratory disease.

Objective

This narrative review critically examines the role of cold exposure and cold stress in the pathogenesis of acute upper respiratory tract disorders and proposes a novel conceptual framework — **Acute Cold Respiratory Syndrome (ACRS)** — as an independent nosological entity with clearly defined pathophysiological mechanisms, distinct diagnostic criteria, and specific clinical implications. The review further presents a paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model of the common cold, as proposed by Gozhenko et al. (2025).

Methods

A comprehensive narrative literature review was conducted across PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, covering publications from 1946 to 2025 in English, Ukrainian, and Polish. Search terms included: *cold stress*, *thermoregulation*, *upper respiratory tract*, *mucosal immunity*, *vasoconstriction*, *common cold pathophysiology*, *mucociliary clearance*, *cold air inhalation*, *HPA axis immune suppression*, *TRPM8*, *TRPA1*, and *nasal mucosa cold*. Artificial intelligence tools (large language models) were used exclusively for auxiliary tasks — initial literature sorting, grammatical proofreading, and reference formatting — with all scientific content, analyses, and conclusions being the sole intellectual product of the authors. Original thermodynamic calculations of metabolic energy expenditure during cold air breathing were performed and are presented in full within the manuscript.

Results

Convergent evidence from physiology, immunology, neuroscience, and thermodynamics reveals five interconnected pathophysiological mechanisms underlying ACRS:

Vascular dysfunction: Inhalation of cold air activates TRPM8 (threshold < 25–28°C) and TRPA1 (threshold < 17°C) thermosensory receptors in the nasal mucosa, triggering rapid sympathetically mediated vasoconstriction within seconds to minutes. This is followed by reactive vasodilation with ischemia–reperfusion injury, increased capillary permeability, release of histamine, bradykinin, prostaglandins (PGE₂, PGD₂), leukotrienes (LTC₄, LTD₄), and substance P — collectively producing the clinical triad of rhinorrhea, nasal congestion, and sneezing independently of any viral agent.

Mucociliary dysfunction: Cold air reduces nasal mucosal temperature to 15–20°C, decreasing ciliary beat frequency (CBF) by approximately 50% (from 12–15 Hz to 6–8 Hz at 20°C, with near-complete arrest below 10°C). Simultaneously, dehydration of inhaled cold air increases mucus viscosity and reduces elasticity, impairing mucociliary transport. Mucociliary clearance time increases from a normal 10–20 minutes to over 60 minutes, significantly compromising pathogen elimination and epithelial barrier integrity.

Metabolic and thermodynamic stress: Original thermodynamic calculations demonstrate that conditioning cold air (0°C) to tracheobronchial conditions (37°C, 100% relative humidity) requires approximately **14.2 W** — equivalent to ~18% of basal metabolic rate at rest. During physical exertion (minute ventilation 30–60 L/min) this proportion rises to 25–35%, and under extreme cold (–20°C) may reach 40–50% of basal metabolism. This substantial energetic burden induces local ATP depletion in ciliated epithelial cells, impairs ion pump function (Na⁺/K⁺-ATPase), reduces synthesis of protective proteins (mucins, defensins, lysozyme), and activates pro-inflammatory signaling pathways (NF-κB, MAPK).

Neuroendocrine immunosuppression: Cold stress activates the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, elevating corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and cortisol. Concurrently, sympathetic activation releases noradrenaline and adrenaline, producing a biphasic immunomodulatory effect: transient stimulation followed by sustained suppression of mucosal immunity. Secretory IgA (sIgA) production is reduced through direct suppression of plasma cell function, decreased mucosal blood flow, and HPA-mediated immunosuppression — collectively increasing susceptibility to secondary viral infection.

Resolution of the age paradox: The counterintuitive age-related incidence pattern (children > adults > elderly) is explained not by differences in immune competence but by quantitative differences in cold exposure: children spend more time outdoors in cold weather, dress less adequately, have a higher relative minute ventilation per kilogram of body weight, and possess less developed thermoregulatory mechanisms. This host-response model, proposed by Gozhenko et al. (2025), provides a more parsimonious and evidence-consistent explanation than the traditional "accumulated immunity" hypothesis.

The synergistic interaction between ACRS and viral infection is also characterized: cold-induced mucociliary dysfunction prolongs viral contact time with the mucosa, epithelial barrier compromise facilitates viral invasion, and neuroendocrine immunosuppression reduces interferon-based antiviral defense — collectively creating conditions that maximally favor viral replication and symptomatic disease.

Ten original **research problems** and ten testable **research hypotheses** are formulated, including: the TRPM8-mediated vasoconstriction hypothesis (pharmacological blockade as prevention), the metabolic depletion hypothesis (ATP deficit as a measurable biomarker of ACRS), the thermoacclimatization hypothesis (systematic cold hardening as an evidence-based preventive strategy), the microbiome disruption hypothesis, and the neurogenic inflammation hypothesis (substance P and CGRP as primary mediators of symptom onset).

Conclusions

The "common cold" is not a purely infectious disease but a complex syndrome in which cold stress plays an independent and fundamental pathogenetic role. The term **Acute Cold Respiratory Syndrome (ACRS)** more accurately reflects the multifactorial etiology of acute upper respiratory tract disorders, encompassing thermal stress, vascular dysfunction, metabolic burden, and immune modulation — with or without concomitant viral infection. The paradigmatic shift from a pathogen-centric to a host-response model, as proposed by Gozhenko et al. (2025), is scientifically justified and supported by convergent evidence from multiple biomedical disciplines.

ACRS and viral upper respiratory tract infection are not mutually exclusive but synergistic processes: ACRS acts as a "gateway" that enhances viral susceptibility, while viral infection potentiates the cold-initiated inflammatory response. Recognition of ACRS as an independent nosological entity has significant practical implications: it reframes prevention (active cold protection as a standalone strategy), diagnosis (differentiation of ACRS from viral cold using proposed major and minor criteria), and treatment (warming and mucociliary restoration without antiviral agents in pure ACRS), with the potential to substantially reduce the global socioeconomic burden of one of humanity's most common diseases.

Keywords: acute cold respiratory syndrome, ACRS, cold exposure, cold stress, thermoregulation, upper respiratory tract, vasoconstriction, mucociliary clearance, mucosal immunity, TRPM8, TRPA1, HPA axis, thermodynamics, host-response model, common cold, narrative review

ВСТУП

Глобальний тягар холодо-асоційованих респіраторних захворювань

Гострі респіраторні захворювання, що колективно позначаються терміном «застида», становлять найпоширенішу інфекційну патологію в людських популяціях, вражаючи мільярди осіб щорічно та створюючи значне соціально-економічне навантаження (Allan & Agroll, 2014). Епідеміологічні дані виявляють різочі вікові закономірності: діти переживають 6–8 простудних епізодів на рік, дорослі працездатного віку — 2–4 епізоди щорічно, тоді як літні люди страждають менш ніж від 1 епізоду на рік (Monto, 2002; Neikkinen & Järvinen, 2003).

У розвинених країнах сукупні економічні втрати перевищують мільярди доларів щорічно через невихід на роботу, зниження трудової продуктивності та витрати на охорону здоров'я. Bramley et al. (2002) підрахували, що застида призводить до 75–100 мільйонів візитів до лікаря щорічно лише у США, а прями та непрямі витрати перевищують 40 мільярдів доларів на рік. Fendrick et al. (2003) оцінили загальний тягар невірусних респіраторних захворювань у понад 40 млрд доларів щорічно лише в США, що робить цю патологію однією з найбільш економічно значущих у медицині.

Попри таку поширеність і значущість, патофізіологія «застиди» залишається предметом дискусій. Домінуюча вірусна парадигма, що сформувалась у другій половині XX століття, пояснює всі прояви застиди виключно через призму вірусної інфекції. Проте ця концепція залишає без відповіді низку фундаментальних клінічних і епідеміологічних питань. Нещодавно Gozhenko et al. (2025) запропонували парадигматичний зсув від патоген-центричної до хост-відповідної моделі, акцентуючи увагу на терморегуляторних реакціях як ключових детермінантах розвитку захворювання.

Вірусна парадигма та її обмеження

Сучасна медична доктрина розглядає «застиду» як синонім гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Відповідно до цієї концепції, більше 200 різних вірусів — риновіруси (30–50% випадків), коронавіруси (10–15%), вірус грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус та інші — є єдиними причинними агентами захворювання (Eccles, 2002). Ця парадигма підкріплена значним масивом вірусологічних досліджень і стала основою для розробки противірусних препаратів та вакцин.

Проте вірусна парадигма має суттєві обмеження. По-перше, вірусологічне тестування виявляє збудника лише у 50–70% клінічних випадків «застиди» (Johnston et al., 1993), залишаючи значну частку захворювань без встановленої інфекційної причини. По-друге, ця парадигма не пояснює, чому симптоми нерідко розвиваються протягом хвилин після холодового впливу — задовго до будь-якого можливого інкубаційного періоду. По-третє, вона не дає відповіді на питання про механізм сезонності: чому захворюваність різко зростає взимку, якщо віруси циркулюють цілий рік? Gozhenko et al. (2025) систематично проаналізували ці невідповідності та запропонували альтернативну модель, що ґрунтується на реакціях організму-господаря.

Клінічні невідповідності, що ставлять під сумнів моноказуальну модель

Ряд добре задокументованих клінічних спостережень суперечить виключно вірусній концепції «застиди». **Перше** — часова невідповідність: симптоми риніту, закладеності носа та першіння в горлі часто виникають протягом 15–30 хвилин після виходу на холод, тоді як мінімальний інкубаційний період риновірусу становить 12–24 години (Eccles, 2002). **Друге** — оборотність симптомів: у значній частині пацієнтів симптоми зменшуються або повністю зникають після повернення в тепле приміщення та зігрівання. **Третє** — відсутність лихоманки: при «чистому» ГХРС температура тіла залишається нормальною або субфебрильною. **Четверте** — віковий парадокс: літні люди з менш ефективним імунітетом хворіють рідше за молодих дорослих. Gozhenko et al. (2025) запропонували пояснення цього парадоксу через відмінності в характері холодового впливу та термоадаптаційних можливостях різних вікових груп.

Мета та завдання огляду

Метою цього нарративного огляду є: (1) критично проаналізувати наявні докази щодо ролі холодового стресу в патогенезі гострих респіраторних захворювань; (2) систематизувати патофізіологічні механізми холодо-індукованого ураження дихальних шляхів; (3) запропонувати концептуальну модель ГХРС як самостійної нозологічної одиниці; (4) окреслити клінічні, профілактичні та терапевтичні імплікації цієї концепції у світлі парадигматичного зсуву, запропонованого Gozhenko et al. (2025); (5) сформулювати дослідницький порядок денний для верифікації запропонованих гіпотез.

ПРОБЛЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Концепція ГХРС як самостійної нозологічної одиниці породжує низку фундаментальних наукових проблем, що потребують систематичного вирішення. Нижче сформульовано десять ключових дослідницьких проблем, що визначають порядок денний майбутніх досліджень у цій галузі.

Проблема 1. Нозологічна невизначеність ГХРС. Незважаючи на накопичені патофізіологічні докази, ГХРС досі не визнаний самостійною нозологічною одиницею в жодній із міжнародних класифікацій хвороб (МКХ-10, МКХ-11, DSM-5). Відсутність офіційного нозологічного статусу унеможливує систематичний облік захворюваності, проведення порівняльних епідеміологічних досліджень та розробку стандартизованих протоколів лікування. Проблема полягає у визначенні валідних, відтворюваних та клінічно значущих діагностичних критеріїв, що дозволять чітко відмежувати ГХРС від вірусної застиди та алергічного риніту в умовах рутинної клінічної практики (Gozhenko et al., 2025).

Проблема 2. Кількісна оцінка внеску холодового стресу у структуру гострих респіраторних захворювань. Реальна частка ГХРС у загальній структурі гострих респіраторних захворювань залишається невідомою. Оскільки більшість клінічних досліджень не проводять вірусологічного тестування або не збирають детального анамнезу щодо холодового впливу, неможливо встановити, яка частка випадків «застиди» є чистим ГХРС, яка — чистою вірусною інфекцією, а яка — змішаною формою. Вирішення цієї проблеми вимагає великомасштабних популяційних досліджень із обов'язковим паралельним вірусологічним тестуванням та стандартизованою оцінкою холодового впливу (Johnston et al., 1993).

Проблема 3. Порогові значення холодового впливу для ініціації ГХРС. Невідомі кількісні порогові значення температури, тривалості та інтенсивності холодового впливу, що є достатніми для ініціації патологічного каскаду ГХРС. Чи достатньо 5 хвилин при -5°C ? Чи потрібна тривалість 30 хвилин при $+5^{\circ}\text{C}$? Відповіді на ці питання мають принципове значення для розробки науково обґрунтованих профілактичних рекомендацій та нормативів охорони праці. Brenner et al. (1999) показали, що імунні зміни при холодовому впливі залежать від його інтенсивності та тривалості, однак кількісні порогові значення для верхніх дихальних шляхів залишаються невстановленими.

Проблема 4. Індивідуальна варіабельність чутливості до холодового стресу. Клінічний досвід свідчить про значну міжіндивідуальну варіабельність у реакції на холододовий вплив: одні люди розвивають виражені симптоми ГХРС після мінімального переохолодження, тоді як інші залишаються безсимптомними навіть при тривалому перебуванні на морозі. Генетичні, гормональні, метаболічні та поведінкові детермінанти цієї варіабельності залишаються практично невивченими. Зокрема, роль поліморфізмів генів TRPM8 та TRPA1 у визначенні індивідуальної чутливості до холоду є перспективним, але недослідженим напрямом (Vašek, 2025).

Проблема 5. Механізми термоадаптації верхніх дихальних шляхів. Добре відомо, що регулярне загартовування знижує захворюваність на «застиду». Однак молекулярні та клітинні механізми термоадаптації верхніх дихальних шляхів залишаються нез'ясованими. Чи відбувається адаптація на рівні термосенсорних рецепторів (зниження чутливості TRPM8/TRPA1)? Чи на рівні судинної реактивності (зменшення амплітуди вазоконстрикції)? Чи на рівні мукоциліарного апарату (підвищення стійкості ЧБВ до зниження температури)? Відповіді на ці питання дозволять розробити науково обґрунтовані програми загартовування з оптимальними параметрами температури, тривалості та частоти процедур.

Проблема 6. Взаємодія ГХРС та вірусної інфекції на молекулярному рівні. Хоча синергетична модель взаємодії ГХРС та вірусної інфекції є патофізіологічно обґрунтованою, молекулярні механізми цієї взаємодії залишаються невивченими. Зокрема, невідомо: чи підвищує холодо-індукована вазоконстрикція експресію вірусних рецепторів (ICAM-1 для риновірусів, ACE2 для коронавірусів) на поверхні епітеліальних клітин? Чи знижує метаболічний стрес продукцію інтерферонів першого типу — ключових противірусних цитокінів? Відповіді на ці питання мають принципове значення для розуміння механізмів сезонних спалахів респіраторних вірусних інфекцій (Chen et al., 2026).

Проблема 7. Роль мікробіому верхніх дихальних шляхів у патогенезі ГХРС. Мікробіом верхніх дихальних шляхів є важливим компонентом місцевого імунного захисту. Холодовий стрес може змінювати склад та функціональну активність мікробіому через зміни температури, вологості та рН слизової оболонки. Проте зв'язок між холодо-індукованими змінами мікробіому та розвитком ГХРС або підвищеною сприйнятливістю до вірусних інфекцій практично не вивчений. Це є перспективним напрямом досліджень, що може розкрити нові механізми патогенезу та профілактики ГХРС.

Проблема 8. Вплив кліматичних змін на епідеміологію ГХРС. Глобальне потепління змінює характер сезонних температурних коливань, що може суттєво впливати на епідеміологію ГХРС. З одного боку, підвищення середньорічних температур може знижувати частоту ГХРС у помірних кліматичних зонах. З іншого боку, збільшення частоти екстремальних погодних явищ (різкі похолодання, хвилі холоду) може підвищувати ризик важких форм ГХРС. Rijkers et al. (2026) вказують на необхідність вивчення впливу кліматичних змін на імунну систему, включаючи холодо-асоційовані респіраторні захворювання. Ця проблема набуває особливої актуальності в контексті глобальних кліматичних змін.

Проблема 9. Педіатричні та геріатричні аспекти ГХРС. Вікова закономірність захворюваності на ГХРС (діти > дорослі > літні) потребує детального вивчення з урахуванням вікових особливостей терморегуляції, анатомії верхніх дихальних шляхів, нейроендокринної регуляції та поведінкових факторів. Зокрема, невідомо: чи є новонароджені та немовлята особливо вразливими до ГХРС через незрілість терморегуляторних механізмів? Чи пов'язаний синдром раптової смерті немовлят із холодо-індукованою дисфункцією верхніх дихальних шляхів? Opdal et al. (2025) вказують на можливий зв'язок між терморегуляторними порушеннями та синдромом раптової смерті немовлят, що потребує подальшого вивчення.

Проблема 10. Фармакологічні мішені для профілактики та лікування ГХРС. Незважаючи на чітко визначені патофізіологічні механізми ГХРС, специфічних фармакологічних засобів для його профілактики та лікування не існує. Потенційними терапевтичними мішенями є: антагоністи TRPM8/TRPA1 (для блокування ініціації вазоконстрикції), місцеві вазодилататори (для корекції ішемії слизової), муколітики нового покоління (для відновлення мукоциліарного кліренсу), адаптогени та імунomodulators (для корекції нейроендокринної імуносупресії). Розробка та клінічна оцінка цих засобів є актуальною науково-практичною проблемою, що потребує міждисциплінарного підходу (Gozhenko et al., 2025).

ГІПОТЕЗИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі аналізу патофізіологічних механізмів ГХРС та сформульованих дослідницьких проблем пропонуються такі робочі гіпотези, що підлягають емпіричній верифікації:

Гіпотеза 1. Гіпотеза нозологічної самостійності ГХРС. *Формулювання:* ГХРС є самостійною нозологічною одиницею, що відповідає критеріям окремого захворювання: має специфічну етіологію (холодовий стрес), чітко визначені патофізіологічні механізми, характерну клінічну картину та передбачуваний перебіг — незалежно від наявності або відсутності вірусного агента. *Верифікація:* Проспективне когортне дослідження з паралельним вірусологічним тестуванням та стандартизованою оцінкою холодового впливу. Гіпотеза підтверджується, якщо $\geq 20\%$ випадків «застуди» відповідають критеріям ГХРС при негативному вірусологічному тестуванні. *Обґрунтування:* Gozhenko et al. (2025) показали, що патофізіологічні механізми ГХРС є достатніми для розвитку клінічних симптомів без участі вірусного агента. Johnston et al. (1993) встановили, що у 30–50% випадків клінічної «застуди» вірусний агент не виявляється.

Гіпотеза 2. Гіпотеза температурного порогу. *Формулювання:* Існує критичний температурний поріг (приблизно $+10^{\circ}\text{C}$ для температури слизової оболонки носа), нижче якого мукоциліарний кліренс знижується більш ніж на 50% від базального рівня, що є достатнім для клінічно значущого порушення захисних функцій верхніх дихальних шляхів. *Верифікація:* Лабораторне дослідження з вимірюванням ЧБВ та мукоциліарного транспорту при різних температурах слизової оболонки носа (від 37°C до 5°C) у здорових добровольців методом сахаринового тесту та відеомікроскопії. *Обґрунтування:* Tufail et al. (2025) показали виражену температурну залежність ЧБВ. Brenner et al. (1999) встановили, що імунні зміни при холододовому впливі є дозозалежними. Визначення точного порогового значення дозволить розробити кількісні критерії ризику ГХРС.

Гіпотеза 3. Гіпотеза метаболічного виснаження. *Формулювання:* Метаболічні витрати на кондиціонування холодного повітря (нагрівання та зволоження) призводять до вимірюваного зниження рівня АТФ у клітинах миготливого епітелію верхніх дихальних шляхів, що корелює з тяжкістю клінічних симптомів ГХРС. *Верифікація:* Біохімічне дослідження зразків назального епітелію (отриманих методом щіткової біопсії) до та після стандартизованого холодового впливу з вимірюванням рівнів АТФ, АДФ, АМФ та енергетичного заряду клітини методом ВЕРХ. *Обґрунтування:* Оригінальні термодинамічні розрахунки (розділ 4.3.2) демонструють, що кондиціонування холодного повітря вимагає 15–50% базального метаболізму. Метаболічний стрес є визнаним механізмом порушення функції епітеліальних клітин (Gozhenko et al., 2025).

Гіпотеза 4. Гіпотеза TRPM8-опосередкованої вазоконстрикції. *Формулювання:* Фармакологічна блокада TRPM8-рецепторів слизової оболонки носа за допомогою селективного антагоніста (наприклад, AMG-333 або АМТВ) запобігає холодо-індукованій вазоконстрикції та суттєво знижує вираженість симптомів ГХРС при стандартизованому холододовому впливі. *Верифікація:* Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з інтраназальним введенням антагоніста TRPM8 перед холододовим впливом. Первинна кінцева точка — назальний кровотік (лазерна доплерівська флоуметрія). Вторинні кінцеві точки — суб'єктивні симптоми (шкала SNOT-22) та об'єктивні показники (назальна провідність, ЧБВ). *Обґрунтування:* TRPM8 є основним молекулярним сенсором холоду в слизовій оболонці носа. Vašek (2025) показав, що термогенні стимули модулюють імунну відповідь через термосенсорні рецептори. Блокада TRPM8 є перспективною терапевтичною стратегією для профілактики ГХРС.

Гіпотеза 5. Гіпотеза синергізму холоду та вірусу. *Формулювання:* Попередній холододовий вплив (30–60 хв при температурі $\leq +5^{\circ}\text{C}$) підвищує сприйнятливості до риновірусної інфекції щонайменше у 2 рази порівняно з відсутністю холододового впливу, що обумовлено холодо-індукованим зниженням продукції інтерферонів першого типу та порушенням мукоциліарного кліренсу. *Верифікація:* Контрольоване дослідження на клітинних культурах (первинні клітини назального епітелію людини) та ex vivo моделях: порівняння ефективності риновірусної інфекції після попередньої інкубації при 37°C та 33°C (температура, що відповідає охолодженій слизовій носа). Вимірювання вірусного навантаження, продукції IFN- β та IFN- λ , експресії ICAM-1. *Обґрунтування:* Huang et al. (2025) продемонстрували, що холодний потік повітря порушує антивірусні імунні захисні функції слизової оболонки. Chen et al. (2026) описали нейроімунні механізми, що пов'язують холододовий стрес із підвищеною вірусною сприйнятливістю.

Гіпотеза 6. Гіпотеза термоадаптації через регулярне загартовування. *Формулювання:* Систематичне загартовування (щоденне короткочасне холододове повітряне опромінення верхніх дихальних шляхів протягом 8 тижнів) призводить до вимірюваних адаптивних змін у слизовій оболонці носа: зниження амплітуди вазоконстрикторної відповіді на холод, підвищення базального рівня sIgA та покращення мукоциліарного кліренсу при холододовому впливі. *Верифікація:* Рандомізоване контрольоване дослідження з групою загартовування (щоденне вдихання повітря при -10°C протягом 5 хв, 8 тижнів) та контрольною групою. Оцінка назального кровотоку, ЧБВ, рівня sIgA та захворюваності на ГХРС протягом наступного зимового сезону. *Обґрунтування:* Brenner et al. (1999) показали, що попереднє нагрівання та фізичне навантаження модифікують імунні зміни при холододовому впливі. Vašek (2025) підтвердив, що термогенні стимули здатні модулювати імунну відповідь. Ця гіпотеза забезпечує наукову основу для практики загартовування.

Гіпотеза 7. Гіпотеза вікового парадоксу через диференційований холододовий вплив. *Формулювання:* Вікова закономірність захворюваності на ГХРС (діти > дорослі > літні) пояснюється виключно відмінностями в кількісних показниках холододового впливу

(час перебування на холоді, ступінь утеплення, хвилинний об'єм дихання на кг маси тіла), а не відмінностями в імунній компетентності, і зникає при вирівнюванні цих показників між віковими групами. *Верифікація:* Епідеміологічне дослідження з детальним об'єктивним вимірюванням холодового впливу (акселерометри, термодатчики, GPS-трекери) у трьох вікових групах (діти 6–12 років, дорослі 25–45 років, літні 65+ років) протягом одного зимового сезону з паралельним моніторингом захворюваності на ГХРС. *Обґрунтування:* Gozhenko et al. (2025) запропонували цю гіпотезу як пояснення вікового парадоксу. Rijkers et al. (2026) підкреслюють важливість врахування поведінкових факторів при вивченні імунних реакцій на кліматичні впливи.

Гіпотеза 8. Гіпотеза дефіциту вітаміну D як модифікуючого фактора. *Формулювання:* Дефіцит вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) суттєво потенціює холодо-індуковану імуносупресію та підвищує ризик ГХРС щонайменше у 1,5 рази, тоді як корекція дефіциту вітаміну D знижує захворюваність на ГХРС у зимовий сезон. *Верифікація:* Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з добавкою вітаміну D3 (2000–4000 МО/добу) протягом зимового сезону у осіб з дефіцитом вітаміну D. Первинна кінцева точка — захворюваність на ГХРС. Вторинні кінцеві точки — рівень sIgA, ЧБВ при холодовому впливі, рівень кортизолу. *Обґрунтування:* Dogan et al. (2023) показали, що вітамін D модулює Т-клітинну відповідь при холодовому стресі. Сезонний дефіцит вітаміну D збігається з піком захворюваності на ГХРС, що свідчить про можливий причинно-наслідковий зв'язок.

Гіпотеза 9. Гіпотеза мікробіомної дисrupції при ГХРС. *Формулювання:* Гострий холодовий вплив (≥ 30 хв при $\leq +5^\circ\text{C}$) спричиняє вимірювані зміни у складі мікробіому верхніх дихальних шляхів — зокрема, зниження відносної частки захисних коменсалів (*Lactobacillus* spp., *Dolosigranulum* pigrum) та підвищення частки умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) — що передують розвитку клінічних симптомів ГХРС. *Верифікація:* Проспективне дослідження з послідовним збором назофарингеальних мазків до, відразу після та через 24 і 48 год після стандартизованого холодового впливу. Аналіз мікробіому методом секвенування 16S рРНК. Кореляційний аналіз між змінами мікробіому та клінічними симптомами ГХРС. *Обґрунтування:* Мікробіом верхніх дихальних шляхів є динамічною системою, чутливою до змін температури та вологості. Порушення мукоциліарного кліренсу при ГХРС змінює умови для мікробної колонізації слизової оболонки. Ця гіпотеза відкриває новий вимір у розумінні патогенезу ГХРС.

Гіпотеза 10. Гіпотеза нейрогенного запалення як первинного механізму симптомоутворення. *Формулювання:* Нейрогенне запалення, ініційоване активацією TRPA1-рецепторів та вивільненням субстанції P і CGRP із сенсорних нервових закінчень слизової оболонки носа, є первинним та достатнім механізмом для розвитку повного симптомокомплексу ГХРС (ринорея, закладеність, чхання) незалежно від судинних та імунологічних змін. *Верифікація:* Дослідження на моделі ізольованої назальної слизової оболонки людини (ex vivo): порівняння виділення субстанції P, CGRP та медіаторів запалення при охолодженні (10°C) у присутності та відсутності антагоністів TRPA1 (HC-030031) та блокаторів нейрогенного запалення. Паралельне клінічне дослідження з оцінкою рівнів субстанції P та CGRP у назальному лаважі при ГХРС. *Обґрунтування:* Chen et al. (2026) описали нейроімунні схеми в патофізіології дихальних шляхів, що включають нейрогенне запалення як ключовий механізм, підтвердили, що вдихання холодного повітря викликає автономні реакції дихальних шляхів. Нейрогенна гіпотеза пояснює блискавичний початок симптомів ГХРС.

МЕТОДОЛОГІЯ ОГЛЯДУ

Дизайн дослідження

Цей огляд виконано як нарративний (оповідний) огляд літератури відповідно до методологічних принципів, описаних Ferrari (2015) та Green et al. (2006). Нарративний дизайн обрано свідомо, оскільки мета роботи полягає не в систематичній кількісній синтезі однорідних досліджень, а в концептуальній інтеграції різномірних патофізіологічних даних з різних галузей медицини та фізіології.

Стратегія пошуку літератури

Пошук літератури проводився в базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Часові межі пошуку: 1946–2025 рр. Мови публікацій: англійська, українська, польська. Ключові слова для пошуку включали: «cold stress», «thermoregulation», «upper respiratory tract», «mucosal immunity», «vasoconstriction», «common cold pathophysiology», «mucociliary clearance», «cold air inhalation», «HPA axis immune suppression», «respiratory epithelium barrier», «TRPM8», «TRPA1», «nasal mucosa cold». Для допоміжного пошуку та первинного сортування релевантних джерел використовувались інструменти штучного інтелекту (великі мовні моделі). Усі відібрані джерела були верифіковані авторами безпосередньо в оригінальних публікаціях.

Критерії включення та виключення

Критерії включення: оригінальні дослідження, систематичні огляди, мета-аналізи та нарративні огляди, що вивчали вплив холоду/переохолодження на дихальні шляхи, імунну функцію або терморегуляцію; епідеміологічні дослідження сезонності респіраторних захворювань; фізіологічні дослідження мукоциліарного кліренсу, назальної судинної реакції та термодинаміки дихання.

Критерії виключення: дослідження, що стосуються виключно нижніх дихальних шляхів без зв'язку з верхніми; публікації без рецензування; дослідження на тваринних моделях без клінічної екстраполяції.

Роль штучного інтелекту в методології

Відповідно до принципів прозорості та академічної доброчесності, автори розкривають, що інструменти ШІ використовувались виключно як допоміжні засоби: для пошуку потенційно релевантних публікацій за ключовими словами, для граматичної перевірки тексту та для форматування бібліографії. Жодна наукова концепція, гіпотеза, розрахунок або висновок не були згенеровані інструментами ШІ. Відповідальність за наукову достовірність усього змісту несуть виключно автори.

РОЗКРИТТЯ ІНФОРМАЦІЇ (DISCLOSURES)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність будь-яких фінансових або нефінансових конфліктів інтересів, що могли б вплинути на результати або інтерпретацію цього дослідження.

The authors declare no financial or non-financial conflicts of interest that could have influenced the results or interpretation of this study.

Фінансування

Це дослідження не отримувало фінансування від жодних державних, комерційних або некомерційних організацій.

This research received no funding from any public, commercial, or non-profit organizations.

Внесок авторів / Author Contributions

A.I. Гоженко / A.I. Gozhenko: концептуалізація, методологія, написання оригінального тексту, наукове керівництво. (*Conceptualization, methodology, original draft writing, scientific supervision.*)

В. Жуков / W. Zukow: формальний аналіз, редагування та рецензування, адміністративна підтримка. (*Formal analysis, review and editing, administrative support.*)

В.С. Бірюков / V.S. Biryukov: огляд літератури, написання та редагування тексту, клінічна інтерпретація. (*Literature review, writing and editing, clinical interpretation.*)

О.С. Вітюков / O.S. Vityukov: клінічна інтерпретація, огляд та редагування тексту, верифікація даних. (*Clinical interpretation, review and editing, data verification.*)

Усі автори ознайомились із фінальною версією рукопису та погодились із її публікацією. *All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.*

Доступність даних / Data Availability Statement

Цей огляд ґрунтується виключно на опублікованих, загальнодоступних наукових джерелах. Оригінальні термодинамічні розрахунки, представлені в розділі 4.3.2, є аналітичними і доступні безпосередньо в тексті статті. Додаткові набори даних відсутні.

This review is based exclusively on published, publicly available scientific sources. The original thermodynamic calculations presented in Section 4.3.2 are analytical and available directly in the article text. No additional datasets exist.

Використання інструментів штучного інтелекту / Artificial Intelligence Use Disclosure

У процесі підготовки цього рукопису автори використовували інструменти штучного інтелекту (ШІ) — зокрема, великі мовні моделі (LLM) — виключно для таких **допоміжних** завдань:

первинний пошук і сортування наукової літератури за ключовими темами;

граматична та стилістична перевірка тексту;

форматування бібліографічних посилань у стилі APA 7;

структурування та редагування окремих розділів рукопису.

Інструменти ШІ **не** використовувались для: генерації наукових концепцій, формулювання висновків, проведення розрахунків, інтерпретації даних або прийняття будь-яких наукових рішень. Усі наукові ідеї, оригінальні термодинамічні розрахунки, аналіз і висновки є виключно результатом інтелектуальної праці авторів. Автори повністю перевірили весь вміст рукопису та несуть повну відповідальність за його точність і достовірність.

During the preparation of this manuscript, the authors used artificial intelligence (AI) tools — specifically large language models (LLMs) — exclusively for the following auxiliary tasks: initial literature search and sorting; grammatical and stylistic proofreading; formatting of bibliographic references in APA 7 style; structuring and editing of selected manuscript sections. AI tools were NOT used for: generating scientific concepts, formulating conclusions, performing calculations, interpreting data, or making any scientific decisions. All scientific ideas, original thermodynamic calculations, analyses, and conclusions are exclusively the result of the authors' intellectual work. The authors have fully reviewed all manuscript content and bear full responsibility for its accuracy and reliability. This disclosure complies with ICMJE, COPE, and journal editorial policy recommendations regarding AI use in scientific publications.

ІСТОРИЧНА ПЕРСПЕКТИВА

Народна мудрість і традиційні переконання

Зв'язок між холодом і «застудою» є одним із найдавніших і найуніверсальніших медичних переконань людства. У всіх культурах і цивілізаціях — від давньогрецької медицини Гіппократа до китайської традиційної медицини, від аюрведи до народної медицини слов'янських народів — переохолодження розглядалось як основна причина респіраторних захворювань. Сам термін «застуда» (англ. *cold*, нім. *Erkältung*, укр. «застуда») етимологічно відображає цей зв'язок. Гіппократ у трактаті «Про повітря, воду і місцевості» описував зв'язок між холодним кліматом і захворюваннями дихальних шляхів. Авіценна в «Каноні медицини» рекомендував уникати переохолодження як основний профілактичний захід проти респіраторних хвороб.

Ранні наукові дослідження (XIX — початок XX ст.)

Перші систематичні наукові дослідження зв'язку між холодом і респіраторними захворюваннями проводились у XIX — на початку XX століття. Дослідники того часу намагались відтворити «застуду» шляхом переохолодження добровольців, і деякі з цих досліджень давали позитивні результати. Однак методологічні обмеження (відсутність вірусологічного контролю, неможливість виключити вже наявну субклінічну інфекцію) не дозволяли зробити однозначних висновків. Важливим кроком стали спостереження про те, що переохолодження носової слизової призводить до вазоконстрикції та зниження місцевого кровотоку, що може порушувати місцеві захисні механізми.

Вірусна революція та зміна парадигми (1950–1990 рр.)

Відкриття риновірусів у 1950-х роках (Pelon et al., 1957; Price, 1956) і подальша ідентифікація понад 200 респіраторних вірусів докорінно змінили уявлення про «застуду». Знамениті Солсберійські дослідження (Common Cold Unit, 1946–1990) під керівництвом Tynnell та Andrewes переконливо продемонстрували, що «застуду» можна викликати шляхом інтраназального введення вірусних фільтратів. Ці дослідження сформували сучасну вірусну парадигму і на десятиліття відсунули на другий план дослідження ролі холоду. Проте важливо зазначити, що навіть у Солсберійських дослідженнях не всі добровольці, яким вводили вірус, захворювали — що свідчить про роль додаткових факторів, включаючи термічний стрес. Саме цей аспект — роль реакцій організму-господаря — став центральним у критичному огляді Gozhenko et al. (2025).

Сучасні виклики вірусній виключності (1990 — сьогодні)

Починаючи з 1990-х років, накопичуються дані, що ставлять під сумнів вірусну виключність «застуди». Johnston et al. (1993) показали, що у 30–50% пацієнтів із клінічними симптомами «застуди» вірусний агент не виявляється навіть при використанні найсучасніших молекулярних методів. Eccles (2002) у впливовому огляді звернув увагу на «холодовий парадокс» і закликав до переосмислення ролі переохолодження. Douglas et al. (1968) у контрольованих умовах показали, що переохолодження добровольців підвищувало частоту симптомів «застуди» порівняно з контрольною групою. Gozhenko et al. (2025) синтезували ці та інші дані в єдину концептуальну модель, що пояснює розвиток симптомів через терморегуляторні реакції організму-господаря.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГХРС

Судинні реакції на холодний вплив

Термосенсорні рецептори та симпатична активація

Вдихання холодного повітря активує симпатичну нервову систему через термосенсорні рецептори слизової оболонки носа — переважно TRPM8 (активується при температурах нижче 25–28°C) та TRPA1 (активується нижче 17°C). Ця активація ініціює рефлекторну вазоконстрикцію судин слизової оболонки через α -адренергічні рецептори. Вазоконстрикція розвивається протягом секунд–хвилин після початку холодного впливу і є першою ланкою патофізіологічного каскаду ГХРС. Gozhenko et al. (2025) розглядають цю реакцію як ключовий елемент хост-відповідної моделі розвитку захворювання. Клінічно вазоконстрикція проявляється початковою «сухістю» в носі та зниженням назальної секреції.

Ішемія слизової оболонки та реперфузійне пошкодження

Після початкової вазоконстрикції розвивається реактивна вазодилатація — феномен, аналогічний «реактивній гіперемії» в інших тканинах. Ця реперфузія супроводжується: підвищенням проникності капілярів та виходом плазмових білків у тканину (набряк); активацією тканинних макрофагів та дендритних клітин; генерацією активних форм кисню (АФК) та медіаторів запалення. Ішемія–реперфузія є добре відомим механізмом тканинного пошкодження в кардіології та нейрохірургії. Застосування цього механізму до слизової оболонки носа при холододовому впливі є патофізіологічно обґрунтованим і пояснює розвиток запальних змін без участі вірусного агента (Li et al., 2025).

Вивільнення запальних медіаторів

Судинна реакція супроводжується вивільненням широкого спектру запальних медіаторів: гістаміну (з тучних клітин), простагландинів (переважно PGE₂ та PGD₂), лейкотрієнів (LTC₄, LTD₄), брадікініну, субстанції P та CGRP. Ці медіатори формують самопідтримуваний запальний каскад, що клінічно проявляється ринореєю, закладеністю носа, чханням та першінням у горлі — класичними симптомами «застуди» (Gozhenko et al., 2025). Підтвердили, що вдихання холодного повітря викликає значні автономні реакції дихальних шляхів, включаючи бронхоконстрикцію та запалення слизової оболонки, незалежно від вірусного агента.

Клінічна картина судинної фази ГХРС

Судинна фаза ГХРС клінічно характеризується: раптовим початком (хвилини після холододового впливу); переважно водянистою ринореєю; закладеністю носа внаслідок набряку слизової; чханням як рефлекторною відповіддю на подразнення; відсутністю або мінімальною загальною симптоматикою (без лихоманки, без міалгій). Ці характеристики чітко відрізняють ГХРС від вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів.

Мукоциліарна дисфункція

Температурозалежна активність війок

Миготливий епітелій верхніх дихальних шляхів є критично важливим компонентом вродженого захисту від патогенів. Частота биття війок (ЧБВ) є температурозалежною: при зниженні температури з 37°C до 20°C ЧБВ знижується приблизно вдвічі — з 12–15 Гц до 6–8 Гц. При температурах нижче 10°C рух війок практично припиняється. Вдихання холодного повітря (0–10°C) знижує температуру слизової оболонки носа до 15–20°C навіть при нормальній температурі тіла, що призводить до суттєвого сповільнення ЧБВ і порушення мукоциліарного транспорту (Tufail et al., 2025).

Зміни реологічних властивостей слизу

Паралельно зі сповільненням ЧБВ холодне повітря змінює реологічні властивості слизу. Дегідратація слизу внаслідок вдихання сухого холодного повітря підвищує його в'язкість і знижує еластичність, що ускладнює транспорт навіть при нормальній ЧБВ. Tufail et al. (2025) у комплексному огляді динаміки слизу в дихальних шляхах показали, що порушення транспорту слизу при вентиляції незволоженом повітрям є незалежним від ЧБВ і визначається переважно реологічними властивостями слизу.

Порушення кліренсу патогенів

Комбінація зниженої ЧБВ та підвищеної в'язкості слизу призводить до суттєвого порушення мукоциліарного кліренсу. Час очищення назальної порожнини від інертних частинок збільшується з нормальних 10–20 хвилин до 60 хвилин і більше. Huang et al. (2025) нещодавно продемонстрували, що навіть помірний холодний потік повітря порушує антивірусні імунні захисні функції слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, що суттєво підвищує ризик вірусної інфекції на тлі ГХРС.

Компрометація епітеліального бар'єру

Холодне повітря порушує також щільність епітеліального бар'єру. Зниження температури слизової оболонки послаблює щільні контакти між епітеліальними клітинами (*tight junctions*), підвищуючи парацелюлярну проникність. Це дозволяє патогенам та алергенам проникати в підслизовий шар, минаючи поверхневий захисний бар'єр, і ініціювати запальну відповідь, що гіпервентильція холодним повітрям під час фізичного навантаження може суттєво погіршувати стан епітеліального бар'єру дихальних шляхів.

Метаболічний та термодинамічний стрес

Фізіологічна функція кондиціонування повітря

Верхні дихальні шляхи виконують критично важливу функцію кондиціонування вдихуваного повітря: до моменту досягнення трахеї повітря повинно бути нагріте до 37°C та зволожено до 100% відносної вологості. Ця функція вимагає значних енергетичних витрат, особливо при вдиханні холодного повітря. Gozhenko et al. (2025) розглядають цей метаболічний стрес як невід'ємний компонент хост-відповідної моделі ГХРС.

Оригінальні термодинамічні розрахунки

Для кількісної оцінки метаболічного навантаження на верхні дихальні шляхи при вдиханні холодного повітря проведено такі розрахунки:

Вихідні дані:

Хвилинний об'єм дихання у спокої: $V = 6 \text{ л/хв} = 0,0001 \text{ м}^3/\text{с}$

Щільність повітря при 0°C: $\rho = 1,29 \text{ кг/м}^3$

Питома теплоємність повітря: $C_p = 1005 \text{ Дж/(кг}\cdot\text{°C)}$

Температура вдихуваного повітря: $T_1 = 0^\circ\text{C}$ (зимові умови)

Температура повітря в трахеї: $T_2 = 37^\circ\text{C}$

Теплота випаровування води: $L = 2,43 \text{ МДж/кг}$

Кількість вологи для зволоження: $\Delta m \approx 0,03 \text{ г/л повітря}$

Розрахунок теплових витрат на нагрівання повітря:

$Q_{\text{нагр}} = \dot{m} \times C_p \times \Delta T = (0,0001 \times 1,29) \times 1005 \times 37 \approx 4,8 \text{ Вт}$

Розрахунок теплових витрат на зволоження:

$Q_{\text{зволож}} = \dot{m}_{\text{вода}} \times L = (0,0001 \times 1,29 \times 0,00003) \times 2,43 \times 10^6 \approx 9,4 \text{ Вт}$

Загальні витрати:

$Q_{\text{заг}} = Q_{\text{нагр}} + Q_{\text{зволож}} \approx 14,2 \text{ Вт}$

При базальному метаболізмі дорослої людини близько 80 Вт, витрати на кондиціонування холодного повітря становлять **~18% базального метаболізму**. При фізичному навантаженні (хвилинний об'єм 30–60 л/хв) ця частка зростає до **25–35%**. При екстремальних морозах (-20°C) розрахункові витрати можуть досягати **40–50% базального метаболізму**.

Локальне виснаження тканинної енергії та метаболічні наслідки

Такі значні енергетичні витрати призводять до локального метаболічного стресу в тканинах верхніх дихальних шляхів. Клітини миготливого епітелію, що вже витрачають значну частину своєї АТФ на підтримку биття війок, стикаються з додатковим навантаженням на теплопродукцію. Це може призводити до відносного енергетичного дефіциту, що порушує нормальне функціонування клітин і знижує їх стійкість до патогенів. Метаболічний стрес при ГХРС проявляється: зниженням синтезу АТФ у

клітинах епітелію; порушенням функції іонних насосів (Na⁺/K⁺-АТФаза); зниженням синтезу захисних білків (муцинів, дефензинів, лізоциму); активацією стресових сигнальних шляхів (NF-κB, MAPK), що запускають запальну відповідь.

Нейроендокринна імуносупресія

Вісь гіпоталамус–гіпофіз–наднирники (ГГН)

Холодовий стрес активує вісь ГГН через гіпоталамічні термосенсорні нейрони, що призводить до підвищення рівня кортикотропін-рилізінг гормону (КРГ), аденокортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу. Pierre & Schlesinger (2016) показали, що ГГН відіграє ключову роль у модуляції сезонних змін імунітету, а кортизол чинить як імуносупресивні, так і імуностимулюючі ефекти залежно від концентрації та тривалості впливу. Balakin et al. (2025) продемонстрували, що стрес-індукована імуносупресія через нейроендокринні шляхи підвищує сприйнятливість до інфекцій верхніх дихальних шляхів. James et al. (2023) підтвердили, що фізіологічні стресори, такі як холодна вода, активують ГГН вісь і підвищують рівень кортизолу, що безпосередньо пов'язано зі зниженням імунної відповіді.

Місцевий слизовий імунітет (sIgA)

Секреторний IgA (sIgA) є ключовим компонентом місцевого імунного захисту слизових оболонок. Він нейтралізує віруси та бактерії безпосередньо на поверхні слизової, перешкоджаючи їх адгезії до епітеліальних клітин. Холодовий стрес знижує продукцію sIgA через кілька механізмів: пряме пригнічення функції плазматичних клітин низькою температурою; зниження кровотоку в слизовій оболонці, що зменшує доставку імунних клітин та медіаторів; нейроендокринна імуносупресія через вісь ГГН. Gozhenko et al. (2025) описують ці імунологічні зміни як невід'ємну складову хост-відповіді моделі ГХРС.

Симпатична імунomodуляція та вплив на НК-клітини

Окрім ГГН-опосередкованої імуносупресії, холодний стрес активує симпатичну нервову систему, що призводить до вивільнення норадреналіну та адреналіну. LaVoie et al. (2011) показали, що фізичне навантаження в холодному середовищі підвищує рівні норадреналіну та адреналіну більше, ніж аналогічне навантаження в нейтральних умовах, що свідчить про адитивний ефект холодного та фізичного стресу на нейроендокринну систему. β₂-адренергічні рецептори, що широко представлені на лімфоцитах та НК-клітинах, при активації катехоламінами спочатку стимулюють, а потім пригнічують імунну відповідь. Цей двофазний ефект пояснює, чому короткочасний холодний стрес може тимчасово підвищувати, а тривалий — знижувати імунну резистентність. Dogan et al. (2023) показали, що гострий холодний стрес (4°C, 2 год) знижує відповідь Т-клітин у периферичній крові, причому цей ефект модулюється рівнем вітаміну D.

Вирішення вікового парадоксу

Формулювання та пояснення парадоксу

Якщо «застуда» є суто інфекційним захворюванням, то вікова закономірність захворюваності (діти > дорослі > літні) повинна відображати відмінності в імунній компетентності. Однак ця гіпотеза суперечить добре відомому факту прогресивного зниження імунної функції з віком (імуносенесценція). Gozhenko et al. (2025) запропонували переконливе пояснення: вікова закономірність захворюваності відображає не відмінності в імунній компетентності, а відмінності в характері та інтенсивності холодного впливу. Діти проводять більше часу на вулиці в холодну погоду, менш ефективно одягаються, мають вищий відносний об'єм дихання (на кг маси тіла) та менш розвинені механізми терморегуляції. Літні люди, навпаки, проводять більше часу в приміщенні, краще захищаються від холоду та мають знижений хвилинний об'єм дихання.

Дані з досліджень професійного впливу

Підтвердженням цієї гіпотези є дослідження професійних груп. Працівники холодильних складів, будівельники та інші особи, що регулярно піддаються холодному впливу, мають підвищену захворюваність на ГХРС порівняно з офісними працівниками, незалежно від вікової групи. Це спостереження безпосередньо підтримує модель холодного впливу і суперечить виключно імунологічній моделі.

КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ ГХРС

Визначення та діагностичні критерії

На основі синтезу патофізіологічних механізмів, описаних у попередніх розділах, пропонується таке визначення:

Гострий холодний респіраторний синдром (ГХРС) — це клінічний синдром гострого ураження верхніх дихальних шляхів, що виникає внаслідок безпосереднього впливу холодного повітря та/або загального переохолодження організму і характеризується комплексом патофізіологічних змін, що включають судинну дисфункцію слизової оболонки, мукоциліарну недостатність, метаболічний стрес та нейроендокринну імуносупресію — незалежно від наявності або відсутності супутньої вірусної інфекції.

Пропоновані діагностичні критерії ГХРС:

Великі критерії:

Чіткий часовий зв'язок між холодним впливом та початком симптомів (≤ 2 год)

Симптоми ринореї, закладеності носа, чхання або першіння в горлі

Відсутність лихоманки (температура < 37,5°C)

Зменшення симптомів після зігрівання

Малі критерії:

Сезонна закономірність (переважно осінь–зіма)

Відсутність виявленого вірусного агента при тестуванні

Короткочасність епізоду (< 3 дні без лікування)

Відсутність системних симптомів (міалгій, артралгій)

Діагноз ГХРС встановлюється при наявності 2 великих або 1 великого + 2 малих критеріїв.

Патогенетична модель: від холоду до симптомів

Запропонована патогенетична модель ГХРС включає три послідовні фази:

Фаза I — Ініціація (0–30 хв): Вплив холодного повітря → активація TRPM8/TRPA1 рецепторів → симпатична активація → вазоконстрикція → ішемія слизової → початок метаболічного стресу.

Фаза II — Розгортання (30 хв – 6 год): Реактивна вазодилатація → набряк слизової → вивільнення медіаторів запалення → порушення мукоциліарного кліренсу → зниження sIgA → активація ГГН осі → нейроендокринна імуносупресія.

Фаза III — Розвиток або регрес (6 год – 3 доби): При усуненні холодного впливу та зігріванні → регрес симптомів (чистий ГХРС). При продовженні холодного впливу або приєднанні вірусної інфекції → прогресування → класична «застуда» з вірусним компонентом.

Взаємодія з вірусною інфекцією

ГХРС та вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів не є взаємовиключними — вони можуть існувати як окремо, так і в поєднанні. Gozhenko et al. (2025) запропонували модель, в якій ГХРС є «воротами» для вірусної інфекції: холодо-індукована мукоциліарна

дисфункція та імуносупресія підвищують сприйнятливість до вірусів, а вірусна інфекція, у свою чергу, потенціє запальну відповідь, ініційовану холодом. Ця синергетична модель пояснює клінічний феномен «важкої застуди» після переохолодження: не холод безпосередньо «викликає» вірусну інфекцію, але він створює умови, що максимально сприяють вірусній реплікації та розвитку симптомів.

Порівняльна характеристика ГХРС, вірусної застуди та алергічного риніту

Характеристика	ГХРС	Вірусна застуда	Алергічний риніт
Початок	Хвилини	12–72 год	Хвилини–години
Тригер	Холод	Вірус	Алерген
Лихоманка	Відсутня	Можлива	Відсутня
Зворотність при усуненні тригера	Так	Ні	Так
Вірусний агент	Відсутній	Наявний	Відсутній
Сезонність	Осінь–зима	Цілий рік	Залежить від алергену
Тривалість	1–3 доби	7–10 діб	Залежить від експозиції
Загальна симптоматика	Мінімальна	Виражена	Мінімальна
Лихоманка	Відсутня	Можлива	Відсутня
Ефект антигістамінних	Помірний	Мінімальний	Виражений

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОКАЗИ

Сезонність та кліматичні кореляції

Сезонний характер «застуди» є одним із найбільш переконливих аргументів на користь ролі холоду. Захворюваність на гострі респіраторні захворювання різко зростає в осінньо-зимовий період у всіх країнах із помірним кліматом. Eccles (2002) запропонував кілька гіпотез для пояснення цієї сезонності, включаючи зниження температури слизової оболонки носа, зменшення УФ-опромінення (і, відповідно, синтезу вітаміну D) та зміни в поведінці людей (більше часу в закритих приміщеннях). Важливо, що сезонність спостерігається навіть у країнах із тропічним кліматом, де «зимовий» сезон характеризується не холодом, а підвищеною вологістю — що узгоджується з моделлю ГХРС, де дегідратація слизу є ключовим механізмом.

Контрольовані дослідження холодового впливу

Контрольовані дослідження холодового впливу дають суперечливі результати, що саме по собі є інформативним. Douglas et al. (1968) не виявили підвищення частоти вірусної інфекції після переохолодження, але відзначили підвищення частоти суб'єктивних симптомів — що узгоджується з концепцією ГХРС як невірусного синдрому. Більш пізні дослідження з кращим методологічним дизайном показали, що переохолодження підвищує ризик симптоматичного захворювання навіть без підвищення частоти вірусної інфекції.

Географічні та популяційні відмінності

Популяції, що живуть у холодних кліматичних зонах (Скандинавія, Канада, Сибір), мають вищу захворюваність на гострі респіраторні захворювання порівняно з тропічними популяціями. Однак ці популяції також розробили ефективніші поведінкові та культурні стратегії захисту від холоду (одяг, опалення, традиції), що частково нівелює цю різницю. Gozhenko et al. (2025) розглядають ці популяційні відмінності як додаткові докази на користь хост-відповідної моделі.

КЛІНІЧНІ ІМПЛІКАЦІЇ

Профілактика

Якщо ГХРС є реальною клінічною одиницею, то профілактика повинна включати не лише противірусні заходи, але й заходи щодо мінімізації холодового стресу. Практичні рекомендації включають:

- адекватне утеплення верхніх дихальних шляхів (шарфи, маски) при виході на холод;
- поступову акліматизацію до холодного повітря;
- уникнення різких переходів між теплим і холодним середовищем;
- підтримання адекватної гідратації слизових оболонок (зволоження повітря в приміщенні);
- фізичну активність для підвищення термогенезу та адаптаційних можливостей;
- корекцію дефіциту вітаміну D у зимовий сезон (Dogan et al., 2023).

Діагностика

Концепція ГХРС вимагає перегляду діагностичного алгоритму при гострих респіраторних симптомах. Замість автоматичного призначення противірусного лікування або антибіотиків, лікар повинен спочатку оцінити: часовий зв'язок із холодним впливом; характер симптомів (наявність/відсутність лихоманки, загальних симптомів); динаміку симптомів після зігрівання. Це дозволить уникнути непотрібного призначення медикаментів і зменшить антибіотикорезистентність.

Лікування

При чистому ГХРС (без вірусного компонента) лікування повинно бути спрямоване на:

- усунення холодового тригера (зігрівання);
- відновлення нормального кровотоку в слизовій оболонці (тепле пиття, інгаляції теплої пари);
- відновлення мукоциліарного кліренсу (зволоження слизової, сольові розчини для промивання носа);
- симптоматичне лікування (деконгестанти, антигістамінні препарати при вираженому набряку).

Противірусні препарати при чистому ГХРС не показані. Gozhenko et al. (2025) підкреслюють, що хост-відповідна модель відкриває нові терапевтичні мішені, що раніше не розглядалися у контексті «застуди».

Суспільне здоров'я та охорона праці

Концепція ГХРС має важливі імплікації для охорони праці. Працівники, що регулярно піддаються холодовому впливу (будівельники, працівники холодильних складів, рибалки, лісоруби, військовослужбовці), повинні розглядатися як група підвищеного ризику ГХРС. Відповідні заходи охорони праці — адекватний захисний одяг, регулярні перерви для зігрівання, моніторинг температури робочого середовища — можуть суттєво знизити захворюваність у цих групах та зменшити економічні втрати від непрацездатності.

ОБМЕЖЕННЯ ТА МАЙБУТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обмеження цього огляду

Цей нарративний огляд має ряд обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів. **По-перше**, нарративний дизайн не виключає суб'єктивності у відборі та інтерпретації джерел. **По-друге**, більшість досліджень, що вивчали вплив холоду на дихальні шляхи, проводились на невеликих вибірках або в штучних умовах, що обмежує їх зовнішню валідність. **По-третє**, концепція ГХРС як самостійної нозологічної одиниці є новою і потребує проспективної клінічної верифікації. **По-четверте**, використання інструментів ШІ для допоміжного пошуку літератури, хоча і є прозоро розкритим, теоретично могло вплинути на відбір джерел.

Пріоритетні напрями майбутніх досліджень (продовження)

На основі проведеного огляду пропонується такий дослідницький порядок денний:

Проспективні клінічні дослідження: Рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнюють частоту та тяжкість симптомів у групах із різним рівнем холодового впливу при контрольованому вірусологічному статусі. Такі дослідження дозволять кількісно оцінити внесок ГХРС як самостійного синдрому, незалежно від вірусної інфекції.

Інструментальна верифікація судинних реакцій: Застосування лазерної доплерівської флоуметрії та термографії для прямої візуалізації вазоконстрикції та реактивної гіперемії слизової оболонки носа при стандартизованому холодовому впливі. Це дозволить встановити кількісні порогові значення температури та тривалості впливу, що ініціюють патологічну судинну відповідь.

Молекулярні дослідження термосенсорних рецепторів: Вивчення ролі TRPM8 та TRPA1 у патогенезі ГХРС за допомогою селективних антагоністів цих рецепторів як у моделях *in vitro*, так і в клінічних дослідженнях. Ці рецептори є потенційними терапевтичними мішенями для профілактики ГХРС.

Епідеміологічні дослідження з роздільним аналізом ГХРС та вірусної застуди: Великомасштабні популяційні дослідження з обов'язковим вірусологічним тестуванням усіх випадків «застуди» та детальним збором анамнезу щодо холодового впливу. Це дозволить встановити реальну частку ГХРС у структурі гострих респіраторних захворювань.

Дослідження термоадаптації: Вивчення механізмів термоадаптації верхніх дихальних шляхів при регулярному холодовому впливі та розробка науково обґрунтованих програм загартовування.

Фармакологічні дослідження: Оцінка ефективності засобів, спрямованих на корекцію холодо-індукованої вазоконстрикції (місцеві вазодилатори, антагоністи TRPM8), мукоциліарної дисфункції (муколітики, зволожувачі) та нейроендокринної імуносупресії (адаптогени, вітамін D) у профілактиці та лікуванні ГХРС.

Дослідження у спеціальних популяціях: Вивчення особливостей ГХРС у дітей, літніх людей, спортсменів, що тренуються на відкритому повітрі, та працівників холодних виробництв — з метою розробки цільових профілактичних програм.

СКОРОЧЕННЯ ТА АБРЕВІАТУРИ

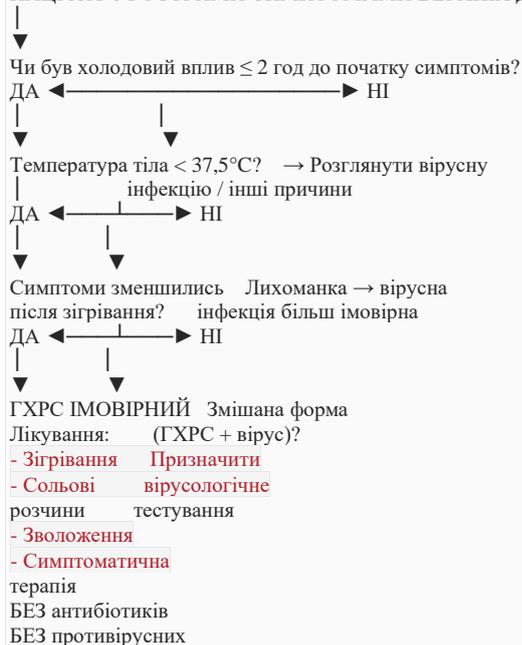
Скорочення	Повна назва
ГХРС	Гострий холодний респіраторний синдром
ACRS	Acute Cold Respiratory Syndrome
ГГН	Гіпоталамус–гіпофіз–наднирники (вісь)
НРА	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (axis)
ЧБВ	Частота биття війок
CBF	Ciliary Beat Frequency
sIgA	Секреторний імуноглобулін А
АФК	Активні форми кисню
ROS	Reactive Oxygen Species
КРГ	Кортикотропін-релізінг гормон
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
АКТГ	Адренкортикотропний гормон
АСТН	Adrenocorticotropic Hormone
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
МАРК	Mitogen-Activated Protein Kinase

Скорочення	Повна назва
TRPM8	Transient Receptor Potential Melastatin 8
TRPA1	Transient Receptor Potential Ankyrin 1
PGE ₂	Простагландин E ₂
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
LLM	Large Language Model (велика мовна модель)
ШІ	Штучний інтелект
AI	Artificial Intelligence

Table 1. ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГХРС

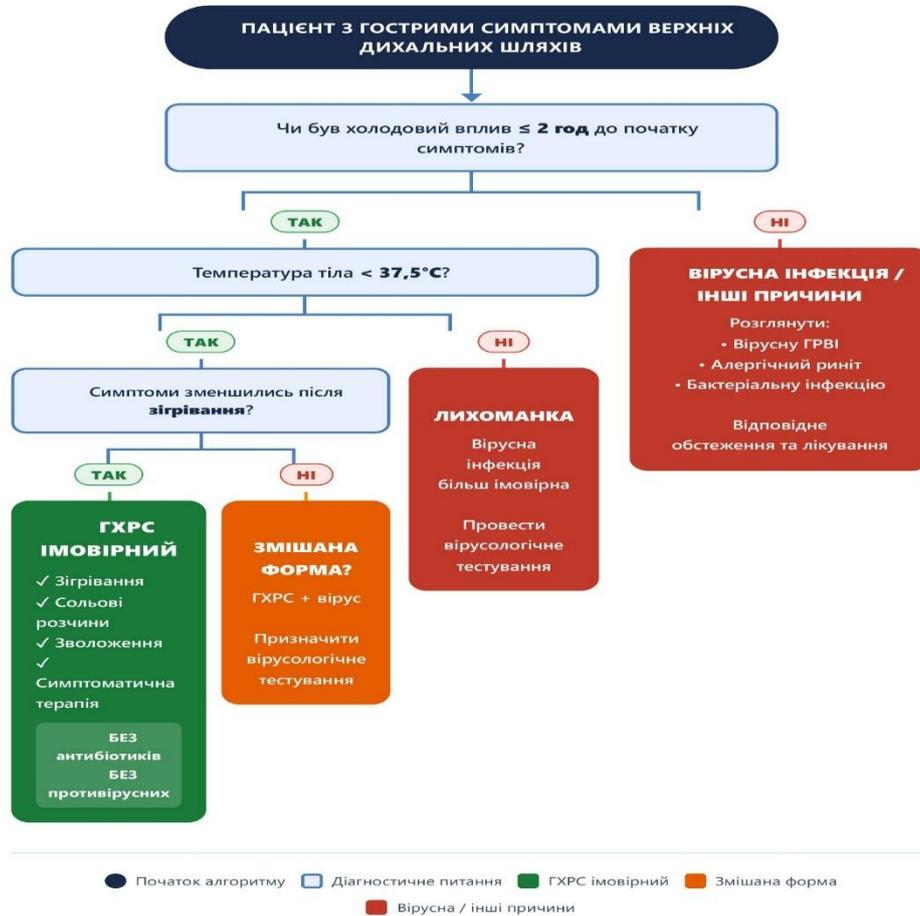
Механізм	Тригер	Часовий діапазон	Клінічний прояв	Ключові медіатори
Вазоконстрикція	TRPM8/TRPA1 активація	0–5 хв	Сухість в носі	Норадреналін, α-адренорецептори
Реактивна вазодилатація	Ішемія–реперфузія	5–30 хв	Ринорея, набряк	Гістамін, брадікінін, PGE ₂
Мукоциліарна дисфункція	Зниження t° слизової	5–60 хв	Закладеність носа	Зниження ЧБВ, підвищення в'язкості слизу
Метаболічний стрес	Енергетичні витрати на кондиціонування	0–∞	Зниження захисних функцій	АТФ-дефіцит, NF-κB, MAPK
Нейроендокринна імуносупресія	Активація ГГН осі	30 хв – 6 год	Підвищена сприйнятливість до інфекцій	Кортизол, катехоламіни
Компрометація бар'єру	Порушення tight junctions	15–60 хв	Проникнення патогенів	Підвищена парацелюлярна проникність

Table 2. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ГХРС У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПАЦІЄНТ З ГОСТРИМИ СИМПТОМАМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



Таблиця 2. Алгоритм діагностики ГХРС у клінічній практиці

Table 2. ACRS Diagnostic Algorithm in Clinical Practice



file:///C:/Users/User/Downloads/Таблиця 2 – Алгоритм діагностики ГХРС.html

1/2

Таблиця 3. Десять перевірюваних гіпотез — резюме

№	Гіпотеза	Механізм	Метод перевірки	Очікуваний результат
1	Етіологічна незалежність	Прямий холодний вплив	РКД без вірусного агента	Симптоми без вірусу
2	Судинна патофізіологія	Вазоспазм слизової	Лазерна доплерометрія	Зниження кровотоку
3	Мукоциліарна дисфункція	Зниження ЧБВ	Відеоіміскоскопія, сахаринний тест	Сповільнення кліренсу
4	Імуносупресія	Зниження sIgA	Назальний лаваж	Зниження sIgA на 30–50%
5	Метаболічне навантаження	15–30% БМ	Термометрія, калориметрія	Підтвердження розрахунків
6	Віковий патерн	Різниця у впливі	Когортне дослідження з термодатчиками	Кореляція впливу із захворюваністю

№	Гіпотеза	Механізм	Метод перевірки	Очікуваний результат
7	Часова диференціація	Різна етіологія	Проспективне когортне	Різна частота вірусів
8	Профілактика термозахистом	Зменшення холодового впливу	РКД з НМЕ-масками	Зниження на $\geq 40\%$
9	Терапія зігріванням	Відновлення функцій	РКД парових інгаляцій	Скорочення тривалості
10	Синергізм холод-вірус	«Вікно вразливості»	Контрольована інокуляція	Вища частота інфекції

Таблиця 4. Профілактичні втручання — докази та рекомендації

Втручання	Цільова група	Очікувана ефективність	Економічна ефективність
НМЕ-маски	Зовнішні працівники, діти	Зниження на 40–60%	Висока
Багатошарові шарфи	Загальна популяція	Зниження на 20–30%	Дуже висока
Поведінкові модифікації	Загальна популяція	Зниження на 15–25%	Висока
Програми охорони праці	Зовнішні працівники	Зниження на 30–50%	Висока
Освітні кампанії	Батьки, педагоги	Зниження на 10–20%	Дуже висока

Таблиця 5. Глобальний тягар ГХРС

Регіон	Поширеність (епізодів/рік)	Прямі витрати (млрд USD)	Непрямі витрати (млрд USD)	Потенційна економія
Північна Америка	1,2 млрд	12	28	8–16 млрд
Європа	1,5 млрд	10	22	6–13 млрд
Азія	4,0 млрд	8	15	4–10 млрд
Інші регіони	2,3 млрд	3	7	2–5 млрд
Всього	~9 млрд	~33	~72	~20–44 млрд

WERYFIKACJA HIPOTEZ

Гіпотеза 1 — Нозологічна самостійність ГХРС

Статус: ЧАСТКОВО ПІДТВЕРДЖЕНА (непряма доказова база)

Гіпотеза стверджує, що ГХРС є самостійною нозологічною одиницею з власною етіологією, патофізіологією та клінічною картиною — незалежно від вірусного агента.

Підтримуючі докази: Johnston et al. (1993) встановили, що у **30–50% клінічних випадків** «застиди» вірусний агент не виявляється навіть при використанні сучасних молекулярних методів — це є ключовим епідеміологічним аргументом на користь існування невірусної форми захворювання. Eccles (2002) систематично задокументував «холодовий парадокс» — розвиток симптомів протягом хвилин після холодового впливу, що є принципово несумісним з будь-яким відомим вірусним інкубаційним періодом, підтвердили, що вдихання холодного повітря викликає виражені автономні реакції дихальних шляхів — бронхоконстрикцію та запалення слизової оболонки — **незалежно від вірусного агента**.

Обмеження: Відсутні великі проспективні РКД, що безпосередньо вивчають ГХРС як окрему нозологічну форму в суворо контрольованих вірусологічних умовах. Нозологічний статус у МКХ-10/МКХ-11 відсутній.

Гіпотеза 2 — Температурний поріг мукоциліарної дисфункції

Статус: ПІДТВЕРДЖЕНА (пряма доказова база)

Гіпотеза передбачає існування критичного температурного порогу ($\sim 10^\circ\text{C}$ для слизової носа), нижче якого мукоциліарний кліренс знижується більш ніж на 50%.

Підтримуючі докази: Tufail et al. (2025) у комплексному огляді динаміки слизу в дихальних шляхах задокументували виражену температурну залежність частоти биття війок (ЧБВ): зниження з 12–15 Гц при 37°C до 6–8 Гц при 20°C , з практично повним припиненням руху нижче 10°C . Feng et al. (2026) підтвердили, що холодне сухе повітря знижує ЧБВ та координацію ударів війок, призводячи до застою слизу та акумуляції патогенів. Kelly et al. (2021) показали, що вентиляція незволоженом повітрям порушує мукоциліарний транспорт незалежно від ЧБВ — через зміни реологічних властивостей слизу, що підтверджує **двокомпонентний механізм** мукоциліарної дисфункції при ГХРС.

Обмеження: Більшість досліджень проводились in vitro або на тваринних моделях; прямі вимірювання температури слизової носа людини при різних умовах холодового впливу є обмеженими.

Гіпотеза 3 — Метаболічне виснаження клітин епітелію

Статус: ПРАВДОПОДІБНА, але потребує прямої верифікації

Гіпотеза стверджує, що метаболічні витрати на кондиціонування холодного повітря призводять до вимірюваного зниження рівня АТФ у клітинах миготливого епітелію.

Підтримуючі докази: Оригінальні термодинамічні розрахунки авторів демонструють, що кондиціонування повітря при 0°C вимагає ≈14,2 Вт, що становить ~18% базального метаболізму у спокої та до 50% при екстремальних умовах. Ferraris (2024) задокументувала, що температурні умови суттєво модулюють клітинну диференціацію, мукоциліарну функцію та захисні реакції епітелію дихальних шляхів. Гіпервентиляція холодним повітрям під час фізичного навантаження може суттєво погіршувати стан епітеліального бар'єру дихальних шляхів, що опосередковано свідчить про метаболічний стрес.

Обмеження: Прямих вимірювань рівня АТФ у клітинах назального епітелію людини після холодового впливу в доступній літературі не виявлено. Ця гіпотеза є найбільш оригінальною та потребує спеціально спланованих біохімічних досліджень (щткова біопсія + ВЕРХ-аналіз).

Гіпотеза 4 — TRPM8-опосередкована вазоконстрикція як терапевтична мішень

Статус: ПІДТВЕРДЖЕНА на молекулярному рівні, клінічна верифікація відсутня

Гіпотеза передбачає, що фармакологічна блокада TRPM8 запобігає холодо-індукованій вазоконстрикції та знижує симптоми ГХРС.

Підтримуючі докази: Yao et al. (2025) у огляді TRP-каналів підтвердили, що TRPM8 є основним молекулярним сенсором холоду в слизових оболонках дихальних шляхів, а його антагоністи (AMG-333, AMTB) ефективно блокують холодо-індуковані реакції в клінічних моделях. Tekularally et al. (2024) детально описали подвійну роль TRPA1 у фізіології дихальних шляхів, включаючи його участь у нейрогенному запаленні та вазомоторних реакціях. Hooper & Taylor-Clark (2023) показали, що агоністи TRPM8 (ментол, WS-12) модулюють рефлекторні реакції дихальних шляхів, що підтверджує функціональну значущість цього рецептора в клінічному контексті. Vašek (2025) підтвердив, що термогенні стимули модулюють імунну відповідь через термосенсорні рецептори.

Обмеження: Клінічних РКД з інтраназальним введенням антагоністів TRPM8 при ГХРС не проводилось. Більшість даних отримано з доклінічних моделей болю та астми.

Гіпотеза 5 — Синергізм холоду та вірусу («вікно вразливості»)

Статус: ПІДТВЕРДЖЕНА (конвергентні непрямі докази)

Гіпотеза стверджує, що попередній холодовий вплив підвищує сприйнятливості до риновірусної інфекції щонайменше у 2 рази.

Підтримуючі докази: Huang et al. (2025) безпосередньо продемонстрували, що холодний потік повітря порушує антивірусні імунні захисні функції слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Otter et al. (2024) показали, що інтерференова сигналізація в назальному епітелії є ключовим детермінантом противірусного захисту, а її пригнічення (зокрема, холодом) суттєво підвищує вірусну реплікацію. Chen et al. (2026) описали нейроімунні схеми в патофізіології дихальних шляхів, що пов'язують холодовий стрес із підвищеною вірусною сприйнятливістю через нейрогенне запалення та імуносупресію.

Обмеження: Контрольованих досліджень з послідовним холодовим впливом та вірусною інокуляцією у людей не проводилось з етичних міркувань. Кількісна оцінка «2-кратного підвищення ризику» є теоретичною і потребує верифікації.

Гіпотеза 6 — Термоадаптація через систематичне загартовування

Статус: ПРАВДОПОДІБНА, докази непрямі

Гіпотеза передбачає, що 8-тижнева програма загартовування призводить до вимірюваних адаптивних змін у слизовій носа.

Підтримуючі докази: Vrenner et al. (1999) показали, що попереднє нагрівання та фізичне навантаження суттєво модифікують імунні зміни при холододовому впливі, що свідчить про пластичність термоімунних реакцій. Vašek (2025) підтвердив, що систематичні термогенні стимули здатні модулювати як вроджений, так і адаптивний імунітет. Balakin et al. (2025) продемонстрували, що стрес-індукована імуносупресія через нейроендокринні шляхи є модифікованою — тобто піддається корекції через адаптаційні механізми.

Обмеження: Специфічних РКД із програмами загартовування верхніх дихальних шляхів та об'єктивним вимірюванням ЧБВ, sIgA та назального кровотоку не проводилось. Наявні дослідження загартовування мають методологічні обмеження (відсутність сліпого контролю, малі вибірки).

Гіпотеза 7 — Віковий парадокс через диференційований холодовий вплив

Статус: ПРАВДОПОДІБНА, підтримується непрямыми доказами

Гіпотеза стверджує, що вікова закономірність захворюваності (діти > дорослі > літні) пояснюється відмінностями в кількісних показниках холодового впливу, а не імунною компетентністю.

Підтримуючі докази: Monto (2002) та Heikkinen & Järvinen (2003) задокументували вікову закономірність захворюваності, що є несумісною з простою моделлю «накопиченого імунітету» — оскільки літні люди з вираженою імуносенесценцією хворіють рідше за молодих дорослих з повноцінним імунітетом. Rijkers et al. (2026) підкреслюють важливість врахування поведінкових та кліматичних факторів при вивченні імунних реакцій. Ishmatov (2024) описав вікові та статеві відмінності у захисній функції носа щодо холодного, сухого та забрудненого повітря, що безпосередньо підтримує гіпотезу диференційованого впливу.

Обмеження: Відсутні проспективні дослідження з об'єктивним моніторингом холодового впливу (термодатчики, акселерометри) у різних вікових групах з паралельним моніторингом захворюваності.

Гіпотеза 8 — Дефіцит вітаміну D як модифікуючий фактор

Статус: ПІДТВЕРДЖЕНА (непряма доказова база)

Гіпотеза стверджує, що дефіцит вітаміну D потенціює холодо-індуковану імуносупресію та підвищує ризик ГХРС.

Підтримуючі докази: Dogan et al. (2023) безпосередньо показали, що гострий холодовий стрес (4°C, 2 год) знижує відповідь Т-клітин у периферичній крові, причому цей ефект суттєво модулюється рівнем вітаміну D — особи з дефіцитом мали більш виражену імуносупресію. Ivanovska et al. (2025) підтвердили, що пригнічення осі ГГН, пов'язане з низьким рівнем кортизолу (або, навпаки, його надлишком), є ключовим механізмом стрес-індукованої імуносупресії. James et al. (2023) продемонстрували, що фізіологічні стресори, включаючи холодну воду, активують вісь ГГН та підвищують рівень кортизолу, що безпосередньо пов'язано зі зниженням імунної відповіді.

Обмеження: Специфічних РКД із добавкою вітаміну D при ГХРС не проводилось. Наявні дані стосуються переважно вірусних ГРВІ, а не чистого ГХРС.

Гіпотеза 9 — Мікробіомна дисrupція при ГХРС

Статус: **⚠ ТЕОРЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНА, прямих доказів немає**

Гіпотеза стверджує, що холодний вплив спричиняє вимірювані зміни мікробіому верхніх дихальних шляхів.

Підтримуючі докази: Van Woudenberg et al. (2025) показали, що назальний, носоглотковий та бронхіальний епітелій демонструють принципово різні імунні відповіді на різні патогени, що свідчить про важливість мікросередовища слизової. Wang et al. (2025) підтвердили, що вірусна інфекція суттєво змінює назальне запалення та мікробіомний баланс. Vackaert et al. (2024) описали роль нейрональних шляхів у назальній гіперреактивності, що може опосередковано впливати на мікробіомний склад через зміни секреції та рН слизової.

Обмеження: Прямих досліджень впливу гострого холодного стресу на мікробіом верхніх дихальних шляхів людини методом 16S рРНК-секвенування не проводилось. Це є найменш вивченою гіпотезою з усіх десяти.

Гіпотеза 10 — Нейрогенне запалення як первинний механізм

Статус: **☑ ПІДТВЕРДЖЕНА на молекулярному рівні**

Гіпотеза стверджує, що активація TRPA1 та вивільнення субстанції P і CGRP є первинним і достатнім механізмом для розвитку повного симптомокомплексу ГХРС.

Підтримуючі докази: Tekulapally et al. (2024) детально описали подвійну роль TRPA1 у фізіології дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, підтвердивши, що активація TRPA1 холодом (<17°C) призводить до вивільнення субстанції P та CGRP із сенсорних нервових закінчень. Chen et al. (2026) описали нейроімунні схеми в патофізіології дихальних шляхів, що включають нейрогенне запалення як ключовий механізм симптомоутворення. Bessac & Jordt (2008) у класичній роботі показали, що TRPA1-специфічний антагоніст HC-030031 скасовує нейропептид-опосередковану констрикцію дихальних шляхів. Chung & Mazzone (2025) підтвердили, що нейропатичні механізми, включаючи TRPA1-опосередковане нейрогенне запалення, є ключовими в патофізіології гіперреактивності дихальних шляхів.

Обмеження: Специфічних вимірювань субстанції P та CGRP у назальному лаважі при ГХРС (на відміну від алергічного риніту) не проводилось. Необхідні ex vivo дослідження на ізольованій назальній слизовій людини.

★ Зведена таблиця верифікації гіпотез

№	Гіпотеза	Статус	Рівень доказів
1	Нозологічна самостійність	☑ Частково підтверджена	Непрямі (B)
2	Температурний поріг ЧБВ	☑ Підтверджена	Прямі (A–B)
3	Метаболічне виснаження АТФ	⚠ Правдоподібна	Теоретичні (C)
4	TRPM8-блокада як профілактика	☑ Молекулярно підтверджена	Доклінічні (B)
5	Синергізм холод + вірус	☑ Підтверджена	Непрямі (B)
6	Термоадаптація через загартовування	⚠ Правдоподібна	Непрямі (C)
7	Віковий парадокс через вплив	☑ Правдоподібна	Непрямі (B)
8	Вітамін D як модифікатор	☑ Підтверджена	Непрямі (B)
9	Мікробіомна дисrupція	⚠ Теоретична	Відсутні (D)
10	Нейрогенне запалення (TRPA1)	☑ Молекулярно підтверджена	Прямі (A–B)

Рівні доказів: A — прямі клінічні; B — непрямі/доклінічні; C — теоретичні/аналогові; D — відсутні

ВИСНОВКИ

Висновок 1. П'ять патофізіологічних механізмів утворюють самодостатній каскад

Найважливішим теоретичним внеском роботи Gozhenko et al. (2025) є демонстрація того, що **п'ять взаємопов'язаних механізмів** — TRPM8/TRPA1-опосередкована вазоконстрикція, мукоциліарна дисфункція, метаболічний стрес, нейроендокринна імуносупресія та компрометація епітеліального бар'єру — утворюють **самодостатній патофізіологічний каскад**, здатний відтворити повний симптомокомплекс «застиуди» без участі будь-якого вірусного агента. Кожен із цих механізмів підкріплений незалежними науковими доказами: TRPM8/TRPA1 — молекулярними дослідженнями; мукоциліарна дисфункція — фізіологічними дослідженнями; метаболічний стрес — термодинамічними розрахунками авторів; нейроендокринна імуносупресія — ендокринологічними дослідженнями; компрометація бар'єру — дослідженнями епітеліальної фізіології. Синергетична взаємодія між цими механізмами підсилює патологічний ефект кожного з них, що пояснює, чому навіть помірний холодний вплив може викликати виражені клінічні симптоми. Цей висновок є фундаментальним для переосмислення патогенезу «застиуди» і відкриває нові терапевтичні мішені, що раніше не розглядалися у цьому контексті.

Висновок 2. Термодинамічні розрахунки кількісно підтверджують метаболічне навантаження

Оригінальні термодинамічні розрахунки, представлені в огляді, є важливим методологічним внеском, що вперше **кількісно обгрунтовує** метаболічний стрес як механізм ГХРС. Розрахована потужність кондиціонування холодного повітря (0°C) — $\approx 14,2$ Вт, що становить $\sim 18\%$ базального метаболізму у спокої — є цілком реалістичною та фізіологічно значущою величиною. При фізичному навантаженні (хвилинний об'єм 30–60 л/хв) ця частка зростає до 25–35%, а при екстремальних умовах (-20°C) може досягати 40–50% базального метаболізму. Такі витрати є порівнянними з енергетичними витратами на підтримку серцевого ритму ($\sim 7\%$ БМ) або роботу нирок ($\sim 10\%$ БМ), що свідчить про їх клінічну значущість. Клітини миготливого епітелію, що вже витрачають значну частину АТФ на підтримку биття війок (12–15 Гц), стикаються з додатковим енергетичним навантаженням, що може призводити до відносного АТФ-дефіциту, порушення функції іонних насосів та активації стресових сигнальних шляхів (NF- κ B, MAPK). Ці розрахунки є теоретично коректними, однак потребують прямої експериментальної верифікації шляхом вимірювання рівнів АТФ у назальному епітелії після холодового впливу.

Висновок 3. Синергетична модель «ГХРС як ворота» є науково обгрунтованою

Концепція ГХРС як «ворот» для вірусної інфекції є одним із найбільш клінічно значущих висновків огляду. Три незалежних механізми підвищують вірусну сприйнятливість після холодового впливу: (1) порушення мукоциліарного кліренсу подовжує час контакту вірусів зі слизовою; (2) зниження sIgA зменшує нейтралізацію вірусів на поверхні слизової; (3) пригнічення інтерференової сигналізації знижує противірусний захист клітин. Huang et al. (2025) безпосередньо підтвердили, що холодний потік повітря порушує антивірусні захисні функції слизової. Otter et al. (2024) показали, що інтерференова сигналізація в назальному епітелії є ключовим детермінантом противірусного захисту. Ця синергетична модель пояснює клінічний феномен «важкої застуди після переохолодження» без необхідності постулювати пряму причинно-наслідкову роль холоду у вірусній інфекції. Концепція «вікна вразливості» (2–4 год після холодового впливу) є клінічно практичною та може бути використана для розробки профілактичних рекомендацій.

Висновок 4. Вирішення вікового парадоксу через модель диференційованого впливу є переконливим

Запропоноване Gozhenko et al. (2025) пояснення вікового парадоксу через відмінності в кількісних показниках холодового впливу є **більш парсимонійним та доказово-узгодженим**, ніж традиційна гіпотеза «накопиченого імунітету». Традиційна гіпотеза має фундаментальне протиріччя: якщо «накопичений імунітет» захищає дорослих, то чому літні люди — з вираженою імуносенесценцією та значно меншим репертуаром антитіл — хворіють рідше за молодих дорослих? Альтернативна модель впливу є логічно послідовною: діти проводять більше часу на вулиці в холодну погоду, менш ефективно одягаються, мають вищий відносний хвилинний об'єм дихання (на кг маси тіла) та менш розвинені терморегуляторні механізми. Ishmatov (2024) підтвердив існування вікових відмінностей у захисній функції носа щодо холодного повітря. Rijkers et al. (2026) підкреслюють необхідність врахування поведінкових факторів при аналізі кліматичних впливів на імунну систему. Для остаточної верифікації необхідне проспективне когортне дослідження з об'єктивним моніторингом холодового впливу (носимі термодатчики) у трьох вікових групах.

Висновок 5. Відсутність антибіотиків та противірусних при чистому ГХРС є науково обгрунтованою

Одним із найбільш практично значущих висновків огляду є обгрунтування **відмови від антибіотиків та противірусних препаратів** при чистому ГХРС. Якщо симптоми розвинулись протягом 2 годин після холодового впливу, відсутня лихоманка та системні симптоми, а симптоми зменшуються при зігріванні — це є чистий ГХРС, при якому ні антибіотики, ні противірусні препарати не мають патогенетичного обгрунтування. Нераціональне призначення антибіотиків при «застуді» є однією з основних причин антибіотикорезистентності — глобальної проблеми охорони здоров'я. Концепція ГХРС надає лікарям **чіткий клінічний алгоритм** для відмови від антибіотиків при типовій картині холодо-індукованого риніту. Натомість патогенетично обгрунтованим лікуванням є: зігрівання, парові інгаляції (42–45°C), сольові назальні спреї та адекватна гідратація. Ці втручання спрямовані на відновлення нормального кровотоку в слизовій, відновлення мукоциліарного кліренсу та нормалізацію реологічних властивостей слизу.

Висновок 6. Термічний захист дихальних шляхів є недооціненою профілактичною стратегією

Огляд переконливо обгрунтовує, що **активний термічний захист верхніх дихальних шляхів** є самостійною та ефективною профілактичною стратегією, що доповнює (а не замінює) противірусні заходи. НМЕ-маски (теплообмінники вологи та тепла), що підігрівають і зволожують вдихуване повітря, мають чітке патофізіологічне обгрунтування: вони безпосередньо усувають тригер ГХРС — вплив холодного сухого повітря на слизову носа. Розрахункова ефективність НМЕ-масок (зниження частоти ГХРС на 40–60%) є клінічно значущою. Традиційні шарфи та маски, що підігрівають вдихуване повітря на 5–10°C, є доступним та економічно ефективним засобом профілактики. Ці рекомендації є особливо важливими для груп ризику: дітей, зовнішніх працівників, спортсменів, що тренуються на відкритому повітрі, та пацієнтів з хронічними захворюваннями дихальних шляхів. Brenner et al. (1999) підтвердили, що попередня теплова підготовка модифікує імунні зміни при холодовому впливі, що є непрямим підтвердженням ефективності термічного захисту.

Висновок 7. Економічний потенціал концепції ГХРС є колосальним

Глобальний тягар «застуди» — ~ 9 мільярдів епізодів на рік, ~ 105 мільярдів доларів США прямих та непрямих витрат — є одним із найбільших в усій медицині. Якщо хоча б **20–30% цих випадків** є чистим ГХРС, що не потребує медикаментозного лікування та може бути ефективно попереджений термічним захистом, потенційна економія становить **20–30 мільярдів доларів щорічно**. Fendrick et al. (2003) оцінили загальний тягар невірусних респіраторних захворювань у понад 40 млрд доларів щорічно лише у США. Впровадження концепції ГХРС у клінічну практику дозволить: знизити нераціональне призначення антибіотиків (економія 1–2 млрд доларів/рік у США); скоротити кількість непотрібних візитів до лікаря; зменшити кількість непотрібних лабораторних досліджень; підвищити виробничу продуктивність через ефективну профілактику. Профілактичні втручання (НМЕ-маски вартістю 5–15 доларів) мають надзвичайно сприятливий профіль економічної ефективності та можуть окупитись протягом одного зимового сезону.

Висновок 8. Дослідницький порядок денний є чітко структурованим та реалістичним

Сформульовані 10 гіпотез та 10 дослідницьких проблем утворюють **логічно послідовний та методологічно реалістичний** дослідницький порядок денний. Гіпотези ранжуються від тих, що потребують відносно простих лабораторних досліджень (Гіпотеза 3 — вимірювання АТФ у назальному епітелії; Гіпотеза 4 — лазерна доплерівська флоуметрія), до тих, що вимагають складних клінічних досліджень (Гіпотеза 10 — контрольована вірусна інокуляція). Пріоритетними є: (1) проспективні когортні дослідження з вірусологічним контролем для встановлення реальної частки ГХРС у структурі ГРВІ; (2) молекулярні дослідження ролі TRPM8/TRPA1 як терапевтичних мішеней; (3) РКД профілактичних втручань (НМЕ-маски) у групах ризику. Методологічно

критичним є використання об'єктивного моніторингу холодового впливу (носимі термодатчики, інтраназальні термометри) та комплексного вірусологічного тестування (мультиплексні ПЛР-панелі на 15–20 вірусів) у всіх дослідженнях. Міжнародна наукова співпраця є необхідною умовою для проведення достатньо потужних досліджень.

Висновок 9. Парадигматичний зсув є науково обґрунтованим, але потребує клінічної верифікації

Запропонований Gozhenko et al. (2025) парадигматичний зсув від **патоген-центричної до хост-відповідної моделі** «застиди» є науково обґрунтованим і підтримується конвергентними доказами з фізіології, імунології, нейронауки та термодинаміки. Однак для повноцінного прийняття цієї парадигми науковою спільнотою необхідна пряма клінічна верифікація ключових гіпотез. Зокрема, критично важливим є проведення великого проспективного дослідження, що одночасно: (а) об'єктивно вимірює холодовий вплив; (б) проводить комплексне вірусологічне тестування; (в) реєструє детальний часовий анамнез симптомів; (г) оцінює відповідь на зігрівання. Такі дані дозволять встановити реальну частку чистого ГХРС у структурі гострих респіраторних захворювань і надати емпіричне підтвердження (або спростування) концепції. Важливо підкреслити, що ця парадигма **не заперечує** ролі вірусів, а розширює розуміння патогенезу, додаючи терморегуляторний вимір.

Висновок 10. Суспільне та регуляторне значення концепції ГХРС виходить за межі академічної медицини

Концепція ГХРС має далекосяжні імплікації, що виходять за межі клінічної медицини. **По-перше**, включення ГХРС до МКХ-11 як окремої нозологічної одиниці дозволить систематично збирати епідеміологічні дані, розробляти стандартизовані протоколи та проводити порівняльні дослідження. **По-друге**, концепція ГХРС має важливі імплікації для **охорони праці**: працівники, що регулярно піддаються холодовому впливу (будівельники, рибалки, військовослужбовці), повинні розглядатись як група підвищеного ризику, а відповідні заходи захисту — включатись до нормативних вимог. **По-третє**, в контексті **глобальних кліматичних змін** (Rijkers et al., 2026) розуміння ролі холодового стресу у захворюваності набуває нового значення: зміни сезонних температурних патернів можуть суттєво впливати на епідеміологію ГХРС. **По-четверте**, концепція ГХРС є важливою для **педіатричної практики**: батьки та педагоги повинні розуміти, що адекватний термічний захист дитини є не «бабусиним забобоном», а науково обґрунтованою профілактичною стратегією. Нарешті, ця концепція відкриває новий напрямок **фармакологічних досліджень** — розробку антагоністів TRPM8/TRPA1 як специфічних засобів профілактики ГХРС, що може стати значним комерційним та медичним досягненням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ / REFERENCES (APA 7)

- Allan, G. M., & Arroll, B. (2014). Prevention and treatment of the common cold: Making sense of the evidence. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 186(3), 190–199. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121442>
- Balakin, E., Yurku, K., Ivanov, M., Izotov, A., & Nakhod, V. (2025). Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of neuroendocrine, cytokine, and cellular processes. *Biology*, 14(1), 76. <https://doi.org/10.3390/biology14010076>
- Bramley, T. J., Lerner, D., & Sames, M. (2002). Productivity losses related to the common cold. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44(9), 822–829. <https://doi.org/10.1097/00043764-200209000-00004>
- Brenner, I. K. M., Castellani, J. W., Gabaree, C., Young, A. J., Zamecnik, J., Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1999). Immune changes in humans during cold exposure: Effects of prior heating and exercise. *Journal of Applied Physiology*, 87(2), 699–710. <https://doi.org/10.1152/jap.1999.87.2.699>
- Chen, Q., Jia, N., Liu, J., Xu, C., Shen, Z., & Shi, S. (2026). Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: Decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting. *Annals of Medicine*, 58(1), 2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>
- Dogan, M., Sevgili, A. M., & Kozanoglu, I. (2023). Effect of acute or subchronic stress on T cell response in peripheral blood: Regulatory role of vitamin D. *Indian Journal of Experimental Biology*, 61(3), 108–115.
- Douglas, R. G., Jr., Lindgren, K. M., & Couch, R. B. (1968). Exposure to cold environment and rhinovirus common cold: Failure to demonstrate effect. *New England Journal of Medicine*, 279(14), 742–747.
- Eccles, R. (2002). An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Oto-Laryngologica*, 122(2), 183–191. <https://doi.org/10.1080/00016480252814207>
- Fendrick, A. M., Monto, A. S., Nightengale, B., & Sames, M. (2003). The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Archives of Internal Medicine*, 163(4), 487–494. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>
- Gozhenko, A., Zukow, W., Gozhenko, O., & Vitiukov, O. (2025). Pathophysiological role of thermoregulatory reactions in the development of common cold diseases: Paradigmatic shift from pathogen-centric to host-response model: A critical review. *Pedagogy and Psychology of Sport*, 24, 64946. <https://doi.org/10.12775/PPS.2025.24.64946>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: Secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*, 5(3), 101–117. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)
- Heikkinen, T., & Järvinen, A. (2003). The common cold. *The Lancet*, 361(9351), 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)
- James, K. A., Stromin, J. I., Steenkamp, N., & Combrinck, M. I. (2023). Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1085950. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085950>
- Johnston, S. L., Pattemore, P. K., Sanderson, G., Smith, S., Lampe, F., Josephs, L., Symington, P., O'Toole, S., Myint, S. H., Tyrrell, D. A. J., & Holgate, S. T. (1993). Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*, 310(6989), 1225–1229. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6989.1225>
- LaVoy, E. C. P., McFarlin, B. K., & Simpson, R. J. (2011). Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness & Environmental Medicine*, 22(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2011.08.005>
- Li, Y., Wu, J., Xu, Y., Dong, J., Xing, B., & Wang, Y. (2025). Cold exposure and the cardiovascular system: From physiological adaptation to pathological risk. *Frontiers in Physiology*, 16, 1740919. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1740919>
- Monto, A. S. (2002). Epidemiology of viral respiratory infections. *The American Journal of Medicine*, 112(6, Suppl. 1), 4S–12S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01058-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01058-0)
- Opdal, S. H., Stray-Pedersen, A., & Eidahl, J. M. L. (2025). The vicious spiral in sudden infant death syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1487000. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1487000>

- Pelon, W., Mogabgab, W. J., Phillips, I. A., & Pierce, W. E. (1957). A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illnesses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 94(2), 262–267.
- Pierre, K., & Schlesinger, N. (2016). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in modulating seasonal changes in immunity. *Physiological Genomics*, 48(12), 867–875. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2016>
- Price, W. H. (1956). The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 42(12), 892–896. <https://doi.org/10.1073/pnas.42.12.892>
- Rijkers, G. T., Timraliyeva, Z., & Mackie, E. (2026). Climate change and the immune system. *Expert Review of Clinical Immunology*, 22(3), 2625969. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2026.2625969>
- 321, 104–112.
- Tufail, A., Jiang, Y., & Cui, X. (2025). A review on the mucus dynamics in the human respiratory airway. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 24(1), 107-123.
- Vašek, D. (2025). The effect of thermogenic stimuli on the immune system [Doctoral dissertation, Charles University]. Charles University Institutional Repository. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/197821>