

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ КОМИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА  
«КОМИ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

*На правах рукописи*

ДЕРНОВОЙ БРОНИСЛАВ ФЕДОРОВИЧ

**ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ  
У ЧЕЛОВЕКА НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ**

1.5.5 – физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
Нужный Владимир Павлович  
доктор медицинских наук,  
Прошева Валентина Ивановна  
доктор биологических наук

Сыктывкар – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>15</b>
1.1 Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у человека в условиях природной адаптации к холоду.....	15
1.2 Кардиоваскулярная система у человека с артериальной гипертонией в климатических условиях Севера.....	52
1.3 Физиологические механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы.....	63
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>73</b>
2.1 Объекты исследования.....	73
2.2 Этапы исследования и виды тестовых воздействий на организм.....	78
2.3 Методы исследования.....	80
2.3.1 Электрокардиография.....	81
2.3.2 Исследование системной гемодинамики.....	82
2.3.3 Эходопплеркардиография.....	83
2.3.4 Электрохемилюминисцентный иммуноанализ.....	85
2.4 Статистическая обработка полученных результатов.....	86
<b>ГЛАВА 3 СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА.....</b>	<b>87</b>
3.1 Кардиогемодинамика и биоэлектрические процессы сердца в условиях постурального изменения кровотока в организме человека.....	87
3.2 Реакция сердца на рефлекторную пробу Ашнера-Даньини.....	102
3.3 Изменение интракардиальной и системной гемодинамики на холодовую пробу.....	109
3.4 Реакция кардиогемодинамики и системного кровообращения на кратковременную физическую нагрузку, пробу Кевдина.....	116

<b>ГЛАВА 4 КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ.....</b>	<b>121</b>
4.1 Структурно-функциональная организация сердечно-сосудистой системы у высококвалифицированных спортсменов-лыжников в зимний период подготовки к соревнованиям.....	121
4.2 Кардиогемодинамика и секреторная функция миокарда у высококвалифицированных спортсменов-лыжников при адаптации к холоду.....	136
4.3 Особенности функционирования правых отделов сердца у лыжников-гонщиков при тренировках на холоде.....	146
4.4 Кардиогемодинамика у человека в прон-позиции.....	150
<b>ГЛАВА 5 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА У ЧЕЛОВЕКА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СЕЗОННЫХ УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ.....</b>	<b>158</b>
5.1 Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у человека с артериальной гипертонией в контрастные по температуре периоды года.....	158
5.2 Реакция сердечно-сосудистой системы у человека с артериальной гипертонией на кардиоселективный $\beta_1$ – адrenoблокатор в контрастные по температуре сезоны года.....	170
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>179</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>186</b>
Практические рекомендации.....	188
Перспективы.....	189
Список сокращений и условных обозначений.....	192
Список литературы.....	195
Приложение. Патенты на изобретения.....	244

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Одной из фундаментальных проблем медицины и экологической физиологии человека остается изучение механизмов адаптации и развития патологических процессов сердечно-сосудистой системы при воздействии холода на организм. Решение этих задач актуально для разработки новых подходов к профилактике, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний у человека на Севере (Афтанас и др., 2015; Hein et al., 2016).

Многочисленные исследования (De Lorenzo et al., 1999; Кривошеков, 2004; McIver et al., 2016; Салтыкова и др., 2018) показывают, что в условиях влияния на организм природных экстремальных факторов происходят изменения в функциональных системах (Панин, 1978; Милованов, 1981; Сороко, 1984; Vallerand et al., 1989; Добродеева, 1995; Jezova et al., 1995; Yoshimitsu et al., 1995; Gulyaeva et al., 2001; Пастухов и др., 2003; Van Ooijen et al., 2004; Makinen et al., 2004; Бойко, 2005; Евдокимов и др., 2007; Бойко, 2009; Гудков и др., 2012; Максимов, 2015, Грибанов и др., 2018) и увеличивается риск нарушения состояния здоровья человека (Кандрор, 1968; Казначеев, 1980; Авцын и др., 1975, 1985; Хаснулин и др., 2012). На Севере, где суровость климата во многом обусловлена низкой температурой атмосферы (Гудков и др., 2012), повышается артериальное давление (Рощевский и др., 1995; Совершаева, 1996; Barnett et al., 2007), а также нагрузка на правое сердце (Матвеев и др., 1978; Варламова, 2001), которые свидетельствуют о напряженности деятельности миокарда. Показано, что при длительном воздействии холода на организм (Mäkinen, 2010) понижается активность симпатической регуляции сердца (Beker et al., 2018), уменьшается количество  $\beta_1$ -адренорецепторов на сарколемме кардиомиоцитов (Маслов и др., 2013), изменяется структура микроангиоархитектоники (Максимов и др., 2016) и повышается парасимпатическая активность (Неверова и др., 1972; Деряпа и др., 1977; Бойко, 2012) в регуляции системы кровообращения. При этом наиболее

значимые аспекты проблемы адаптации человека к холоду все еще остаются малоизученными. К одним из них относится вопрос о функционировании сердечно-сосудистой системы в условиях изменения пред- и постнагрузки на миокард

В холодной атмосфере физическая активность сопровождается большей нагрузкой на систему кровообращения (Ikäheimo, 2018), способствуя риску возникновения внезапной смерти у человека (Горячева и др., 2016; Manus et al., 2016; Scalik, 2016; Linc, 2017). В основе наиболее частых причин летальных событий спортсменов лежат нарушения ритма (Бокерия и др., 2013; Andersen et al., 2013) и функции клапанов сердца (Гаврилова и др., 2014). Однако, для внесения ясности в проблему возникновения опасных для жизни кардиоваскулярных состояний (Никонова, 2013) при воздействии на организм физических нагрузок и экстремальных температур недостаточно сведений о структурно-функциональной организации сердца у человека, тренирующегося на холоде.

Среди природных факторов прямым кардио и ангиотропным эффектом обладают холод и перепады атмосферного давления (Коболова и др., 2006). О негативной роли холодового фактора свидетельствуют снижение коэффициента полезного действия работы сердца у человека на Севере, раннее развитие артериальной гипертензии (Гапон и др., 2009), а также увеличение в холодный сезон заболеваемости (Sheth et al., 1999; Доршакова и др., 2004; Афанасьева и др., 2010; Бойцов, 2013; Солонин и др., 2015; Green et al., 1994; Pham Ngan et al., 2014; Yang et al., 2015; Okeahialam, 2016; Liu et al., 2015; 2019; Skutecki et al., 2019; Sun, 2019) и осложнений (Ma W et al., 2008; Смирнова и др., 2012; Григорьева и др., 2013; Ou et al., 2013; Котовская, 2019; Смирнова, 2019) и патологии органов кровообращения, сопровождающиеся изменением гемодинамики.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что при наступлении холодного времени года увеличивается экстренная госпитализация больных с патологией системы кровообращения: в Китае на 28%, в США на 36%, в России этот показатель повышается в два раза (Ponjan et al., 2017).

На необходимость поиска путей решения существующей проблемы акцентировали внимание научного и медицинского сообщества авторы доклада (Афтанас и др., 2015) на общем собрании Российской Академии наук, специалисты на научной сессии Американской кардиологической ассоциации (Лос-Анджелес, 2012) и на международной конференции по сердечно-сосудистой системы в Китае (Харбин, 2015).

**Степень разработанности.** Известно, что сезонная вариация функционирования системы кровообращения характерна для лиц с нормальной, спортивной и с патологической физиологией сердечно-сосудистой системы (Kristal-Boneh et al., 2000; Kose et al., 2002; Watanabe et al, 2007; Takigawa et al, 2008; Мануйлов 2014). Сведения о сезонной асимметрии функционирования кардиоваскулярной системы, в том числе и у человека на Севере (Истомина 2000; Бочаров и др., 2005; Солонин и др., 2015; Варламова и др., 2018), полученные методом ЭКГ, РЭГ, не позволяют в полной мере оценить картину внутрисердечной гемодинамики при адаптации человека к холоду. Анализ публикаций выявил, что у пожилых людей, при искусственном охлаждении тела, повышение пред и постнагрузки сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде и риска возникновения сердечно-сосудистых событий (Wilson et al., 2010). Однако, в литературе практически отсутствуют результаты исследований сезонного влияния низкой температуры атмосферы на центральную гемодинамику северян. Все это явилось предпосылкой для изучения методом эходоплерографии сердца у человека на Севере.

Морфофункциональные особенности левых отделов сердца спортсменов хорошо изучены с помощью ультразвука (Талибов, 2011). Исследование правых отделов сердца из-за его формы, расположения и тонкой стенки миокарда является более сложной (Harmon et al, 2014) и вместе с тем актуальной задачей для изучения физиологии спортивного сердца. Замечено, что зимой у лыжников затрагиваются биоэлектрические процессы в миокарде (Гудков и др., 2016; Пантелеева, Рощевская, 2018). Показано, что при физической нагрузке нарушается физиологическая функция трикуспидального клапана (Douglas et al.,

1989; Gjerdalen et al., 2015), увеличивается размер правого желудочка (Ascenzi et al., 2016, Persch et al., 2020). Есть свидетельства того, что после спортивных нагрузок повышается уровень натрийуретических пептидов В-типа и увеличивается риск повреждения клеток миокарда (Windermann et al., 2012), которое может приводить к дисфункции, а со временем к аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Опубликованных исследований о сезонных колебаниях размеров, деятельности структур и внутрисердечной гемодинамики правого сердца у спортсменов-лыжников на Севере в доступной литературе не обнаружено. В этой связи актуальным представляется комплексное изучение сердца спортсменов-лыжников в климатических условиях Европейского Севера.

Хроническая нагрузка на сердце возникает при гемодинамических нарушениях (Нектор et al., 2005) и характерна для лиц с артериальной гипертонией (Чазова и др., 2015). С помощью эхокардиографии у лиц с гипертензией устанавливались архитектоника миокарда (Фомин и др., 2002; Кадин и др., 2003), различия геометрии камер сердца (Georgiades et al., 1996), особенности диастолической и систолической функции левого желудочка (Купчинская и др., 2003; Шопин и др., 2003). В условиях Севера у человека с хронической нагрузкой на миокард изучалась системная гемодинамика (Ветошкин, 2014). Выявленные сезонные различия функционирования системы кровообращения (Бочаров 2015; Гудков и др., 2017; Варламова, 2021) не дают полного представления о деятельности сердца в условиях хронической нагрузки. В литературе до настоящего времени не встречались публикации о сезонных отличиях структурно-функциональной организации сердца у человека в условиях хронической нагрузки на Севере.

Предполагается, что на Севере длительная сезонная напряженность сердечно-сосудистой системы организму физиологически не выгодна, так как требует повышенных энергозатрат (Пастухов и др., 2003), лимитирует время релаксации миокарда и процессы восстановления в сердце. В контексте существующей концепции о минимизации напряжения висцеральных систем при воздействии на организм низкой температуры (Пастухов и др., 2003; Максимов и

др., 2009) для исследования выдвинута гипотеза: «На Европейском Севере России в условиях зимы у человека повышается роль механизмов, регулирующих гомеостазис кровообращения».

С учетом всего вышеизложенного становится очевидным, что исследования, направленные на изучение сердца в условиях изменения гемодинамики в холодное время года на Севере России, актуальны для экологической физиологии человека, спортивной и клинической медицины. В этой связи были поставлены цели и задачи исследования, а для их реализации согласно рекомендациям (Афтанас и др., 2015) использованы новые методические возможности.

**Цель работы** – изучение закономерностей функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях изменения гемодинамической нагрузки у человека в контрастные по температуре сезоны года на Европейском Севере России.

**Задачи исследования:**

1. Изучить закономерности функционирования сердца у лиц, не занимающихся спортом, а также у мужчин с циклической и хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему в холодный сезон года.
2. Определить внутрисердечную гемодинамику в условиях физической нагрузки, постурального изменения венозного возврата к сердцу и воздействия холода на организм у мужчин, не занимающихся спортом.
3. Изучить структурно-функциональную организацию сердца у мужчин с циклическими нагрузками на сердечно-сосудистую систему.
4. Определить морфофункциональную организацию сердца у человека с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, вызванной артериальной гипертонией.
5. Изучить структурно-функциональную организацию сердца у человека с артериальной гипертонией в условиях понижения симпатической активности.

**Научная новизна исследования.** Впервые выполнено интегративное исследование сердца у человека при адаптации к холоду на Европейском Севере России. Впервые проведено сезонное эхокардиографическое исследование сердца



у человека на Севере. Впервые использован сравнительный подход при изучении клапанного аппарата правого сердца. В результате комплексного (эхокардиографического, электрофизиологического и биохимического) исследования выявлены общие закономерности функционирования парасимпатического отдела вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы у человека на Севере при адаптации к контрастным сезонам года. Впервые установлено, что в холодный сезон года у мужчин с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, вызванной артериальной гипертонией, увеличивается систолическое напряжение миокарда левого желудочка и снижается внутрисердечная гемодинамика. Обнаружено, что у человека с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, вызванной артериальной гипертонией в зимний период, повышается чувствительность сердца к кардиоселективному  $\beta_1$ -адреноблокатору «Метопролол». Впервые установлено, что у спортсменов-лыжников тренировки на холоде сопровождаются сниженным уровнем секреторной функции миокарда. Выявлено, что для лыжников-гонщиков высокой квалификации характерна умеренная регургитация на интактном трикуспидальном клапане. Выявлено, что зимой у человека, не занимающегося спортом, при увеличении гемодинамики меньше, чем летом, повышается систолический кровоток в легочной артерии. Впервые установлено, что у лыжников-гонщиков высокой квалификации зимой увеличивается время гемодинамики в легочной артерии и скорости диастолического кровенаполнения желудочков сердца.

В методическом плане запатентован модифицированный вагусный тест с физической нагрузкой (Патент № 2574792). Для оценки деятельности сердца при изменении гемоциркуляции в организме предложен способ определения реакции кардиогемодинамики (Патент № 2547805).

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Результаты исследований расширяют современные представления о функционировании сердечно-сосудистой системы у человека на Севере. Полученные данные вносят существенный вклад в понимание причин, лежащих в основе сезонного снижения

адаптационного потенциала организма, донозологических изменений в сердце, увеличения заболеваний сердечно-сосудистой системы и терминальных осложнений патологии органов кровообращения у северян в холодное время года. Установленные особенности сезонных изменений системной и внутрисердечной гемоциркуляции в ответ на модальное изменение венозного возврата к сердцу, локальное воздействие холода на организм, физическую нагрузку, а также обнаруженное усиление тормозного влияния вагуса в вегетативной регуляции сердца в период повышенных требований к организму, уменьшение зимой секреторной функции кардиомиоцитов представляют теоретическую значимость для дальнейшего изучения системы кровообращения при сложных формах природных адаптаций и являются важным дополнением в концепцию минимизации функционального напряжения висцеральных систем при адаптации организма к холоду (Пастухов и др., 2003; Максимов и др., 2009). Полученные данные могут лечь в основу профилактики патологии сердечно-сосудистой системы у человека на Севере. Установленный факт повышения эффекта  $\beta$ -адреноблокатора на деятельность сердца человека в холодный период года может служить важным критерием в сезонном назначении и приеме кардиоселективного фармакопрепарата. Сведения о сниженной секреторной функции миокарда при гемодинамических нагрузках на холоде, данные о феномене недостаточности трикуспидального клапана вносят ясность в представление риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у человека на Севере.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Для мужчин с циклической и хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему в сравнении с мужчинами, не занимающихся спортом, зимой характерны более выраженные изменения внутрисердечной гемодинамики.
2. Зимой у спортсменов-лыжников высокой квалификации повышается время систолического кровотока в легочной артерии, увеличиваются скорости раннего диастолического кровенаполнения левого желудочка, раннего и позднего диастолического кровенаполнения правого желудочка.

3. У высококвалифицированных лыжников-гонщиков снижен уровень секреторной функции миокарда в холодный сезон года.
4. У мужчин с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, обусловленную артериальной гипертонией, зимой повышается отрицательный хронотропный, инотропный и гипотензивный эффект  $\beta_1$ -адреноблокатора.
5. В зимний период года у мужчин с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, вызванной артериальной гипертонией, снижен внутрисердечный кровоток и повышено систолическое напряжение миокарда левого желудочка.

**Внедрение.** Результаты диссертационной работы нашли применение в качестве методологической основы диагностики и лечения больных с сердечно-сосудистой патологией в «Клиническом кардиологическом диспансере» Министерства здравоохранения Республики Коми (акт внедрения от 20.05.20), в «Медико-санитарной части МВД России по Республике Коми» (акт внедрения от 15.05.20), при чтении курсов по физиологии системы кровообращения у человека на профилирующей кафедре «Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина» (акт внедрения от 21.05.20). Запатентован модифицированный вагусный тест (Патент № 2574792) и способ определения реакции кардиогемодинамики на изменение кровотока в организме человека (Патент № 2547805).

**Степень достоверности и апробация работы.** Степень достоверности результатов определяется стандартизацией условий проведения исследований, достаточным количеством испытуемых, а также использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Результаты работы в различных формах представлены и доложены: на XXIII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (г. Воронеж, 2017); на ежегодном совещании Скандинавского физиологического общества, (г. Хельсинки, Финляндия, 2012); на V Научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа «Геронтология: от кардиологии к социально-экономическим аспектам» (г. Сыктывкар, 2011); на научно-практической конференции Северо-Западного

федерального округа «Высокие технологии в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы» (г. Сыктывкар, 2012); на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, под патронажем ВОЗ «Стратегия адаптации системы здравоохранения в условиях изменения климата на Севере Российской Федерации – в действии» (г. Архангельск, 2012); на Всероссийском конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2013); на VI международном конгрессе: «Кардиология на перекрестке наук совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку» (г. Тюмень, 2015); на XI Международном симпозиуме по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (г. Нижний Новгород, 2016); на XIII Международном симпозиуме по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, (г. Тюмень, 2018); на XIV Международном симпозиуме по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (г. Тюмень, 2019); на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-физиологические основы спортивной деятельности на Севере» ( г. Сыктывкар, 2019); на XVI Всероссийской конференции с международным участием «Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели» (г. Санкт-Петербург, 2020).

#### **Публикации по теме диссертационного исследования**

По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, из которых 12 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК РФ и зарубежных изданиях, приравненных к публикациям ВАК РФ и индексированных в наукометрических базах Web of Science и Scopus, одна коллективная монография и 2 патента на изобретение.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором самостоятельно сформулирована проблема, поставлена цель, научные задачи и выполнены инструментальные исследования. Проведена статистическая обработка, анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов. Подготовлены тексты научных публикаций, диссертации и автореферата.

**Легитимность исследования.** Все процедуры проведения исследования с человеком соответствовали этическим медико-биологическим нормам изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества. Обследуемые после предварительного информирования об этапах исследования добровольно, в письменном виде, давали согласие на участие в экспериментах и при желании, на любом из этапов могли отказаться от него. При обращении с животными соблюдены все правила этики (the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, опубликованные – The US National Institutes of Health (NIH Publication No. 85-23, в редакции 1996 г.). Протоколы экспериментов с человеком и животными одобрены независимым локальным комитетом по этике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований и обсуждением полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 281 отечественных и 202 зарубежных источника. Материал иллюстрирован 15 таблицами и 16 рисунками. Работа выполнена в отделе медицинской и экологической физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми НЦ УрО РАН и в кабинете функциональной диагностики ФКУЗ «Медико-санитарной части МВД России по Республике Коми». Часть результатов, представленных в настоящей работе, была получена в ходе исследований, поддержанных Грантом РФФИ № 11-04-01933а, Грантом Президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны РФ» № 10103-8000/56. Работа частично была выполнена и в рамках бюджетной темы по Программе фундаментальных научных исследований на 2013-2020 годы. № ГР АААА-А16-116040110021-7.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Работа соответствует специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, медицинские науки. Область исследования: пункт 1 – «Изучение закономерностей

и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма», 3 – «Исследование закономерностей функционирования основных систем организма...», 8 – «Изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим ...условиям», 9 – «Анализ характеристик и изучение механизмов биоритмов физиологических процессов», 10 – «Разработка новых методов исследований функций животных и человека».

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Особенности функционирования кардиоваскулярной системы у человека в условиях природной адаптации к холоду

По географическому положению Российская Федерация расположена в Северном полушарии, в северной части материка Евразия и является одной из самых холодных стран в мире (Гаврилова, 2007). Приблизительно 60% ее площади - это северные и приравненные к ним территории, где проживают около 9% трудовых ресурсов страны. Северные регионы продолжают выполнять ключевую роль в национальной экономике, в обеспечении безопасности и защите геополитических интересов России (Гудков и др., 2012). Дальнейшее освоение недр и развитие инфраструктуры на Севере остаются важнейшими задачами государства в современных исторических условиях.

В последнее время северные и Арктические территории находятся в зоне повышенного внимания не только нашего государства, но и ведущих стран мира в связи с вновь открывшейся перспективой разработок и добычи больших природных запасов энергетических ресурсов. Для дальнейшего освоения и успешного развития инфраструктуры северных территорий немаловажное значение имеет решение давно назревших проблем сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни человека (Доршакова и др., 2004; Афтанас и др., 2015), проживающего и работающего в суровых природно-климатических условиях.

На пресс-конференции с журналистами 19 декабря 2019 года президент России В.В. Путин обратил внимание общественности на то, что на современном этапе одной из приоритетных задач государства является решение проблем повышенной смертности населения от внешних и внутренних факторов.

Как известно, большая часть северной территории России расположена в высоких широтах, где погодные условия характеризуются резкими суточными

перепадами атмосферного давления, часто возникающими геомагнитными возмущениями, продолжительным периодом короткого светового дня и холодного времени года (Хаснулин и др., 2016; Солонин, 2019). Такого рода природные явления, вызывая напряженность деятельности организма (Бойко, 2012), оказывают неблагоприятное влияние на здоровье человека (Баженов и др., 2016; Зенина и др., 2017) и продолжительности его жизни (Доршакова и др., 2004; Хаснулин и др., 2015).

По мнению авторов (Мироновская и др., 2011) эти изменения могут быть связаны с состоянием атмосферы, когда в период устойчивого повышения атмосферного давления снижается рассеивание загрязняющих веществ, и этот фактор может существенным образом влиять на повышенную смертность во время волн жары и холода в крупных промышленных городах. Имеются данные, которые свидетельствуют, что вследствие влияния магнитной бури на организм образуются сгустки эритроцитов в сосудах мелкого калибра, ухудшается кровоток и это может приводить к ишемии тканей и органов (Гурфинкель, 2004).

Исследователями (Виллорези и др., 1995; Баженов и др., 2016) была показана положительная корреляционная связь между количеством обращений за экстренной помощью пациентов с болезнью системы кровообращения и уровнем геомагнитной активности. При этом, как указывают авторы (Баженов и др., 2016), такая связь более выражена в зимние месяцы года. В проведенных исследованиях на больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в периоды геомагнитных возмущений отмечается значимое подавление продукции мелатонина. Замечено, что добавление мелатонина в небольшом количестве (3-6 мг) к традиционной терапии снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений (Рапопорт и др., 2011).

Между тем, другие авторы (Messner et al., 2002) не выявили статистически значимой связи между геомагнитной активностью и количеством инфарктов миокарда в северных районах Швеции. По мнению исследователей (Салтыкова и др., 2018), механизмы действия геомагнитных полей и солнечной активности на организмы человека и животных зачастую противоречивы и остаются не вполне



понятными. Связано это с парадоксальностью биологического действия слабых низкочастотных магнитных полей, энергия которых много меньше энергии биохимических превращений (Бинги, 2012; Салтыкова и др., 2018).

По мнению некоторых авторов (Белая, 1990, Plavcova, Kysely, 2013) основными гелиофизическими факторами, вызывающими рост сезонной летальности от патологии органов кровообращения, являются сочетание перепадов атмосферного давления с низкой температурой воздуха, повышенной скоростью ветра и амплитудой магнитного поля Земли, которые чаще встречается зимой и в холодное время межсезонья.

Несмотря на сложность взаимодействия гелиофизических факторов в отношении их негативного влияния на систему кровообращения, большинство исследователей выделяют холодовой фактор (Агаджанян и др., 1996; Гудков и др., 2017; Булыгина и др., 2018; Салтыкова и др., 2018). Низкая температура воздушной среды в северных регионах, во многом вызванная слабой инсоляцией солнечного тепла, является наиболее чувствительной по субъективному восприятию (Марков и др., 2013; Еськов и др., 2019) и оказывает выраженное негативное воздействие на организм человека (Пастухов и др., 2003; Бойцов и др., 2013; Смирнова, и др., 2015).

Установлено, что в холодное время года повышение уровня заболеваемости и смертности замечено не только у северян (Доршакова и др., 2004; Чашин и др., 2017), но и у жителей, проживающих в странах с относительно комфортными климатическими условиями (Pham et al., 2014; McCarty, 2015). По мнению исследователей, кумулятивный (Салтыкова и др., 2018) и отложенный (Pham et al., 2014) эффекты воздействующего на человека холодowego фактора могут негативно сказываться на жизнедеятельности организма в течение всего холодного периода года.

Замечено (Souzin et al., 2015), что отрицательное влияние холодного воздуха особенно повышается в условиях быстрого падения суточной температуры. При этом большое значение имеет и время воздействия гелиофизического фактора на организм. Так, было показано (McCarthy et al.,

2015), что зимний прирост смертности от всех причин в сельских регионах США почти в три раза превосходит таковой в городах и, по мнению авторов, это явление тесно связано с более длительным пребыванием сельских жителей на холоде по сравнению с городскими жителями. Примечательно, что холод организмом может восприниматься даже в случаях, когда температура атмосферы имеет положительные значения, но при этом выходит из зоны комфортных для человека значений.

Интересными наблюдениями в своей работе поделились и другие авторы (Гундаров и др., 1991). Ими показано, что увеличение заболеваемости и смертности населения разных стран мира повышается по мере удаления места проживания от экватора. Как замечено автором (Солонин, 2019), «синдром географической широты» тесно связан с инсоляцией и температурным фактором атмосферы.

Суровые климатические условия затрагивают и генофонд жителей Севера. В частности, установлено, что в ряде случаев частота некоторых наследственных болезней у якутов в десятки раз превышает среднемировой уровень. Кроме того, географические варианты наследования разобщающих белков являются примером генетической адаптации арктических и северных популяций к низкотемпературным условиям проживания (Афтанас и др., 2015). Как видно, плату за адаптацию к суровым условиям природной среды несет не одно поколение, проживающее на Севере.

Описывая негативное влияние природно-климатических факторов на человека, нельзя не остановиться на вопросе социальной организации и жизнеобеспечения населения в регионах с экстремальными температурными условиями окружающей среды, которые сложились на протяжении жизни поколений в суровых климатических условиях. Известно, что эффективные меры защиты организма от экстремальных внешних факторов снижают негативное воздействие на физиологические системы. Эффективное применение их в неблагоприятные сезоны позволяет снизить риск дезадаптации и

преждевременного возникновения патологии сердечно-сосудистой у человека на Европейском Севере.

В качестве иллюстрации можно привести сведения, представленные авторами (Максимов и др., 1999). Так, при оценке параметров сердечно-сосудистой и терморегуляторной системы у жителей Северо-Востока России, которые более 10 лет проживали в Магаданской области и Чукотском автономном округе, а затем выезжали для постоянного проживания в Израиль (Максимов и др., 1999), оказалось, что у тех лиц, материальные возможности которых позволяли обеспечить себе достаточно комфортные условия жизнеобеспечения в Израиле (наличие кондиционера в доме, на работе, автомобиле, отсутствие необходимости длительно находиться в жаркую погоду на открытом воздухе), спустя шесть месяцев после переезда в жаркую страну, не отмечалось выраженных адаптивных перестроек к действию высокой температуры. И, наоборот, у лиц, не имеющих тех или иных возможностей обеспечить себе надлежащий уровень защиты от факторов жаркого климата, такие перестройки носили выраженный характер с явлениями дезадаптации, особенно у людей старше сорока пяти лет.

Любой живой организм стремится избежать негативного воздействия неблагоприятных факторов. Если у эндотермных животных это проявляется термотаксисом, сезонной миграцией, особенно у птиц (Пастухов и др., 2003), то человек, проживающий на Севере, решает эту проблему путем приспособления своей жизнедеятельности к неблагоприятным условиям среды.

Если в защите от экстремальных метеофакторов эндотермные животные используют укрытия, сезонное увеличение жировой ткани и пушистости меха, которые эффективно защищают организм в суровых природных условиях (Пастухов и др., 2003), то человек для минимизации неблагоприятного воздействия холода использует все доступные средства.

В этом контексте следует обратить внимание на особенности быта, специфических, характерных решений при строительстве жилища, ведения хозяйства, что имеет немаловажное значение для выживаемости человека в

климатических условиях Севера. Вместе с тем проблема адаптации к суровым условиям касается и психоэмоциональной сферы, и социального поведения народов, населяющих Северные регионы.

Для примера можно отметить, что с целью минимизации потерь тепла в доме, жилье обустраивается с малыми проемами окон, дверей, низкими потолками, большими «русскими» печами для поддержания комфортной температуры в жилище. В зимнее время года, как правило, семья старается занять меньшую площадь жилья и проживает более компактно в целях минимизации потерь тепла. В северных регионах широко используют бани и сауны для согревания организма. Многослойность и использование в верхней одежде меховых изделий направлено на уменьшение потерь тепла организмом, как зимой, так и в периоды межсезонья. При ведении хозяйства отмечается близкое расположение животных к жилью человека, зачастую под «одной крышей». Это обусловлено не только заботой в создании для животных комфортных по температуре условий, но вызвано стремлением минимизации пребывания человека на холоде во время ведения хозяйства. На огородах практически отсутствуют большие деревья и кустарники, которые могут препятствовать проникновению солнечной инсоляции в окна жилища. На Юге, в отличие от Севера, сажают деревья и кустарники с большой кроной, для создания защиты жилища и дворовой территории от избыточной инсоляции.

Обращая внимание на традиционный «северный тип питания», следует отметить, что в условиях зимы преобладают в рационе горячая, жирная и соленая еда, а также квашеные продукты. Все это помогает обеспечивать оптимальный метаболизм, восполнение микроэлементов, витаминов и поддерживать термогенез организма в условиях низких температур окружающей среды.

Кратко останавливаясь на особенностях психоэмоционального статуса у северян необходимо отметить, что для них, в отличие от людей, проживающих в регионах с более высокой температурой среды обитания, на юге и в средней полосе, характерна эмоциональная сдержанность, немногословность, «холодность рассудка», готовность к взаимопомощи, неторопливость в принятии решений и

поступках. В этой связи интересными представляются данные, свидетельствующие, что среди механизмов формирования состояния адаптированности физиологические характеристики являются ведущими только в экстремальных условиях (Авцын и др., 1985; Новиков, 1997), во всех остальных – доминантными являются особенности личности (Apfeldorfer, 1992). Следовательно, адаптивность во многом обусловлена и отношением человека к самому себе, окружающей действительности и собственной деятельности (Судаков, 1999).

Как видно, адаптация человека – это приспособление к требованиям среды и окружения не только путем изменения морфофункциональной организации, но и модификацией поведения, эмоций и отношений, затрагивающих все уровни его существования. Кроме того, эффективность адаптации в значительной степени зависит как от генетически обусловленных свойств регуляторных систем организма, их состояния и резервов, так и от условий воспитания, от того, насколько адекватно человек соизмеряет свои потребности с имеющимися возможностями и осознает мотивы своего поведения (Симонова, 2010).

Таким образом, представляется очевидным, что и социально-бытовой аспект защиты организма от повреждающего воздействия холода, и специфические особенности ментальной и психоэмоциональной сферы у северян не противоречат существующей концепции минимизации основного обмена и функционирования висцеральных систем (Пастухов и др., 2003; Максимов и др., 2009) у человека, проживающего в условиях холодной окружающей среды.

Многочисленные исследования (Sheth et al., 1999; Бойцов, 2013; Ветошкин, 2014; Солонин и др., 2015; Skutecki et al., 2019) показывают тесную связь высокой заболеваемости и смертности от осложнений патологии сердечно-сосудистой системы у человека с зимним сезоном года, когда в окружающей среде длительное время преобладает низкая температура. Доминируя среди гелиофизических факторов в погодных условиях зимы не только в высоких широтах, но и в большинстве стран и регионов северного полушария, низкая температура атмосферы, как экстремальный фактор, вызывает повышенный

интерес у физиологов и кардиологов, изучающих характер функционирования различных висцеральных систем и, в частности, систему кровообращения у человека на Севере.

По данным исследований, проведенных авторами (Кондрор, 1968, Неверова и др., 1972; Слоним, 1978; Якименко, 1981; Сороко, 1984; Рощевский и др., 1993; Агаджанян, 1994; Солонин, 1995; Кривошеков, 2004; Евдокимов, 2004; Бойко и др., 2012; Солонин, 2019), установлено, что природная адаптация человека к холоду, предъявляя высокие требования к организму, вызывает приспособительные изменения во многих функциональных системах организма. Показано, что в условиях воздействия высокоширотных метеоусловий формируется северный стресс (Хаснулин и др., 2009; 2012), затрагивается эндокринный (Эндокринная система..., 1992; Helberg et al., 1996; Дубинин и др., 2012; Типисова и др., 2016) и липидный (Бичкаева, 2006; Севостьянова, 2013; Кривошапкина и др., 2018) профили, модифицируется метаболизм (Yoshimitsu et al., 1995; Бойко, 2005), фосфорно-кальциевый обмен (Малявская и др., 2018), иммунологический статус (Добродеева, 1995; Добродеева и др., 2016; Балашова и др., 2018), церебральный энергообмен (Грибанов и др., 2018), температурный гомеостаз (Якименко, 1981; Боченков, и др., 2011; Яковлев и др., 2018), функция внешнего дыхания (Евдокимов и др., 2007; Попова и др., 2008; Гудков и др., 2016), свертывающая система крови (Woodhouse et al., 1994),  $\beta$ -адренергические структуры миокарда (Добродеева и др., 2016).

В оптимизации термогенеза организма, находящегося в условиях экстремально низких температур, участвуют не только эндокринная и кардиореспираторная система, но и бурая жировая ткань (Хаскин, 1975), сократительный и несократительный термогенез мышечной ткани при участии  $\beta$ -адренорецепторного аппарата термогенных тканей организма (Пастухов и др., 2003).

Кроме того, установлено, что изменение углеводного обмена в условиях высоких широт уменьшает потребность организма в витаминах группы В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, в то время как в витаминах А, Д, Е потребность организма существенно возрастает

(Нагорнев и др., 2019). Общеизвестно, что важную роль в адаптации организма к холоду играют и тиреоидные гормоны (Fregly, 1989). Результаты исследований, полученные при изучении структурно-морфологических перестроек щитовидной железы у аборигенного населения Магаданской области, свидетельствуют, что у женского контингента практически полностью отсутствуют явления зобной трансформации и ее низкий уровень (до 5%) у мужчин (Максимов и др., 2001). В то же время, у пришлого населения, с учетом той или иной фазы адаптационного процесса, соотношение Т3 и Т4 достоверно отличались по сравнению с таковыми у аборигенов Севера, а явления гиперплазии были ярко выражены, находясь в пределах 40-70%. При этом зобная трансформация отмечалась в 15-19% (Максимов и др., 2000).

Известно, что зимой, в странах с холодным климатом, регистрируются более низкие значения относительной и абсолютной влажности атмосферы. В это время низкая абсолютная влажность характерна не только для открытого пространства, но и для служебных и производственных помещений. Это приводит к снижению эффективности газообмена кислорода в органах дыхания (Ким, 2015). Кроме того, дыхание сухим холодным воздухом может индуцировать повышение сосудистого сопротивления (Величковский, 2013), напряженность функционирования кардиореспираторной (Евдокимов и др., 2007; Гудков и др., 2012) систем. Установлено, что воздействие низкой температуры на органы дыхания может вызывать констрикцию мелких и средних бронхов (Попова и др., 2008), волемическую перестройку малого круга кровообращения с формированием «северной пневмопатии» (Милованов, 1981), развитие холодовой гипоксии (Якименко, 1981) и гиперфункции правых отделов сердца (Варламова, 2001). Генерализация вазоконстрикторного эффекта низких температур способствует повышению давления в малом круге кровообращения (Пастухов и др., 2003). При этом физиологическая регургитация на трикуспидальном клапане (Bossonne et al., 1999) может увеличивать риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы, особенно зимой при низких температурах воздушной среды, в период гемодинамических нагрузок на сердце, когда

реверсивный кровоток может существенно увеличиваться. Кроме того, предполагается, что феномен сниженной барьерной функции трикуспидального клапана может увеличивать риск возникновения патологии и нарушений ритма сердца не только в донозологическом состоянии, но и в период инволюционных изменений в организме, а также при патологии респираторной системы у человека на Севере.

Таким образом, становится очевидным, что в период адаптации человека к холоду затрагиваются многие висцеральные системы, тесно взаимодействующие с сердечно-сосудистой системой при обеспечении жизнедеятельности организма в жестких климатических условиях. Все это свидетельствует о высокой физиологической «стоимости» приспособления человека к суровым природно-климатическим условиям. В этой связи уместно процитировать слова широко известных в области экологической физиологии ученых Ю.Ф. Пастухова и А.Л. Максимова: «Акклиматизация бесплатной не бывает». Это выражение правомочно не только в физиологическом смысле, но и актуально в социальном аспекте, когда стоит вопрос финансовых затрат на освоение северных территорий, социального благополучия коренного населения и аборигенов, а также людей, работающих вахтовым методом. При этом особое внимание необходимо обращать на охрану здоровья человека, проживающего на Севере. Все эти вопросы должны оставаться в категории приоритетных задач у государства.

Существующие в литературе данные о влиянии холодового фактора на висцеральные системы, в том числе и на функциональное состояние органов кровообращения, свидетельствуют о разном направлении вектора сезонных адаптивных изменений и нередко имеют противоречивый характер. В основном эти сведения касаются человека с донозологическим состоянием органов кровообращения. В литературе мало сведений о сезонных изменениях в системе кровообращения у человека, имеющего патологические отклонения в органах кровообращения, а это вызывает трудности в формировании и в представлении целостной картины влияния холода на функциональное состояние сердца и сосудов у человека на Севере (Маслов и др., 2013).



Следует подчеркнуть, что проведение исследований на человеке сопряжено рядом ограничений и сложностей и, в сравнение с проведением экспериментов на животных, является более сложной и трудно выполнимой задачей (Пастухов и др., 2003). Вероятно, этот аспект является одним из главных сдерживающих факторов в сравнительно небольшом количестве экспериментов, проводимых на человеке с разным физиологическим состоянием органов кровообращения и, особенно, с патологией сердечно-сосудистой системы.

Внести ясность в решение проблемы сезонного увеличения риска возникновения и осложнений патологии сердечно-сосудистой системы поможет дальнейшее изучение функционирования сердца и сосудов у человека как при донозологическом, так и при патологическом состоянии органов кровообращения в условиях природной адаптации организма к холоду на Европейском Севере России.

Как известно, низкая температура воздушной среды, лимитируя жизнедеятельность человека в условиях высоких широт (Гудков и др., 2017), вызывает сезонную модификацию деятельности разных функциональных систем (Адаптация человека..., 2011). Так, высокоинформативным маркером адаптационного процесса организма к холоду выступает сердечно-сосудистая система (Совершаева, 1984; Гудков и др., 1998, Зенченко и др., 2013). Рано включаясь (Агаджанян, 1994) в обеспечение температурного гомеостаза, она реагирует нарушениями микроциркуляции и регионарной гемодинамики (Нагорнев и др., 2019). Кроме того, при оценке физиологических резервов сердечно-сосудистой системы у нефтяников, работающих вахтовым методом в полевых условиях Заполярья, установлено, что в течение вахтового периода у примерно 35% рабочих резервы сердечно-сосудистой системы снижены (Сарычев и др., 2011).

По результатам проведенных исследований замечено, что в условиях адаптации организма к холоду увеличивается частота кардиоритма (Солонин, 1994), повышаются ударный выброс, функция правого сердца (Варламова, 2001), систолическое артериальное давление (Совершаева, 1996), тонус периферических

сосудов (Истомина, 2000). Замечено, что у жителей Севера отмечаются более высокие цифры артериального давления, чем у жителей средней полосы (Солонин, 1995). В этом контексте интересны сведения, представленные чилийскими исследователями (Cabreга et al., 2016), где показана закономерность влияния широтного фактора на развитие гипертензии по мере снижения интенсивности солнечной радиации и температуры воздуха с продвижением места проживания людей от экватора к Южному полюсу (Солонин, 2019).

При сезонном исследовании системной гемодинамики у 1586 мужчин в возрасте от 50 до 84 лет обнаружено, что максимум систолического артериального выявлено в холодное время года - в ноябре, а минимальное в теплое время года - в июле (Näy, 1985).

В работе (Гудков и др., 2011), посвященной изучению влияния судовой среды и специфических факторов Севера на организм при дискретных адаптациях, показано, что непродолжительное (до 15 суток) пребывание в высоких широтах сопровождается усилением функционирования кардиореспираторной системы и снижением адаптационных возможностей человека, поскольку нарушается принцип экономизации физиологических функций, способствующих более полному использованию резервов адаптации человека к условиям окружающей среды. Снижение экономизации сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений, которое уменьшало диапазон хронотропного резерва и ответных реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. При этом необходимый уровень минутного объема кровообращения поддерживался не за счет ударного объема, а за счет частоты сердечных сокращений, который сопровождался большим потреблением миокарда кислорода. При оценке авторами (Гудков и др., 2011) вегетативных функций организма и физической работоспособности у участников экспедиции в заполярье установлено, что функциональная активность вегетативной нервной системы к окончанию рейса возросла и была обусловлена повышением симпатического отдела.

Вместе с тем, в исследованиях, проведенных у человека, находящегося в продолжительном плавании в условиях высоких широт (Гудков и др., 2011), замечено, что в течение первых трех месяцев пятимесячного рейса изменения гемодинамических показателей проявляются синхронизацией изменений частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. К концу рейса она нарушается. По мере истощения резервов организма происходит десинхронизация и поиск новых отношений между параметрами в стремлении найти наиболее экономичный контур управления для достижения оптимального баланса со средой и рабочим циклом.

В контексте обсуждения вопроса об особенностях повышения артериального давления в условиях Севера интересны данные, которые свидетельствуют, что тахикардия, артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда могут рассматриваться как универсальный приспособительный ответ сердечно-сосудистой системы на охлаждение организма, несмотря на видовые отличия, разные уровни терморегуляции и резистивности организма млекопитающих к низкой температуре окружающей среды. При этом было замечено, что после длительного воздействия холода, повышенное АД не возвращалось к исходному уровню даже после 4-недельного прекращения охлаждения тела (Sun, 2010).

Однако, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что реакция кардиоваскулярной системы при адаптации организма к холоду может существенно отличаться. Так, на неоднозначность происходящих изменений в системе кровообращения в условиях влияния на человека низкой температуры воздушной среды указывают результаты исследований, полученные другими авторами. При сравнении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у жителей заполярья (г. Норильск) и жителей средней полосы (г. Москва), обнаружено, что для северян характерны меньшая частота сердечных сокращений, повышенное артериальное давление, гипервентиляция, а также увеличенное потребление кислорода и энергозатрат организмом (Устюшин и др., 1992).

Близкие по направленности хронотропной реакции сердечно-сосудистой системы и изменения системной гемодинамики получены авторами (Демин и др., 2019) при воздушном однократном охлаждении организма с целью повышения резервов парасимпатической регуляции сердца у молодых мужчин на европейском Севере России. Полученные данные позволяют заключить, что под влиянием экспериментального общего охлаждения организма у испытуемых повышается артериальное давление, но снижается частота сердечных сокращений (Демин и др., 2019).

Наряду с описанными особенностями деятельности сердечно-сосудистой системы при адаптации человека к холоду были обнаружены реакции системной гемодинамики противоположной направленности. Так при мониторинге северян, участников проекта «Марс-500», установлено, что в зимний период статистически значимо снижены систолическое, диастолическое артериальное давление и заметно меньше ЧСС. Установленное противоречие в направленности сезонного функционирования системы кровообращения авторы связывают со статистически значимыми отличиями повышенного атмосферного давления и сниженной относительной влажностью воздуха. По мнению авторов, эти факторы могли повлиять на гемодинамику в обратном направлении (Адаптация человека..., 2012).

Как отмечает исследователь (Гембицкий, 1997), сезонное понижение АД может быть обусловлено уменьшением УО, МОК, периферического сосудистого сопротивления, сокращения объема циркулирующей крови, ограничения венозного возврата к сердцу и вязкости крови. Как видно, в сохранении гомеостаза кровообращения при адаптации человека к холоду синергизм вегетативной регуляции сердца и сосудов изменчив и может гетерогенно влиять на деятельность кардиоваскулярной системы. Очевидно, увеличение давления в атмосфере и понижение содержания влажности в холодном воздухе являются значимыми факторами в модуляции функционального ответа сердечно-сосудистой системы на низкую температуру воздушной среды.

У обследованных мужчин на Севере (Сезонная динамика ..., 2009) минимальный уровень показателей частоты сердечных сокращений в покое зарегистрирован в январе, а при выполнении нагрузок – в марте-апреле.

Кроме того, при выполнении физических нагрузок частота сердечных сокращений у северян несколько ниже, чем у жителей высокогорья, но близко к показателям у мигрантов-южан на Севере. У взрослых мужчин условия Севера вызывают отчетливое снижение частоты пульса (Попов, 1965; Тихомиров, 1968; Мочалова, 1972; Деряпа и др., 1977).

Установлено (Сезонная динамика ..., 2009), что уровень систолического артериального давления в покое несколько повышался в ноябре, а в дальнейшем, на протяжении холодного периода года, снижался и достигал минимальных значений в марте месяце. Начиная с апреля, зарегистрировано начало повышения давления, а к маю уже отмечалось выраженное повышение систолического артериального давления. Очевидно, это было связано со значительным ростом среднесуточной температуры наружного воздуха в последний месяц весны.

Сходная закономерность изменения систолического артериального давления отмечалась авторами и при выполнении физических нагрузок. При этом степень выраженности сезонных изменений составила в покое 8%, а при выполнении нагрузок возрастала до 14%. При этом снижения величины диастолического артериального давления в зимние месяцы, в сравнении с июнем, не отмечалось. Однако помесечная картина вариабельности диастолического артериального давления во многом определялась температурой атмосферного воздуха (Сезонная динамика ..., 2009).

Примечательно, что диастолическое артериальное давление во время холодового теста (17°C в течение 60 минут) менее значимо увеличивалось зимой (Yoshimitsu et al., 1995).

Анализ динамики изменений частоты сердечных сокращений показал, что у новоселов по сравнению с уроженцами Севера больше величина частоты сердечных сокращений. Авторы (Гудков и др., 2012) предполагают, что это может свидетельствовать о меньшей эффективности работы миокарда у приезжих, так

как при любом среднем артериальном давлении и минутном объеме кровообращения более высокая частота сердечных сокращений сопровождается большим потреблением кислорода и, следовательно, меньшей экономичностью работы сердца.

Любопытно, что у исследуемой группы новоселов к третьему-четвертому месяцу после переезда на Север величина частоты сердечных сокращений снижается. По мнению авторов (Гудков и др., 2012), физиологический смысл урежения частоты сердечных сокращений заключается в сохранении хронотропного резерва, и при этом сердечно-сосудистой системе предоставляется больший диапазон ответных реакций на нагрузку. Вместе с тем, уменьшение величины периферического сопротивления сосудов у новоселов к пятому месяцу проживания на Севере создает более благоприятные условия для обеспечения деятельности их сердечно-сосудистой системы. Высокий уровень периферического сопротивления в первый месяц у лиц, приехавших на Север, может указывать на возрастание энергетических затрат и уменьшение эффективности работы сердца в этот период, что создает более сложные условия для обеспечения функции сердечно-сосудистой системы, поскольку возрастает противодействие кровотоку в транспортно-демферном звене.

На усиление функции кровообращения и напряжение адаптационных механизмов в первые два месяца после переезда на Север указывают и высокие показатели средне динамического давления. В это же время у новоселов был выше индекс напряжения миокарда. Однако, в последующие месяцы наблюдалось снижение величины индекса напряжения миокарда, что по мнению авторов (Гудков и др., 2012), может рассматриваться как «вработываемость» организма новоселов и функционирование их сердечно-сосудистой системы в более щадящий режим. А если этот вопрос рассматривать в контексте концепции минимизации основного обмена и функционирования висцеральных систем (Пастухов, 2003; Максимов и др., 2009), то такого рода изменения можно оценивать, как оптимизацию энергозатрат сердечно-сосудистой системы человека

в условиях приспособления организма к природным условиям Европейского Севера.

О сложных и неоднозначных физиологических процессах свидетельствуют данные Л.И.Гапон с соавторами (2009). Показано, что первые два года пребывания человека на Севере проявляются мобилизацией приспособительных реакций системы кровообращения, характеризующейся учащением частоты сердечных сокращений, увеличением периферического сопротивления сосудов, объема циркулирующей крови. Период от трех до девяти лет характеризуется умеренным снижением частоты пульса, минутного объема крови и повышением артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. С увеличением «северного» стажа более десяти лет отмечаются склонность к брадикардии, дальнейшее уменьшение объема циркулирующей крови и компенсаторное повышение уровня артериального давления общего периферического сопротивления сосудов. Авторы считают, что в процессах адаптации организма к экстремальным условиям Севера вегетативная нервная система одна из первых включается в регуляцию сердечно-сосудистой системы. При этом симпатический отдел вегетативной нервной системы играет роль кратковременного приспособительного механизма к внешнему воздействию, а парасимпатический отдел вегетативной нервной системы – долговременной стабилизации гомеостаза организма в неблагоприятных условиях (Буганов и др., 2000).

В контексте минимизации функционального напряжения сердца в условиях холода представляют интерес исследования, проведенные на животных. Так, автором (Алюхин, 1975) при изучении вопроса была определена энергетика работающего препарата изолированного сердца крысы для оценки влияния холодной адаптации. Установлено, что КПД сердца после акклиматизации (в течение 5-7 недель, при температуре 1-3 °С) уменьшается (до 7,1%) по сравнению с КПД контрольных (7,7-8%; акклиматизированных при температуре 18-22 °С) и особенно с КПД акклиматизированных к теплу (8,8%; при температуре 25-27 °С). Уменьшение КПД после акклиматизации означает увеличение количества тепла,

освобождающегося в сердечной мышце, при одном и том же количестве производимой сердцем работы. Изменения теплопродукции миокарда проявляются только при работе сердца, холодная акклиматизация не влияет на энергетику остановленного сердца (Пастухов и др., 2003).

На изолированных препаратах сердца изучено так же влияние тироксина (Алюхин, 1976). Выявлено, что при одинаковом расходе энергии сердцем работа, выполняемая изолированными сердцами крыс, получавших тироксин, оказалась значительно меньше. В связи с этим, найдено и снижение КПД сердца (от 7,23% у контрольных до 4,5% у получавших тироксин); это снижение было более значительным в сравнение с влиянием долговременной акклиматизацией к холоду.

Для понимания специфики протекания физиологических процессов у крупных северных млекопитающих при адаптации к сезонным условиям Севера, когда сердечно-сосудистая система организма претерпевает приспособительные изменения, интерес представляют работы авторов (Рощевский и др., 1977; Чермных, и др., 1980). Показано, что зимой, в сравнение с летом, у северного оленя происходит увеличение теплоизоляции в два с половиной раза, а также заметно уменьшается влаго - и теплотери с выдыхаемым воздухом (Соколов и др., 1986). Любопытен факт, свидетельствующий, что северный олень может поддерживать температурный гомеостаз без повышения дополнительной теплопродукции при снижении внешней температуры до  $-40 \dots -60^{\circ}\text{C}$ . При этом следует подчеркнуть, что зимой значительно уменьшается потребление корма и валовая энергия (Соколов и др., 1997).

В исследовании авторов (Соколов и др., 1997) показано, что зимой в сравнение с летом, у северного оленя происходит сокращение в полтора раза суточного времени на различные формы активности (передвижение по пастбищу) увеличение в полтора раза длительности состояния покоя. В связи с этим, энерготраты на активность уменьшаются зимой на 41%, а суммарные суточные траты энергии снижаются на 26%. Близкие по направленности описанные



механизмы защиты от холода наблюдаются у многих млекопитающих севера (грызуны, медведи и т.д.).

Очевидно, что адаптация к холодному климату высоких широт характеризуется не гиперметаболизмом и максимизацией висцеральных функций, а, наоборот, экономией энергии и минимизацией деятельности висцеральных систем организма (Пастухов и др., 2003).

Предполагается, что в основе полученных сведений о разнонаправленных изменениях деятельности системы кровообращения у человека в холодное время года могут находиться и временной фактор нахождения организма на холоде, и выраженность воздействия низких температур на организм, и степень приспособления к холодовому фактору, а так же индивидуальный генетически детерминированный уровень метаболизма, основного обмена и резистентности организма к воздействию некомфортной по температуре окружающей среды.

Подтверждением к нашим суждениям можно привести сведения, свидетельствующие, что в начале периода охлаждения повышается симпатическая активность в регуляции сердечно-сосудистой системы, а в дальнейшем активность симпатической регуляции ослабляется и увеличивается парасимпатический эффект в регуляции сердца (Beker et al., 2018), и наступает брадикардия.

При анализе полученных данных у новоселов Европейского Севера (Гудков и др., 2012) выявляется фазный характер изменений показателей работы сердечно-сосудистой системы в зависимости от срока нахождения их на Севере. Были установлены более высокие величины минутного объема кровообращения в течение всего пятимесячного периода наблюдения у новоселов, приехавших из южных районов России по сравнению с уроженцами Севера, что указывает на большую степень мобилизации функции кровообращения у новоселов Севера.

Как установили авторы (Суханова и др., 2013), реакция сердечно-сосудистой системы в начальный период адаптации к условиям Северо-Востока России у вновь прибывших жителей региона обусловлена повышением систолического и диастолического артериального давления, что является

компенсаторным механизмом при действии низких температур окружающей среды. Именно у юношей-аборигенов были отмечены наиболее низкие показатели артериального давления.

Установлено, что у новоселов, приехавших на Европейский Север, за пятимесячный период увеличивается длительность зубца Р, а амплитуда его не изменяется. Кроме того, привлекает внимание увеличение интервала Р-Q, отражающий период проведения возбуждения на предсердно-желудочковом участке проводящего пути сердца (Бочаров и др., 2005; Гудков и др., 2012). Как считают авторы (Гудков и др., 2012), изменение указанных электрофизиологических характеристик, возможно, является следствием ослабления адренергических влияний к окончанию стадии адаптивного напряжения. По мнению авторов (Бочаров и др., 2005), торможение возбуждения на участке атриовентрикулярного соединения сердца, по-видимому, связано с усилением парасимпатического эффекта в вегетативной регуляции сердца в холодное время года - зимой. Вместе с тем продолжительность электрической систолы (интервал Q-T) у новоселов достоверно уменьшалась к пятому месяцу. Причем этот процесс начался у лиц, переехавших на Север из южных регионов России через два месяца после переезда.

В связи с существующими противоречивыми сведениями в вопросе сезонной деятельности сердечно-сосудистой системы у человека, повышенный интерес представляет концепция, выдвинутая авторами (Пастухов и др., 2003; Максимов и др., 2009), которая заключается в минимизации основного обмена и функционирования висцеральных систем организма, животных и человека в условиях низких температур.

В этой связи следует привести работы, которые укладываются в концепцию. Это работы, в которых показано повышение парасимпатического эффекта в регуляции сердечно-сосудистой системы (Неверова и др., 1972; Деряпа и др., 1977; Бойко и др., 2012). В работе (Солонин и др., 2015), выполненной на участниках проекта «МАРС – 500» показано, что в обследуемой группе северян преобладают «ваготоники», а среди южан – «нормотоники» и

«симпатикотоники». У северян в связи со значительным климатическим контрастом выявляются сезонные сдвиги показателей теплового состояния организма и некоторых показателей variability ритма сердца. А у южан сезонных колебаний показателей variability ритма сердца не обнаружено.

Считается, что сбалансированная вегетативная регуляция позволяет максимально реализовывать функциональные возможности организма, а ее нарушения могут выступать как наиболее ранний признак дезадаптации (Баевский и др., 2013).

По мнению авторов (Суханова и др., 2013), высокая частота сердечных сокращений потенциально не выгодна для оптимального кровообращения, в частности, в связи с укорочением периода диастолической фазы и повышенной нагрузки в отношении минутного объема кровообращения, что метаболически для организма обходится дороже и требует значительно большего потребления кислорода. В соответствии с этим можно констатировать сниженную эффективность в работе сердечно-сосудистой системы у представителей «нулевого» поколения жителей Магаданской области. Минутный объем крови является исключительно важной переменной величиной кардиоваскулярной системы, которая постоянно регулируется таким образом, чтобы данная система могла удовлетворить газотранспортные потребности организма в конкретный момент времени. Причем повышение энергетических трат и увеличение потребления кислорода вызывает пропорциональное нарастание минутного объема крови. С этой позиции становится понятным более низкие значения данного показателя у юношей – аборигенов, в сравнение с представителями «нулевого» поколения жителей Магаданской области (Суханова и др., 2013), что согласуется с принципом экономизации энергетических функций организма в экстремальных климатических условиях.

Замечено (Максимов и др., 2016), что у аборигенов - жителей Севера - более чем в 2 раза меньше число показателей сладжа (агрегаты эритроцитов) по сравнению с укорененными лицами. Такая морфологическая особенность, как меньший показатель плотности действующей капиллярной сети у аборигенов,

является, по всей видимости, целесообразным сформированным адаптационным признаком, позволяющим обеспечить меньшую потерю тепла организма без ущерба снабжения органов и тканей кислородом за счет большей интенсификации регионального кровотока.

При акклиматизации человека к суровым природным условиям северных территорий симпатoadреналовая система, принимающая активное участие в регуляции сердечно-сосудистой системы, играет важную роль (Данишевский, 1968). На начальном этапе адаптации происходит активация данной системы, прежде всего, за счет ее адренергического звена, что наблюдается у взрослых лиц с различными сроками проживания на Севере (Ткачев и др., 1990). Высокая активность гормонов мозгового слоя надпочечников у северян, особенно в полярных районах, способствует оказанию долговременного действия, которое проявляется в повышении тонуса одних физиологических систем и понижении других и в создании определенного метаболического фона, направленного на координированное функционирование внутренней среды организма в дискомфортных условиях Севера (Адаптация человека..., 2012). Кроме того, показано, что у детей и подростков, проживающих на 68-69° с.ш. повышен тонус симпатoadреналовой системы, что выражается в увеличении экскреции адреналина и норадреналина по сравнению с детьми и подростками, проживающими на широтах 61-62° и 64-65° с.ш. Примечательно, что уровень адреналина и норадреналина в моче у детей и подростков, проживающих на 61-62° с.ш. максимальные значения выявлены в июне, а минимальные в осенний период (Адаптация человека..., 2012).

Показано (Евдокимов и др., 2007), что в холодное время года при обеспечении основного обмена организма, немаловажная роль принадлежит не только сердечно-сосудистой, но и респираторной системе. В этой связи необходимо коснуться и вопроса функции дыхания человека в условиях воздействия на организм низких температур.

Результаты воздействия низких температур на организм представлены в работе авторов (Гудков и др., 2012). Показано, что локальное холодное

воздействие на кожу кисти и стоп даже в условиях комфортных температур окружающей воздушной среды, вызывает существенные изменения легочного газообмена. Так, возрастают величины потребления кислорода и выделения углекислого газа, причем такое увеличение в большей степени наблюдается при охлаждении стопы, чем кисти. У женщин изменения в легочном газообмене более выражены, чем у мужчин. Авторы предполагают, что холодное раздражение терморецепторов кожи кисти и стопы вызывает возбуждение центра терморегуляции, который в свою очередь вызывает влияние на дыхательный центр.

Вместе с тем, существующие данные о влиянии холодного воздуха на параметры внешнего дыхания имеют противоречия. Показано, что вдыхание воздуха с температурой  $+4^{\circ}\text{C}$  приводит к уменьшению частоты дыхания и увеличению дыхательного объема (Chassain et al., 1964). В то же время установлено, что с возрастанием продолжительности жизни на Севере частота дыхания и дыхательный объем в покое повышаются (Шишкин и др., 1995). Причем у неадаптированных к Северу жителей авторы нашли повышение частоты дыхания и дыхательного объема при регистрации в помещении при сниженной среднесуточной температуре воздуха, а у адаптированных – снижение частоты дыхания при неизменившемся дыхательном объеме.

Максимальные аэробные возможности организма существенно снижаются при дыхании низкотемпературным воздухом. Исследования показали (Сезонная динамика..., 2009), что воздействие холода на начальном этапе адаптационного процесса нарушает сложившуюся функциональную систему ответа организма на все физические нагрузки примерно в одинаковой степени, причем в первую очередь за счет минутного объема дыхания при понижении температуры воздуха. Очевидно, в этом случае может идти речь об изоляционной адаптации человека к холоду (Якименко, 1984), когда за счет снижения легочной вентиляции, температуры и влажности вдыхаемого воздуха достигается уменьшение теплопотерь. Компенсаторное повышение коэффициента использования  $\text{O}_2$ , меньшее снижение минутного объема дыхания не обеспечивает стабильного

уровня потребления кислорода при нагрузках с уменьшением температуры воздуха. Наблюдается функциональная недостаточность аэробного обеспечения физической работы (Сезонная динамика..., 2009).

На основании анализа данных литературы и собственных исследований авторы (Сезонная динамика... , 2009) приходят к заключению, что острый период адаптации к зимним условиям характеризуется снижением эффективности деятельности дыхательной системы (коэффициента использования кислорода), компенсаторным увеличением минутного объема дыхания, прежде всего за счет глубины дыхания, и повышенным уровнем потребления кислорода и энергообмена в условиях относительного покоя. При этом отмечается снижение дыхательного коэффициента и задержка вывода  $\text{CO}_2$  из организма. При повышении требований к деятельности дыхательной системы в процессе выполнения физических нагрузок наблюдается уменьшение уровня аэробного снабжения организма, что позволяет предположить его недостаточность (Евдокимов и др., 1982; Евдокимов, 1990).

Согласно концепции минимизации основного обмена и напряжения висцеральных систем, при адаптации организма к экстремальным природным условиям (Пастухов и др., 2003; Максимов и др., 2009) повышенный интерес представляют сведения, полученные авторами (Мохаммед и др., 2012) на животных. Показано, что при гипотермических состояниях в крови крыс снижается содержание гипофизарных гормонов (АКТГ, ТТГ), увеличивается содержание кортизола, но существенно не изменяется уровень Т3 и Т4 кортизола и Т3, и Т4 в крови.

Эндокринная система, тесно взаимодействуя с сердечно-сосудистой, принимает активное участие в адаптационном процессе. В этой связи представляют интерес сведения, полученные при исследовании уровня гормонов у мужчин-рыбаков в условиях длительного рейса в северных морях. Установлено (Адаптация человека...2012), что уровни тестостерона у рыбаков имели тенденцию к снижению через один месяц промысла и значительно понижались через пять месяцев рейса, по сравнению с показателями перед рейсом. При этом

понижались уровни трийодтиронина, а уровень тиреотропного гормона увеличился к пятому месяцу плавания.

Кроме того, существуют данные, которые свидетельствуют, что в холодном климате адаптивная перестройка основного обмена и функционирование висцеральных систем у аборигенов и коренных жителей Севера характеризуются однонаправленным вектором изменений, что свидетельствует об общей стратегии адаптации организмов, отличающихся по времени проживания в жестких природно-климатических условиях. Такую стратегию «выживания» организма в экстремальных условиях авторы представили как концепцию конвергентной адаптации (Максимов и др., 2017). В этой связи интерес представляют сведения, представленные авторами (Суханова и др., 2013), что среди современной популяции юношей аборигенов и уроженцев – европеоидов, проживающих в однотипных природно-климатических условиях, наблюдаются процессы сближения ряда физиологических параметров организма.

Эти концепции позволяют не только предвидеть вектор изменений кардиогемодинамики, системного кровообращения, секреторной функции миокарда, изменения чувствительности адренергических структур сердца при адаптации человека к холоду, но проверить их на человеке с разным физиологическим состоянием органов кровообращения. Кроме того, концепция конвергентной адаптации позволяют систематизировать и обосновать превентивные меры защиты человека от холода на Севере.

Как можно заметить, большинство работ в литературе посвящено изучению особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у северян в состоянии относительного физического покоя организма. В то время как сведения о вегетативной регуляции сердечной деятельности в период повышенных требований к организму практически отсутствуют. При этом они необходимы для целостного представления о вегетативной иннервации сердца в условиях повышенных требований к организму человека в природно-климатических условиях Севера. В этой связи особый интерес представляет изучение особенностей вегетативного контроля сердечной деятельности в условиях

мобилизации организма человека в природных условиях Европейского Севера России.

Известно, что ответная физиологическая реакция зависит от времени, интенсивности и силы воздействующего раздражителя (Mäkinen, 2010; Бочаров, 2015). При этом существенное значение имеет локализация и площадь раздражаемого участка на поверхности тела (Гудков и др., 2017). Возмущающие экзогенные факторы, вызывающие функциональное напряжение организма, могут быть самыми различными (Гудков и др., 2012). Так, в целях изучения приспособительных изменений в физиологических системах используют принятые в медицине (Карпман и др., 1988; Аронов и др., 2007) и успешно апробированные в исследовательских работах (Истомина, 2000; Бочаров и др., 2005; Гудков и др., 2017) тесты, с помощью которых оценивается характер модификации функционального состояния организма.

В частности, важным критерием адаптивных изменений состояния органов кровообращения является их способность реагировать в ответ на внешние раздражители, в том числе и на низкотемпературный фактор, а также на возмущение гомеостаза кровообращения путем разных по мощности физических нагрузок, постурального изменения кровотока (Адаптация человека..., 2012) или использования фармакологических проб (Бочаров и др., 2005).

Замечено, что функциональные нагрузки на организм отчетливее и шире выявляют сезонные отличия деятельности висцеральных систем (Гудков и др., 2016; 2017).

В исследованиях, проведенных на Европейском Севере с локальным охлаждением кожи стоп и кисти рук (Гудков и др., 2017) у девушек и юношей обнаружено, что в ответ на холодовой стресс происходят существенные изменения в гемодинамике, сопровождающиеся возрастанием УО, САД, понижением ЧСС. Замечено, что охлаждение стопы у девушек приводит к более выраженным изменениям гемодинамики, чем охлаждение кисти рук. При этом, изменения в гемодинамике у девушек более выражены, чем у юношей.



Установленные гендерные отличия реакции гемодинамики могут быть обусловлены как разным гормональным статусом и уровнем энергообмена в организме молодых мужчин и женщин, так и более длительным нахождением юношей в условиях низкой температуры окружающей среды. Вследствие чего организм молодых мужчин меньше реагирует на локальное холодное воздействие (Бочаров, 2015). Пониженная реакция гемодинамики в ответ на охлаждение кистей рук, по-видимому, обусловлена снижением чувствительности холодных рецепторов на коже вследствие адаптации слабо защищенных участков тела к низкой температуре атмосферы (Койранский и др., 1968; Бочаров, 2015).

Близкие по направленности реакции сердечно-сосудистой системы на охлаждение организма обнаружены японскими исследователями (Yoshimitsu et al., 1995). Так, при изучении вариации физиологической реакции в разные сезоны у мужчин выявлено, что диастолическое артериальное давление во время холодного теста (17 °С в течение 60 минут) менее значительно увеличивалось в зимнее время года. Существенно меньшее увеличение диастолического артериального давления крови у испытуемых было обнаружено зимой и в возрастной группе 20-25 лет и 60-65 лет в сравнение с другими сезонами года (Inoue Y. et al., 1995; Евдокимов В.Г. и др., 2007).

На основании ежедневных наблюдений в течение многих лет вариации уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений обнаружены два отчетливых типа реакций физиологических показателей на изменение метеопараметров и в первую очередь температуры атмосферы. Первый тип - неравномерное монотонное снижение САД, слабая реакция ДАД и отсутствие хронотропной реакции сердца с ростом температуры. Второй тип - немонотонная двухфазная зависимость показателей АД, которая совпадает с первым типом при температуре атмосферы меньше -5°С, имеющая положительную корреляцию показателей АД и ЧСС при температуре больше -5°С (Зенченко и др., 2013).

В исследованиях, проведенных зимой на Севере России, обнаружено, что реакция периферических сосудов в ответ на холодный стресс приводит к

увеличению времени дилатации сосудов, вследствие чего уменьшается развитие гипотермии охлаждаемой конечности (Истомина, 2000). В работе, выполненной автором Лукмановой Н.Б. (2000) показано, что с увеличением возраста мужчин изменяется вазомоторная реакция в ответ на локальное охлаждение, которая проявляется увеличением времени вазоконстрикции, укорочением периода дилатации сосудов, а также снижением сохранения тепла в охлаждаемой конечности. При этом отмечено, что более выраженный спазм периферических сосудов в ответ на холодовую пробу наблюдается у мужчин в возрасте от 40 до 55 лет.

Таким образом, обнаруженная вариативность изменений гемоциркуляции на локальное охлаждение может быть связана как с гендерными отличиями гуморальной и вегетативной регуляции органов кровообращения, так и с длительностью периода адаптации организма к холоду (Слоним, 1964) и структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы при инволюционных процессах в организме человека.

В контексте рассматриваемого вопроса интересны сведения, полученные авторами (Максимов и др., 2017) при исследовании кардиогемодинамики, кардиоинтервалографии и микроциркуляции крови при холодовой пробе у юношей уроженцев Севера. Установлено, что в группе молодых людей с исходно низкой скоростью движения эритроцитов (кровоток) в капиллярах ногтевого ложа наблюдаются более высокие показатели артериального давления, ударного, минутного объема кровообращения, сердечного индекса, что позволяет говорить о формировании у них гиперкинетического типа кровообращения при выраженной гипертензивной реакции. При этом сдвиг показателей variability кардиоритма при холодовой пробе указывает на более выраженную активацию симпатического звена вегетативной нервной системы, чем в группе с более высокой скоростью кровотока. У обследуемых этой группы локальное воздействие холода не изменяло характера вегетативной регуляции кардиоритма и значений индекса напряжения, что указывало на большие функциональные резервы кардиоваскулярной системы и вегетативной регуляции.

При этом у них наблюдалась выраженная реактивность системной гемодинамики, проявляющаяся в перестройках показателей кровенаполнения сердца на фоне снижения общего периферического сопротивления (Максимов и др., 2017).

В настоящее время слабо изученным остается вопрос о характере функционального сезонного ответа кардиогемодинамики на холодовой стресс в момент охлаждения и в период восстановления после пробы. Ранее исследователями оценка гемоциркуляции производилась на основании косвенных показателей, таких как параметры артериального давления, температуры кожи, данных реографии, расчетных величин ударного и минутного объема крови, периферического сопротивления сосудов. Сегодня для ясного представления картины интракардиальной гемоциркуляции в условиях влияния на человека погодных условий зимы необходимо применять современные методы, позволяющие с высокой точностью оценивать внутрисердечный кровоток.

В этой связи актуально использование метода ультразвуковой оценки кардиогемодинамики при изучении функционального ответа сердца на холодовой стресс в условиях холодной атмосферы. При этом с помощью метода эходопплеркардиографии можно обнаружить структурные изменения, влияющие на внутрисердечный кровоток в условиях адаптации организма к холоду.

Для оценки функционального состояния регуляторных механизмов сердца при адаптации к сезонным погодным условиям Севера исследователи широко используют постуральную (Бочаров и др., 2005) или ортостатическую (Адаптация человека...2012) пробу. Нагрузочная проба в виде постурального изменения венозного возврата к сердцу позволяет оценивать хронотропную и инотропную функцию миокарда, а также характер функционирования резистивных и емкостных сосудов.

В работе, выполненной на школьниках, показано (Адаптация человека...2012), что первоначальные изменения при орто пробе проявляются дилатацией сосудистого русла, уменьшением ударного объема, снижением систолического и увеличением диастолического давления крови. Последующие изменения проявлялись в повышении тонуса сосудов, в увеличении частоты

сердечных сокращений, минутного объема кровообращения и венозного притока к сердцу. Замечено, что изменения в гемоциркуляции наиболее выражены при адаптации организма к теплоте (апрель, май) и к холоду (октябрь) сезону года. При этом замечено, что при сохранении общей направленности изменений гемодинамики имеют место и гендерные отличия. Авторы предполагают, что увеличение гемоциркуляции может указывать на напряжение деятельности сердечно-сосудистой системы в обеспечении ортостаза в переходные периоды года от холодного к теплоте, от теплого к холодному (Адаптация человека...2012), таким образом подтверждая факт модулирующего влияния температуры окружающей среды на сердечно-сосудистую систему.

При исследовании реакции сердечно-сосудистой системы на активную ортопробу у аборигенов и европеоидов Чукотского автономного округа (Максимов и др., 2017), установлено, что в группе европеоидов-ваготоников в сравнении с группой аборигенов-ваготоников Чукотского автономного округа более выраженная степень ортостатической гипертензии в ответ на активный ортостаз сопровождалась смещением вегетативного баланса в сторону симпатической активности с наличием дисрегуляторных механизмов в регуляции сердечного ритма. Процесс срочной адаптации сердечно-сосудистой системы и показателей кардиоритма происходит за счет уменьшения активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Замечено, что установленные различия в перестройках вариабельности кардиоритма и гемодинамики, по всей видимости, связаны не с этническими различиями, а с исходным типом индивидуальной вегетативной регуляции.

Известно, что в обеспечении гомеостаза кровообращения немаловажную роль выполняет миогенный механизм ауторегуляции сердца. Она рассматривается как начальная ступень (Ноздрачев и др., 2005). Имеющиеся сведения позволяют говорить лишь о миогенной регуляции силы сокращения сердечной мышцы. В ее реализации известны два способа: гетерометрический (осуществляемый в ответ на изменение длины волокон миокарда) и гомеометрический (осуществляется при сокращениях волокон миокарда в изометрическом режиме). В первом случае

сила сокращения сердца зависит от растяжения его камер и, следовательно, длины волокон. Чем больше растяжение, тем больше сила их сокращения. Этот закон Франка - Старлинга наиболее активно действует при изменении притока крови к сердцу. Во втором случае при гомеометрической регуляции для изменения силы сокращения длина миокардиальных волокон не имеет значения, а существует зависимость от давления в аорте (закон Анрепа). При этом необходимо заметить, что существуют сложные взаимоотношения между частотой сердечных сокращений и силой сердечных сокращений. Последнее, например, особенно отчетливо можно наблюдать, когда сердце приспособливает свою работу к разного рода нагрузкам, и происходит это за счет изменения сердечного выброса. Последний в большей степени зависит от частоты сердечных сокращений, чем от ударного объема. Поэтому сопряжение между ударным объемом (инотропной функцией) и частоты сердечных сокращений (хронотропной функцией) является исключительно важным. Эффект изменения силы сокращения сердца при изменении частоты сердечных сокращений заключается в том, что при увеличении времени между сердечными сокращениями происходит увеличение силы сокращений. Это возникает благодаря существованию электромеханического сопряжения в миокарде (Ноздрачев и др., 2005).

В этой связи, для изучения приспособительных изменений органов кровообращения у человека к холоду на Севере, важна и сезонная оценка характера функционирования миогенного механизма ауторегуляции. Судя по имеющимся в литературе сведениям (Бочаров и др., 2005) миогенный механизм регуляции сердца в условиях природной адаптации организма к холоду остается практически неизученным.

Для этого с помощью эходопплеркардиографии изучение внутрисердечной гемодинамики при ортостатическом изменении кровотока в природных условиях высоких широт расширит представление о характере сезонного функционирования миогенного механизма ауторегуляции сердца.

Как известно, физическая нагрузка предъявляет повышенные требования к организму и к сердечно-сосудистой системе в частности. Являясь фактором, лимитирующим деятельность кардиоваскулярной системы, дозированные физические нагрузки широко применяются в клинической физиологии для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы и толерантности организма к мышечным нагрузкам (Аронов и др., 2007). В исследовательской работе немаловажное значение имеет и оценка кардиоваскулярной системы сразу после нагрузки, в период восстановления. Этот период отличается как от отдыха, так и от состояния во время физической деятельности, и характеризуется нестабильностью функционирования сердечно-сосудистой системы (Steven et al., 2017).

Известно, что состояние после физической нагрузки является не только зависимыми от анаэробных или аэробных нагрузок, но и от интенсивности и продолжительности мышечной деятельности (Brito et al., 2014). Даже кратковременная мышечная работа вызывает мобилизацию деятельности не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы. При этом повышается гемоциркуляция как в малом, так и в большом круге кровообращения. Если изменения в системном кровообращении в ответ на физическую нагрузку хорошо известны, то сведений о кровотоке в легочной артерии и в малом круге кровообращения сразу после мышечной деятельности при адаптации человека к холоду остаются мало изученными. Интерес к данному вопросу обусловлен, прежде всего, установленными ранее у жителей Севера гипервентиляционным синдромом (Авцын, Марачев, 1975; Агаджанян и др., 1987; Рощевский и др., 1995; Теддер и др., 1997), сезонной перестройкой функции внешнего дыхания (Попова и др., 2008; Гудков и др., 2016), волемической модификацией в малом круге кровообращения (Милованов, 1981), гипертрофией (Матвеев, Марачев, 1978) и гиперфункцией правых отделов сердца (Варламова, 2001), сезонным повышением давления в малом круге кровообращения (Пастухов и др., 2003).

В этом контексте интерес представляют сведения, представленные авторами в коллективной работе (Евдокимов и др., 2007): «... у новорожденных детей,

рожденных от коренного и пришлого населения Севера, выявлены увеличение массы всех отделов сердца, особенно правого желудочка, а также замечены большой размер просвета легочного ствола и гипертензия малого круга кровообращения (Пуликов, 1986)». Имеющиеся в литературе данные морфологического исследования сердца жителей Магадана и контрольной группы жителей Москвы после вскрытия свидетельствуют, что у жителей Севера, в сравнение с жителями средней полосы, мышечная масса сердца была больше в основном за счет гипертрофии правого желудочка (Матвеев, Марачев, 1978). Как видно, особенности гемодинамики в малом круге кровообращения у человека на Севере вызваны не только адаптивной перестройкой аппарата внешнего дыхания, но и обусловлены факторами, имеющими в основе онтогенетические предпосылки с самого рождения.

Очевидно, что изменения в системе внешнего дыхания носят отчетливый приспособительный характер. В конечном итоге, гиперфункция и гипертрофия миокарда правого сердца, а также легочная гипертензия у северян способствует увеличению перфузии легких и оксигенации артериальной крови (Миррахимов, 1979; Евдокимов и др., 2007), предотвращая тканевую гипоксию в неблагоприятных природно-климатических условиях высоких широт.

Регионарное увеличение вазоконстрикции при действии низких температур на организм может повышать давление в малом круге кровообращения (Пастухов, 2003). Повышенная потребность организма в кислороде при физической нагрузке в холодное время года, по-видимому, будет сопровождаться большим изменением гемодинамики и в малом круге кровообращения. Приспособление кардиоваскулярной системы к физической нагрузке в условиях низких температур внешней среды является одним из важных вопросов проблемы адаптации организма человека на Севере. Вместе с тем, характер приспособительных изменений в кардиогемодинамике и системном кровообращении может как повысить, так и ограничить адаптационные возможности организма (Адаптация человека...2012).

До настоящего времени в литературе практически отсутствуют сведения о характере гемодинамики в легочной артерии, внутрисердечной гемодинамике и

хронотропной функции сердца в ответ на физическую нагрузку при адаптации организма к холоду, представляющие важный аспект для изучения физиологии кровообращения у человека на Севере.

В этой связи актуально исследование характера функционального ответа сердечно-сосудистой системы на кратковременную физическую нагрузку у человека в условиях зимы на Европейском Севере России.

Повышение давления в малом круге кровообращения, вызванное генерализацией вазоконстрикторного воздействия низких температур (Пастухов и др., 2003), может увеличить регургитацию на трикуспидальном клапане и риск возникновения патологии сердца. В этой связи актуальны сведения о роли феномена сниженной барьерной функции трикуспидального клапана в донозологической диагностике сердца.

Длительные и мощные физические нагрузки приводят к адаптивным изменениям в сердечно-сосудистой системе у человека, занимающегося спортом. В клинической и спортивной медицине эти изменения характеризуется ремоделированием камер сердца, гипертрофией миокарда и имеют термин «спортивное сердце». Во многом характер изменений в миокарде спортсмена обусловлен интенсивностью, продолжительностью и видом спортивных нагрузок.

Известно, что интенсивные тренировки и спортивные состязания лежат в основе большинства случаев внезапных терминальных сердечно-сосудистых событий не только среди любителей, но и среди спортсменов высокой квалификации (Бокерия и др., 2013, Гаврилова и др., 2014; Горячева и др., 2016; Manus et al., 2016; Wasfy et al., 2016; Linc, 2017). Внезапная смерть нередко встречается и у подростков и молодых людей вовремя или сразу после повышенной физической активности на уроках физкультуры или спортивных площадках.

Для климатических условий Европейского Севера вопрос о структурно-функциональной перестройке сердца человека, занимающегося спортом, особенно актуален. Это, с одной стороны, обусловлено дополнительными требованиями к кардиоваскулярной и респираторной системе в условиях воздействия на организм физической нагрузки и холодной атмосферы, а с другой вызвано увеличением риска



раннего развития артериальной гипертензии (Авцын и др., 1985; Адаптация человека...2012).

Известно, что интенсивные физические тренировки сопровождаются увеличением гемодинамической нагрузки на сердце и сосуды. В регуляции кровообращения принимают активное участие кардиомиоциты, вырабатывающие натрийуретический гормон (Levin et al., 1998; Meyer et al., 2006). Путем увеличения синтеза натрийуретического пептида в ответ на нагрузку объемом стенок камер сердца, увеличивается синтез натрийуретического пептида, как следствие повышается диурез, уменьшается объем циркулирующей крови и понижается нагрузка на миокард (Евлахов и др., 2015). Имеются данные, свидетельствующие, что натрийуретический пептид наряду с регуляцией волевической нагрузки на миокард препятствует образованию гипертрофии и фиброза миокарда (Levin et al., 1998; Архипова и др., 2012). В литературе большинство данных свидетельствуют, что натрийуретический пептид, в основном, используется для ранней диагностики нарушения систолической функции миокарда у больных с патологией сердца (Johns, et al., 2008; Козлов и др., 2009). В последнее время появились работы с исследованием содержания в сыворотке крови натрийуретического пептида у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (Scott et al., 2009) и тяжелой атлетикой. Показано, что содержание в сыворотке крови уровня натрийуретического пептида у спортсменов не превышает границ, установленных для норм здорового человека (Козлов и др., 2009). Однако, в литературе нет сведений о сезонной секреторной функции кардиомиоцитов у спортсменов в период длительных и мощных физических нагрузок в условиях холодного времени года, представляющие важный аспект для изучения характера адаптации сердечно-сосудистой системы к низкой температуре воздушной среды.

Замечено, что зимой у человека, не занимающегося спортом, изменяются биоэлектрические явления в сердце, которые заключаются в замедлении предсердно-желудочкового проведения возбуждения (Бочаров и др. 2005; Евдокимов и др., 2007) и увеличении электрической систолы желудочков (Варламова и др., 2018; Beker V.M. et al., 2018).

Имеются сведения, что у спортсменов-лыжников с низкой квалификацией в зимнее время года происходят биоэлектрические изменения в межжелудочковой перегородке и в базальных отделах сердца, которые, по мнению автора (Мануйлов, 2014), вызваны главным образом тренировочным процессом. Однако, данные в литературе о характере сезонных изменений электрокардиограммы у спортсменов высокой квалификации, тренирующихся в открытой среде в природных условиях Севера, практически отсутствуют.

В этой связи важным представляется изучение электрокардиопотенциалов у высококвалифицированных спортсменов-лыжников, интенсивно и длительно тренирующихся на холоде в климатических условиях Европейского Севера России.

В популяции человека широко распространена физиологическая регургитация на трикуспидальном клапане (Шиллер, 1993; Marra et al., 2018). Замечено, что у атлетов она встречается чаще и более выражена, чем у людей, не занимающихся спортом (Douglas et al., 1989; Gjerdalen et al., 2015). В литературе вопрос реверсивной гемодинамики на трикуспидальном клапане обсуждается, главным образом, в контексте патологических изменений кардиальных структур, функции клапанов, а также дилатации камер правого сердца (Sadeghpour et al., 2013; Schwarz et al., 2013; Shah et al., 2016). Очевидно, что выраженные и гемодинамически значимые нарушения барьерной функции трикуспидального клапана у человека являются препятствием не только для занятий спортом, но и выполнять избыточные физические нагрузки (Гаврилова и др., 2010; Skalic, 2014). У высококвалифицированного атлета с «сердцем спортсмена» в период мощных гемодинамических нагрузок реверс кровотока в полость правого предсердия может оказывать существенное влияние на внутрисердечную гемоциркуляцию, модифицировать секреторную функцию миокарда (Евлахов и др., 2015) и затрагивать адаптивный резерв сердечно-сосудистой системы.

Известно, что сердце человека и его структуры формируются в раннем эмбриогенезе (Lamers et al., 1995). В последнее время публикации, посвященные вопросу донозологической диагностики сердца, сфокусированы, в основном, на фетальном периоде плода (Clerici et al., 2019; Benchamanon et al., 2020). Изучались

вопросы частоты случаев феномена реверсивного кровотока на трикуспидальном клапане в разных периодах фетального развития плода, а также взаимосвязь феномена регургитации с проявлением хромосомной аберрации (Benchamanon et al., 2020) с врожденными пороками сердца (Clerici et al., 2019), с левосторонней сердечной недостаточностью и нарушением развития митрального клапана. Однако, в литературе отсутствуют данные о происхождении феномена физиологической трикуспидальной регургитации, а также крайне мало сведений о роли реверсивного кровотока на интактном трикуспидальном клапане в донозологической диагностике сердца в онтогенезе организма и, особенно, при его жизнедеятельности в экстремальных условиях.

Распространенность регургитации на трикуспидальном клапане может быть обусловлена особенностями формирования сердца в онтогенезе организма. Принимая во внимание функциональную значимость феномена сниженной барьерной функции трикуспидального клапана при больших гемодинамических нагрузках, а также возможную взаимосвязь ее с увеличением случаев внезапной смерти у атлетов во время занятий спортом и у человека в период повышенной физической активности, вопрос о феномене трикуспидальной регургитации остается открытым и практически неизученным. Для его изучения исследователями была использована удобная биологическая модель сердца эндотермных животных, с помощью которой они исследовали гипотезу о дополнительной насосной функции правого предсердно-желудочкового клапана у эндотермных животных (Прошева и др., 1989), а так же были выдвинуты новые гипотезы о влиянии реверсивного кровотока на трикуспидальном клапане на интракардиальную регуляцию сердца человека в период онтогенеза организма.

## 1.2 Кардиоваскулярная система у человека с артериальной гипертонией в климатических условиях Севера

Климатические условия высоких широт, предрасполагая к развитию психоэмоционального напряжения (Душкова и др., 2011), северного стресса (Хаснулин и др., 2012), расстройства нейрогуморальной регуляции, доминированию катаболических процессов в органах и тканях (Нагорнев и др., 2019), гиперкоагуляции крови (Couzin et al., 2015), повышению напряжения деятельности кардиореспираторной системы (Казначеев, 1980; Евдокимов, 2007), способствуют раннему возникновению широко распространенной в популяции человека патологии сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертонии (Яковлев и др., 2018), сопровождающейся хронической нагрузкой на миокард.

В работе (Hasnulin, 2007) рассматривается один из механизмов формирования артериальной гипертензии в высоких широтах, связанный с влиянием геомагнитных полей высокой мощности в периоды магнитных бурь на функционирование сердца как электромагнитного насоса крови. Высокая интенсивность функционирования сердечно-сосудистой системы в периоды частых геомагнитных возмущений ведет к истощению резервных систем. К этому же присоединяется извращения реакций нейроэндокринной системы и метаболизма в условиях северного хронического стресса. Все это в комплексе приводит к формированию в начале дезадаптивных процессов, а затем и патологии, в которой первое место занимает артериальная гипертония (Хаснулин и др., 2016).

Как показано в работе (Безпрозванная и др., 2011), длительный климатогеографический стресс на Севере вызывает истощение резервных возможностей организма, что в последующем приводит к развитию каскада дезадаптивных расстройств, а позже возникновению артериальной гипертонии. Эти же дезадаптивные расстройства способствуют истощению компенсаторно-приспособительных резервов организма (адаптивно-восстановительного

потенциала), что приводит к прогрессированию болезни и значительно снижает эффективность лечения артериальной гипертензии у жителей Севера.

Немаловажную роль в формировании артериальной гипертензии у человека на Севере играет и избыток пищи, и активация синтеза жирных кислот при низкой температуре воздушной среды, которые создают условия для стойкого повышения артериального давления (Барбараш, 1996). Следует заметить, что повышение артериального давления является важным сердечно-сосудистым ответом на воздействие холода, который обеспечивает улучшенную функцию кровообращения для повышения, не дрожащего термогенеза и скорости обмена веществ с целью поддержания оптимальной температуры тела (Sun, 2010).

На примере млекопитающих животных показано, что повышенное давление во время низкой температуры внешней среды ( $5\pm 2^\circ\text{C}$ ) позволяет поддерживать температуру внутри ядра постоянной (Barney et al., 1980; Sun et al., 2000). В этом контексте повышение АД рассматривается как адаптивный ответ сердечно-сосудистой системы на воздействие холода. Однако, длительное повышение системного артериального давления может вызывать повреждение органов-мишеней (Fregly et al., 1989; 1994) в форме гипертрофии миокарда, дисфункции стенок сосудов в различных органах и т.д.

В условиях Севера артериальная гипертензия проявляется ранним началом (Катюхин и др., 2000; Шестерикова и др., 2003; Яковлев и др., 2018), сравнительно частыми кризами по церебральному и кардиальному типу (Буганов и др., 2000; Цоколов и др., 2003). Известно, что под воздействием низкой температуры окружающей среды происходит повышение артериального давления (Кривошеков, 2004). Уже в короткий период пребывания на Севере у новоселов с патологией сердечно-сосудистой системы течение заболевания проявляется увеличением частоты гипертонических кризов и сосудистых катастроф. Возникновение которых связано с их обострением в экстремальных климатических условиях (Поликарпов и др., 2005).

Замечено, что метеофакторы способствуют изменению течения многих заболеваний. В частности, артериальная гипертензия имеет свою качественную

характеристику у человека, проживающего в регионе более 10 лет. У таких больных наблюдается высокий уровень невротизма, а патология характеризуется кризовым течением даже у лиц молодого возраста. Установлено, что частота распределения невротизма у больных артериальной гипертонией в зависимости от сроков проживания на Крайнем Севере была выше в группе лиц, проживших там более 10 лет. Для возраста 30-39 лет она составила 38%, а для 40-54 летних – 54,4% (Поликарпов и др., 2005). Очевидно, что эмоциональная неустойчивость и повышенный невротизм лежат в основе одной из причин осложнений течения артериальной гипертензии у человека на Севере.

Это заключение вполне созвучно с данными других ученых, рассматривающих стресс, в том числе, психоэмоциональное напряжение, депрессию, тревогу, хронические негативные эмоции, хронические враждебность и раздражение, как один из важных повреждающих факторов, способствующих прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее характерными ведущими проявлениями климатогеографического стресса в дискомфортных и экстремальных регионах Севера являются реакции центральной нервной и эндокринной систем, изменения метаболизма и развитие «окислительного стресса». Кроме этих проявлений в полисиндром климатогеографического стресса могут включаться недостаточность детоксикационных процессов и барьерных органов, расстройства северного типа метаболизма, северная тканевая гипоксия, иммунная недостаточность, гиперкоагуляция крови, полиэндокринные расстройства, регенеративно-пластическая недостаточность, нарушения электромагнитного гомеостаза, функциональная диссимметрия межполушарных взаимоотношений, десинхроноз, психоэмоциональное напряжение, метеопатия (Хаснулин и др., 2016).

В контексте сведений о влиянии погодных условий зимы на организм представляют интерес результаты исследований, выполненных авторами (Умидова и др., 1970, 1975) и в южных регионах Евразии. Показано, что в климатических условиях Узбекистана больные с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца госпитализируются зимой чаще, чем летом. При

этом больные артериальной гипертонией ПА и ПБ стадии реагировали на климатические условия зимы повышением систолического и диастолического артериального давления на 20 - 40 и 10 - 20 мм. рт. ст. соответственно.

В формировании артериальной гипертензии на Севере существенную роль играют повышенная активность симпатoadреналовой системы, а также дефицит оксида азота (NO) (Маслов и др., 2015), которые в совокупности могут обуславливать повышение тонуса резистивных сосудов (Ветошкин, 2014). Существуют сведения, что альдостерон и ангиотензин-II активно участвуют в патогенезе холодовой гипертензии (Маслов и др., 2013). Так, в исследованиях на животных было показано, что уровень альдостерона и ангиотензина-II существенно увеличивается в плазме крови при хроническом воздействии холода на организм (Cassis et al., 1998; Obut et al., 2012).

Известно, что в формировании артериальной гипертензии в условиях холода немаловажная роль принадлежит тиреоидным гормонам. Авторами (Fregley et al., 1994) было установлено, что при назначении животным препаратов, вызывающих гипотиреодизм, уровень их повышенного систолического артериального давления в условиях воздействия холода на организм снижался до уровня интактных особей.

Этиопатогенетические особенности развития артериальной гипертонии на Севере могут быть обусловлены извращенной адаптивной реакцией организма на воздействие неблагоприятных климатогеографических факторов, что подтверждается результатами многих исследований (Хрущев, 1994; Хаснулин и др., 1995; Гапон и др., 2009; Хаснулин и др., 2012). Своеобразие эпидемиологии, патогенеза и клиники позволило исследователям выделить особый «северный» вариант течения артериальной гипертензии (Данишевский, 1968; Казначеев и др., 1986; Карпин, 2003). Кроме того, одной из причин развития артериальной гипертензии на Севере является синдром липидной гипероксидации клеточных мембран на фоне истощения антиоксидантной защиты, развитие мембранных дефектов, ведущих к повышению сосудистого тонуса (Вершинина, 2000; Гапон и др., 2009). Вместе с тем, некоторые авторы (Соколов и др., 2003; Шустов и др.,

2002) полагают, что в основе развития артериальной гипертензии в высоких широтах лежит невроз центров нейрогуморальной регуляции артериального давления. Предполагается, что в основе формирования артериальной гипертензии у человека может лежать изменение функционирования эндокринной системы (Cecato et al., 2019). Самостоятельную патогенетическую значимость имеют взаимосвязь синдрома полярного напряжения с дезадаптивными реакциями центральной нервной системы, особенностями углеводно-липидного обмена, недостаточностью функции эндокринной системы, иммунной резистентности, выраженным окислительным стрессом и развитием десинхроноза (Näyhä, 2002; Нагорнев и др., 2019).

Генетическая детерминированность суточного ритма, в частности, артериального давления и частоты сердечных сокращений не вызывает сомнения, так как он способен проявлять свою активность в отсутствие внешнего сигнализатора с периодом близким, но неравным значению геофизического ритма. Роль геофизического ритма сводится к синхронизации эндогенного ритма (Гапон и др., 2009). Ведущим из известных сегодня внешних синхронизаторов циркадной ритмики можно отнести закономерную фазность периода света и темноты (Мур-Ид и др., 1984), которая на Севере, в контрастные по температуре сезоны года, имеет ярко выраженные отличия. В настоящее время признается существование двух морфологических образований, ответственных за синхронизацию циркадных ритмов с внешним ритмом «свет-темнота». Прежде всего, это супрахиазматические ядра гипоталамуса (Anan et al., 2003) и эпифиз (Atlas et al., 1981). Первые, вероятно, стоят в центре нервной регуляции циркадной системы, а второй – в центре гуморальной регуляции, которую он осуществляет посредством своего гормона мелатонина. Очевидно, что роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности АКТГ, и глюкокортикоидов в формировании циркадного ритма артериального ритма несомненна (Atlas et al., 1981; Mancía, 2002). Очевидно и то, что временная организация ренин ангиотензин альдостероновая система (РААС) тесно связана с временной организацией вегетативной нервной системы и гипоталамо-



гипофизарно надпочечниковой системы (Ralph et al., 1990). По мнению авторов, (Ralph et al., 1990; Гапон и др., 2009) активность РААС мало зависит от уровня физической активности, но явно зависит от ритма «сон-бодрствование» и стадии сна, циркадного ритма кортизола (Atlas et al., 1981).

Установлено так же, что адаптивный ритмомодулирующий, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты обусловлены гормоном мелатонином. Известно, что мелатонин регулирует артериальное давление, сердечный ритм, препятствует развитию атеросклероза, снижает агрегацию тромбоцитов, уменьшая, таким образом, риск развития ишемической болезни сердца (Малиновская, 1997). Любые изменения продукции мелатонина способны приводить к рассогласованию собственных биологических ритмов организма (внутренний десинхроноз), а также ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз). Мелатонин является корректором эндогенного ритма относительно ритма окружающей среды (Комаров и др., 2005) и, прежде всего, сезонных природных изменений.

Изменения циркадной структуры, наблюдаемые у людей на Севере, в большинстве случаев относятся к внутрисистемным десинхронозам. Аборигены Севера, живущие в условиях резко утрированных фотопериодических процессов, имеют более выраженный годовой ритм в отличие от вахтовиков, постоянно меняющих ритм фотопериодичности (Гапон и др., 2009). У северных пациентов с артериальной гипертонией выявлены более низкие показатели систолического, диастолического артериального давления в дневное время и, следовательно, меньшая гипербарическая нагрузка на сосудистую стенку, которая чаще выявлялась в ночное время (Гапон и др., 2009).

По-видимому, на Севере зимой, когда наступает длительный период короткого светового дня, проблема десинхроноза, которая связана с различными механизмами гуморального контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений (Pannier et al., 1989), может проявляться не только внутренним, но и внешним десинхронозом. Когда временная организация деятельности сердечно-сосудистой системы зависит не только от суточного

ритма, но и выраженного сезонного фотопериодизма. Все это, вероятно, повышает риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы у человека на Севере.

Адаптация к холоду снижает коэффициент полезного действия работы сердца из-за повышенного расхода энергии на сокращение и спазм сосудов (Алюхин и др., 1974; Cohn et al., 1993), а также увеличения сопротивления в периферических отделах кровеносного русла, что послужило основанием для широкого распространения мнения о гипертензивном влиянии холодного климата (Шуркевич, 1995; Шестерикова и др., 2003). В литературе встречаются факты и о гипертензивном влиянии Севера на мигрантов: у представителей коренных народностей уровни систолического и диастолического артериального давления были в норме или даже ниже нормы (Тюков и др., 2000).

Установлено, что у коренных жителей Севера более эффективно функционирование сердечно-сосудистой системы, которое проявляется низкими показателями частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления и двойного произведения (Кандрор, 1962; Johansson et al., 1990).

Замечено, что у пришлого населения Севера артериальная гипертензия диагностируется значительно чаще (Поликарпов, 1982; Овчаров, 1998) и выше (Попов и др., 2003; Хапаев и др., 2003), чем в других климатогеографических регионах России. Авторы (Гапон и др., 2009) обращают внимание на то, что широкое распространение артериальной гипертензии может выступать как фактор риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у молодых северян. Это может свидетельствовать о ведущей патогенетической роли артериальной гипертензии в развитии коронарного атеросклероза у населения циркумполярных регионов. Актуальность артериальной гипертензии у жителей Севера связана и с летальными случаями, приходящимися на относительно ранний период жизни - 40-59 лет (Хрущев, 1994).

Существует пропорциональная зависимость частоты артериальной гипертензии от давности проживания в суровых природно-климатических условиях Севера. При этом в своих работах исследователи (Деряпа и др., 1975;

1986) отмечают, что у зимовщиков Антарктиды артериальное давление понижается. Высказывается мнение, что при длительности пребывания на Севере до трех лет изменения в системе кровообращения вызваны, главным образом, этапом адаптации, а не гипертензивным влиянием Севера (Данишевский, 1968; Давиденко и др., 1989).

Авторы (Гапон и др., 2009) указывают, что феномен «северной» артериальной гипертонии есть частное от синдрома «полярного напряжения» и является адаптивным только в течение определенного времени, так как в дальнейшем артериальная гипертония развивается в сочетании с трофическими расстройствами в сосудистой стенке. В этом случае артериальную гипертонию следует интерпретировать как индикатор «полома адаптации» (Казначеев и др., 1986).

Нарушение релаксации сердца часто предшествует гипертрофии миокарда, снижению его насосной функции, которые могут возникать при отсутствии симптомов сердечной недостаточности (Kool et al., 1994; Новиков и др., 2001) и у пациентов с нормальной или почти нормальной систолической функцией миокарда левого желудочка (Meredith et al., 1985). Параметры диастолической функции точнее, чем систолические показатели, отражают функциональное состояние миокарда и его резервные возможности (Anderson et al., 1989; Гапон и др., 2009). Состояние диастолической функции левого желудочка зависит от выраженности гипертрофии миокарда и типа геометрического ремоделирования левого желудочка (Григорьева, и др., 1999). В основе нарушения релаксации миокарда лежит структурная и функциональная перестройка как кардиомиоцитарного, так и интерстициального компонентов миокарда (Агеев и др., 2003). В отличие от систолы в левом желудочке, во время которой ионы  $\text{Ca}^{2+}$  пассивно высвобождаются из саркоплазматического ретикулума в цитозоль, расслабление миокарда является энергетически зависимым процессом, связанным с активным поступлением ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в обратном направлении против градиента концентрации (Гапон и др., 2009).

Предполагается, что данное «энергетическое» обстоятельство лежит в основе того, что нарушение активной релаксации опережает развитие систолических нарушений, поэтому диастолические расстройства становятся самым ранним патологическим проявлением дисфункции миокарда при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся дефицитом энергии (Агеев и др., 2003; Гапон и др., 2009).

По-видимому, в условиях минимизации основного обмена (Пастухов и др., Максимов и др., 2009) на Севере явления сниженной диастолической функции миокарда могут наступать раньше, чем в регионах с более комфортными климатическими условиями.

Согласно концепции Ф.З. Меерсона (1981), формирование гипертрофии левого желудочка у человека на Севере рассматривается как компенсаторный процесс при артериальной гипертензии, позволяющий сердцу справляться с высокими периферическим сопротивлением и, соответственно, с хроническими гемодинамическими нагрузками.

В работе Л.И.Гапон и др. (2009) показано, что природа развития гипертрофии миокарда у человека с артериальной гипертензией на Севере носит мультифакторный характер, ведущая роль в котором отводится механическим (систолическое напряжение миокарда, увеличение объема и вязкости циркулирующей крови, повышение периферического сосудистого сопротивления и т.д.) и нейрогуморальным (ренин-ангиотензинной и симпатической системами) факторам (Weber et al., 1993; Гуревич, 2005; Гапон и др., 2009).

Однако, в настоящее время в литературе практически отсутствуют сведения об особенностях системной и внутрисердечной гемодинамики, о характере хронотропной и инотропной функции гипертрофированного миокарда у человека с артериальной гипертензией в природных условиях Европейского Севера России. Исследование специфики функционального состояния кардиоваскулярной системы у «гипертоников» в холодное время года представляет важный аспект для изучения экологической физиологии человека.

Лечение и профилактика осложнений артериальной гипертензии остается актуальной задачей превентивной и клинической медицины (Чазова и др., 2015; Котовская, 2019; Смирнова, 2019). В условиях влияния на организм неблагоприятных климатических факторов эта проблема приобретает особое значение (Поликарпов и др., 2005). Одной из наиболее изученных групп препаратов (Манешина и др., 2005; 2011), рекомендованных ВОЗ в качестве антигипертензивной терапии, являются антагонисты  $\beta$ -адренергических рецепторов. Антигипертензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов, главным образом, заключается в способности блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, приводящее к отрицательному хроно-, дромо-, батмо- и интропному эффекту (Егорова и др., 2004), а также подавлять  $\beta_1$ -адренорецепторы почек, модулирующих высвобождение ренина (Манешина и др., 2005). Вместе с тем, действие кардиоселективного адреноблокатора, используемого в лечении артериальной гипертензии, заключается и в снижении уровня циркулирующих в крови катехоламинов, увеличении количества  $\beta$ -адренорецепторов в сердце, улучшении гемодинамики (Engelmeier et al., 1985; Gilbert et al., 1990; Красникова и др., 2000).

До настоящего времени взаимосвязь эффективности гипотензивной терапии с погодно-климатическими условиями остается вопросом практически неизученным (Смирнова и др., 2017). В литературе крайне мало работ, посвященных влиянию экстремальных температур на фармакодинамику лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики осложнений заболеваний органов кровообращения. В основном, они касаются эффективности фармакопрепаратов в период кратковременной тепловой волны, наблюдаемой в условиях сауны, что кардинально отличается от воздействия жаркой погоды на организм (Vanakoski et al., 1995; Kukkonen-Harjula et al., 2006). По данным ретроспективного исследования авторов (Смирнова и др. 2016) установлено, что во время аномальной жары прием селективных  $\beta$ -адреноблокаторов давал позитивный эффект в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией.

Существуют исследования, где показана эффективность и безопасность приема антагонистов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензин превращающих ферментов как во время жары (Чазова и др. 2014), так и в период низкой температуры воздушной среды (Савенков и др. 2007; 2011).

Известно, что при долговременной адаптации человека к холоду модифицируется чувствительность адренергических структур сердца (Маслов и др., 2013) и регионарных сосудов (Медведев и др., 1989). В связи с этим предполагается, что в условиях адаптации организма к холоду будет затрагиваться и фармакологический эффект препаратов, назначаемых для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

До настоящего времени в литературе практически отсутствуют сведения о характере модификации фармакодинамики кардиоселективных препаратов у человека с артериальной гипертонией в холодное время года, представляющих важный аспект для усовершенствования подходов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у человека на Севере. В этой связи представляется важным установить характер функционального ответа сердечно-сосудистой системы на кардиоселективный  $\beta_1$  - адреноблокатор у человека с артериальной гипертонией в контрастные по температуре сезоны года на Европейском Севере России.

Обобщая данные литературы, становится очевидным, что в условиях высоких широт нарушения функции сердечно-сосудистой системы у человека во многом обусловлены истощением резервов, регулирующих функции кровообращения, что приводит к дезадаптивным состояниям и формированию патологии сердечно-сосудистой системы (Гапон и др., 2009; Хаснулин и др., 2012; Маслов и др., 2013). Это подтверждается сведениями о высокой заболеваемости органов кровообращения на Севере (Доршакова и др., 2004), повышенной госпитализацией (Хаснулин и др., 2015; Ronjan et al., 2017) и ростом смертности (Green et al., 1994; Бойцов и др., 2013; Григорьева и др., 2013) вследствие осложнений болезней системы кровообращения в холодное время года (Ma W et al., 2008; Смирнова и др., 2012).

Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует ясность в представлении о направленности приспособительных изменений в различных звеньях сердечно-сосудистой системы у человека в условиях влияния на организм низкой температуры окружающей среды. Практически отсутствуют сведения об особенностях функционирования кардиоваскулярной системы при донозологическом и патологическом состоянии организма в условиях холодного периода года, а также о сезонных фармакологических эффектах медикаментозных препаратов, широко применяемых для лечения и профилактики органов кровообращения у человека с артериальной гипертонией (Афтанас и др., 2015).

Кроме того, нет целостного представления о структурно-функциональной организации сердечно-сосудистой системы у северян при гемодинамических нагрузках на холоде. В этой связи актуальны сезонные исследования кардиоваскулярной системы при изменении гемоциркуляции организма у человека с разным состоянием органов кровообращения. Полученные сведения помогут расширить представление об особенностях сезонных изменений в сердце и сосудах, а также модифицировать подходы в профилактике и лечению артериальной гипертонии у человека на Севере.

### **1.3 Физиологические механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы**

В поддержании гомеостаза организма в природно-климатических условиях Севера важная роль принадлежит кардиоваскулярной системе (Гудков и др., 2011). Исследователи отмечают, что при воздействии на организм метеорологических и гелиофизических факторов деятельность сердечно-сосудистой системы существенно изменяется (Шеповальников и др., 1992; Агаджанян, Нотова, 2009).

Известно, что в управлении кровоснабжением организма принимают участие центральный и периферический отделы нервной системы (Орлов, 1986;

Теплов, 1986; Лебедев, 1986), метаболические (Демченко, 1986), рефлекторные (Мойбенко, Шабан, 1986) гуморальные (Быченко, 1980), интракардиальные (Барабанов и др., 2001; Ноздрачев и др., 2005; Евлахов и др. 2015) и васкулярные (Хаютин, 1964; Хаютин и др., 1986) механизмы регуляции.

В наших исследованиях особое внимание заслуживает рассмотрение возможных физиологических механизмов, участвующих в регуляции кардиоваскулярной системы в условиях низких температур.

Замечено, что приспособительные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы зависят от времени нахождения человека в природно-климатических условиях Севера. Так, у новоселов, по сравнению с коренными жителями, отмечается увеличение хронотропной функции сердца, свидетельствующее о большем потреблении кислорода миокардом, и, следовательно, меньшей экономичностью работы сердца. Кроме того, у вновь прибывших на Север установлена напряженность процессов биоэлектрической активности в правых отделах сердца, сдвиги variability кардиоритма, свидетельствующие о наличии симпатикотонии, что связано с централизацией управления сердечным ритмом, обусловленным влиянием гипоталамуса. Такого рода изменения наиболее ярко отмечались в первые месяцы адаптации новоселов к условиям Севера (Гудков и др., 2012).

Вопрос о взаимодействии симпатического и парасимпатического влияния на сердце при адаптации организма к холоду остается наиболее важным аспектом при изучении кардиоваскулярной системы у человека на Севере (Евдокимов и др., 2007). В литературе существуют противоречивые данные, свидетельствующие, что при одних исследованиях (Рощевский и др., 1995; Варламова, 2001) частота сердечных сокращений зимой повышается, и, очевидно, это связано с активностью симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы. Схожие данные были обнаружены и у участников в начале экспедиции в Заполярье на Новую Землю (Гудков и др., 2011). В других исследованиях показано, что в холодные месяцы года в сравнение с летом частота сердечных сокращений понижается (Адаптация человека...2012). Предполагается, что такого рода



различия в синергизме вегетативной регуляции сердца могут быть обусловлены как возрастными особенностями организма участников исследования (Евдокимов и др., 2007), так и сопутствующими метеорологическими факторами (Адаптация человека...2012), кардинально влияющими на хронотропную функцию водителя кардиоритма. В основе понижения частоты сердечных сокращений зимой могут лежать различные механизмы. Это и влияние гипоксии на каротидные тельца, вследствие чего может уменьшаться симпатическое влияние на сердце (Downing et al., 1962). Это может быть вызвано необходимостью снабжения миокарда кислородом за счет повышения коронарного кровотока в диастолу, время которой увеличивается при брадикардии (Орлов, 1984). Это может происходить за счет ускоренных инволюционных изменений в сердце, заключающихся в увеличении доли соединительной ткани, уменьшении эластичности мышечных фибрилл, гипертрофии отдельных мышечных волокон, повышения уровня конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, снижении доставки кислорода в миокард (Коркушко, 1980; 1983; Евдокимов и др., 2007). Предполагается, что ваготонический перевес в синергизме кардиальной регуляции способствует сохранению энергетических резервов и экономичности работы сердца в неблагоприятных условиях (Комадел и др., 1968; Пастухов и др., 2003). В результате, в условиях холодного климата у человека развивается брадикардия (Авцын и др., 1985). Об изменении синергизма вегетативной регуляции сердца в условиях низких температур окружающей среды свидетельствуют данные авторов (Mackenzie et al., 1991), которые установили, что при слабой гипотермии организма вариабельность кардиоритма сердца становится выше, чем при нормотермии.

Существует мнение (Ноздрачев и др., 2005), что действие автономной нервной системы может модулировать ведущее пейсмекерное место в синусовом узле. В опытах на животных было показано, что вагусная стимуляция вызывает смещение ведущего места в каудальном направлении (Boineau et al., 1983). Причина такого явления пока не ясна. Предполагается, что в основе этих изменений может лежать снижение электрических контактов между клетками

(Duivenvoorden et al., 1992), а также изменение плотности вагусной иннервации (Roberts et al., 1989; Beau et al., 1995) и изменение чувствительности нижней части узла к ацетилхолину. У человека смещение ведущего пейсмекера так же может иметь место (Irisava et al., 1966; Voineau et al., 1988), и не только с возрастом (Евдокимов и др., 2007), но и в период адаптации организма к холоду. По-видимому, обнаруженные у человека зимой на электрокардиограмме удлинение интервалов (P-Q) (Бочаров и др., 2005; Гудков и др., 2012) и (Q-T) (Гудков и др., 2012), а также урежение ритма сердца (Адаптация человека...2012) являются следствием описанных выше процессов.

В регуляции работы сердца немаловажное значение принадлежит катехоламинам (адреналин, норадреналин), выделяемым мозговым веществом надпочечников. Действие гомонов на сердце опосредуется частично через  $\alpha$ -адренорецепторы и в большей мере через  $\beta$ -адренорецепторный аппарат кардиомиоцитов. Вследствие взаимодействия активных веществ с рецепторным аппаратом активируется внутриклеточный фермент аденилатциклаза, повышается синтез ЦАМФ и вход ионов кальция, усиливается уровень энергетического обмена, наблюдается рост частоты и силы сокращения миокарда (Сперелакис, 1990; Евлахов и др., 2015). По-видимому, в период адаптации организма к низкой температуре окружающей среды затрагивается гуморальная регуляция сердца, направленная на увеличение гемоциркуляции и термогенеза организма (Бочаров, 2015). Косвенным подтверждением тому могут служить данные авторов (Barney S.C. et al. 1980), где показано, что воздействие холода ( $+6^{\circ}\text{C}$ ), в первые 1-7 дней вызывает у животных увеличение ЧСС, а в последующем к 14-28 дню частота сердечного ритма возвращается к исходным показателям от момента начала акклиматизации.

Ритм сердца может регулироваться так же эндокринными или паракринными действиями пептидов, продуцируемые из эндотелия сосудистой системы. Установлено (Shah, 1996), что эндотелий коронарных сосудов может выделять пептиды по «требованию», прямо регулируя кардиоритм (По-видимому, в условиях долговременной адаптации организма к холоду, когда происходит

морфофункциональная перестройка системы микроциркуляции (Козлов, Попов, 1983; Максимов и др., 2016) и затрагивается чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов мелких сосудов (Медведев, Косенков, 1989), повышается модулирующий эффект пептидов на функцию водителя ритма сердца.

Среди внутрисердечных влияний, регулирующих хронотропную и инотропную функции, существуют миогенный механизм ауторегуляции сердца, а также воздействие гуморальных факторов, вырабатываемых кардиомиоцитами (Ноздрачев и др., 2005). Если миогенная регуляция, по мнению авторов (Евлахов и др., 2015), главным образом, отвечает за силу сокращения миокарда и рассматривается как начальная ступень в регуляции сердца (Ноздрачев и др., 2005), то пептиды, вырабатываемые кардиомиоцитами и эндотелием сосудов, могут затрагивать не только ведущее пейсмекерное место синусового узла (Ноздрачев и др., 2005), но и модифицировать гемодинамическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему (Козлов и др., 2009; Levin et al. 1998).

Известно, что натрийуретический пептид, синтезирующийся главным образом в предсердных кардиомиоцитах (Архипова и др., 2012) и синоатриальных клетках (Cantin et al., 1989), снижает активность симпатической нервной системы, и потенцирует кардиальные парасимпатические эффекты (Sasaki et al., 1986). Можно предположить, что на Севере, в условиях адаптации организма к холоду, немаловажную роль в приспособительных изменениях деятельности сердца играют и натрийуретические пептиды, продуцируемые миокардом.

Низкая температура окружающей среды затрагивает и механизмы регуляции тонуса сосудов (John et al., 1983). Так, в поддержании гомеостаза кровообращения организма в условиях холода важная роль принадлежит симпатическому отделу нервной системы и гуморальному фактору. В частности, в условиях влияния на организм низкой температуры возрастает симпатическая активность, многократно повышается обмен норадреналина (Шорин и др., 1979; Ким, 2015), в результате чего происходит вазоконстрикторный эффект сосудов, преимущественно выраженный на периферии (Granberg, 1991). Замечено, что перераспределение кровотока в результате расширения сосудов во внутренних

органах (Simon, 1971) и повышения тонуса сосудов на поверхности тела способствует сохранению кровообращения жизненно важных органов и уменьшению теплопотерь организма (Проссер, 1977; LeBlanc, 1978). Установлено, что в поддержании теплообмена организма в условиях холодной атмосферы Севера, важная роль принадлежит и повышению чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов к адреналину (Медведев, Косенков, 1989), способствующая перераспределению кровотока от поверхности тела к внутренним органам.

Сосудодвигательные реакции в ответ на охлаждение организма могут сопровождаться не только вазоконстрикцией, но и вазодилатацией с усилением гемодинамики на периферии. В основе такой реакции может лежать как снижение чувствительности сосудов к симпатомиметикам (Rusch et al., 1988), так и уменьшение содержания в плазме крови катехоламинов (Tanaka et al., 1986).

Известно, что оксид азота (NO), продуцируемый эндотелием сосудов, путем диффузии проникает в гладкомышечные клетки и вызывает эффект вазодилатации. Основным механизмом действия NO является активирование K-Ca-каналов через активацию цГМФ-зависимой протеиназы. В результате выхода калия и кальция из гладкомышечных клеток происходит вазодилатация и затрагивается базальный тонус сосудов (Физиолого-биохимические механизмы..., 2019). Результатом нарушения эндотелием синтеза оксида азота или его биодоступности является увеличение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления сосудистого русла, и, как следствие, повышается артериальное давление (Kumar et al., 2016).

Было замечено, что при воздействии холода на организм мышей уровень продукции оксида азота снижался (Sun et al., 2003; 2005). Примечательно, что вызванное холодом снижение производства оксида азота сопровождалось повышением активности симпатического отдела нервной системы. Это позволяет предположить, что (NO) может являться индуцированным холодом медиатором, влияющим на симпатический отдел нервной системы (Patel et al., 2001). Существуют данные о том, что различные отделы сосудистой системы проявляют

разную чувствительность к вазодилататорному эффекту оксида азота (Mulinari et al., 1990). Кроме того, замечено, что оксид азота может вызывать неоднородное расширение коронарных сосудов, что обеспечивает в условиях повышенных требований необходимый миокарду кровоток (Марков, 2001).

Как известно, вазоконстрикция повышает периферическое сосудистое сопротивление, нагрузку на сердце и лежит в основе одной из главных причин артериальной гипертонии и гипертрофии миокарда. В последнее время в литературе сложилось устойчивое представление, что катехоламины и дефицит оксида азота играют наиважнейшую роль в патогенезе гипертензии, развивающейся в условиях низкой температуры окружающей среды (Маслов и др., 2013).

Эндотелиновая система представляет собой группу вазоконстрикторных пептидов, которые продуцируются интимой сосудов. Ей принадлежит одна из главных ролей в регуляции тонуса сосудов, артериального давления, сократимости миокарда, баланса жидкости и гемодинамики организма (Hanes et al., 1998; Abbasi et al., 2001). Существуют данные, что при охлаждении кисти уровень эндотелина, вызывающий вазопрессорный эффект, в венозной крови увеличивается в 7 раз, в то же время в контралатеральной руке (неподвергавшейся охлаждению) уровень эндотелина повышался в три раза (Ким, 2015). Аналогичные по направленности данные представлены авторами, которые показали, что хроническое холодное воздействие существенно повышало уровень эндотелина в сердечно-сосудистой и почечных тканях. При этом было замечено, что наибольшее повышение эндотелина обнаружено в резистивных сосудах брыжейки (Chen et al., 2006). Кроме того, авторы обращают внимание на то, что повышенный уровень эндотелина в почечной коре снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, уменьшают диурез, натрийурез (Abbasi et al., 2001), в конечном счете, такого рода изменения вызывают повышение системного артериального давления.

Имеются данные о различиях по интенсивности реакции сосудов на холод. Это зависит от стажа проживания на Севере. Установлено, что с увеличением

полярного стажа, вазоспастическое действие холода нивелировалось быстрее после охлаждения конечности (Ким, 2015).

В этом контексте следует обратить внимание на мнения исследователей (Хаснулин и др., 2016), которые в своих работах показывают, что холодовой фактор является определяющим в вазоспастической реакции сосудов. Вместе с тем, замечено, что низкая температура окружающей среды в гелиофизической обстановке играет главную роль в повышении артериального давления (Карпин и др., 2011; Хаснулин и др., 2015).

В качестве резюме следует отметить, что управление деятельностью сердечно-сосудистой системы является сложным и многоуровневым физиологическим процессом, в котором участвуют внутри и внесердечные, интравазальные и экстравазальные механизмы. Они, тесно взаимодействуя между собой, обеспечивают до известных пределов гомеостазис кровообращения и общее функционирование организма в жестких природно-климатических условиях. Однако, при избыточных внешних воздействиях или продолжительном эндогенном влиянии на организм различных факторов может происходить срыв механизма адаптации. Такого рода дезадаптивные нарушения могут возникать и при длительном воздействии возмущающих факторов на организм, вследствие чего могут формироваться донозологические состояния и увеличивается риск возникновения патологии различных систем.

При этом следует заметить, что адаптация предотвращает в известных пределах истощение и нарушение регуляторных механизмов (Агаджанян, 2005), а общий адаптационный синдром в определенных пределах является рациональным (Selye, 1977). В ходе процесса адаптации уровень активности и устойчивости организма человека к неблагоприятным факторам увеличивается, а при недостаточности или нарушении механизмов этого процесса, наоборот, снижается (Гудков и др., 2011).

Для целостного восприятия картины деятельности системы кровообращения у человека в природных условиях Европейского Севера России необходимо ясно представлять роль и значимость тех или иных механизмов ее регуляции, которые

обеспечивают не только эффективность адаптации, но и являются наиболее уязвимыми при возникновении или осложнении течения патологии сердечно-сосудистой системы при низкой температуре окружающей среды в холодное время года.

В этой связи, с помощью новых подходов и современных методов исследования, была предпринята попытка представить и изучить особенности реагирования кардиальных структур, внутрисердечной и системной гемодинамики, биоэлектрических процессов сердца в ответ на разного рода вызываемые изменения гемоциркуляции и функционального состояния организма.

Кроме того, с помощью современных методов исследования предпринята попытка объяснить особенности вегетативной регуляции сердца, характер функционирования миогенного механизма ауторегуляции, а также установить направленность изменений секреторной деятельности кардиомиоцитов и чувствительности  $\beta_1$ -адренергических структур сердца к кардиоселективным фармакологическим препаратам у человека в природных условиях Европейского Севера России. В целях углубленного изучения деятельности структур правого сердца у человека в онтогенезе дополнительно с помощью биологической модели изучалась функция предсердно-желудочкового клапана правого сердца. Для этого использовали метод ультразвукового сканирования и post-mortem исследования.

Гемодинамические нагрузки предъявляют повышенные требования к кардиоваскулярной системе. В условиях низкой температуры окружающей среды и повышенной нагрузки на систему кровообращения возникают предпосылки к возникновению заболеваний органов кровообращения, к обострениям и осложнениям течения хронической патологии сердечно-сосудистой системы.

В целях изучения сезонных особенностей гемоциркуляции в организме человека в условиях повышенной гемодинамической нагрузки, проводились исследования сердечно-сосудистой системы у спортсменов, занимающихся игровым видом спорта - баскетболом, и высококвалифицированных спортсменов, занимающихся лыжными гонками и кроссами в контрастные сезоны года на

Севере. Сердечно-сосудистая система спортсменов представляла физиологическую модель функционирования органов кровообращения в условиях повышенной пред нагрузки на миокард.

Изучение особенностей деятельности центрального и периферического звена системы кровообращения у человека с артериальной гипертонией представляла физиологическую модель функционирования органов кровообращения в условиях хронической пост нагрузки на миокард, вследствие увеличения периферического сопротивления резистивных сосудов. Вместе с тем, исследование реактивности миокарда на кардиоселективный адреноблокатор в контрастные сезоны года дает возможность оценить не только деятельность ССС в условиях понижения симпатической активности, но и характер изменения чувствительности адренергических структур миокарда при адаптации человека к холоду.

Таким образом, исследования в исходном состоянии и с помощью тестовых нагрузок на сердечно-сосудистую систему, исследования органов кровообращения у спортсменов в период подготовки к соревнованиям, а также сезонные исследования кардиоваскулярной системы у человека с артериальной гипертонией дают возможность шире оценить специфику деятельности системы кровообращения не только в фоновом состоянии, но и при изменениях гемодинамической нагрузки у человека в контрастно отличающиеся по температуре сезоны года на Европейском Севере России. Полученные сведения могут внести существенный вклад в современное представление о деятельности сердечно-сосудистой системы у северян при сложных формах адаптации.



## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой работы послужило исследование особенностей морфофункциональных параметров сердца, биоэлектрических процессов миокарда, системной гемодинамики, секреторной функции кардиомиоцитов при разных физиологических состояниях у человека, при гетерогенных, возмущающих гомеостазис кровообращения воздействиях на организм в период адаптации к сезонным условиям внешней среды на Европейском Севере России. Испытуемые спортсмены-лыжники высокой квалификации, регулярно занимающиеся спортом, а также мужчины с артериальной гипертонией представляли группы с циклической и хронической гемодинамической нагрузками на сердечно-сосудистую систему.

В целях изучения вопроса о возникновении распространенного в популяции человека феномена сниженной барьерной функции интактного трикуспидального клапана, а также его роли в донозологической диагностике сердца и возможного участия в интракардиальной регуляции, проводились исследования на удобной биологической модели – птице. Полученные сведения помогут внести ясность в происхождение и в период возникновения феномена реверсивного кровотока на интактном трикуспидальном клапане, а также приблизиться к пониманию строения и функционирования предсердно-желудочкового клапана правого сердца в раннем эмбриогенезе и в последующем онтогенезе человека.

### 2.1 Объекты исследования

В исследованиях принимали участие мужчины - жители Европейского Севера России, г. Сыктывкар (61°41' с.ш., 50°49' в.д.). В исследуемые группы входили лица, незанимающиеся спортом (студенты, военнослужащие срочной

службы, гражданские служащие), спортсмены, а также лица с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему вызванной АГ. Общее количество исследуемых мужчин (n=394).(Таблица 1).

Таблица 1 - Объекты и методы исследования

Объекты	Вид исследования	Общ.кол-во исслед.
Исследования человека		
Мужчины	Электрокардиография. Эхокардиография. Допплеркардиография Измер.арт. давления. Опред.в сывор.крови NT-proBNP	1196
Исследования биологической модели		
<i>Gallus gallus domesticus</i>	Электрокардиография Эхокардиография Допплеркардиография	24

Первую группу (1) представляли мужчины в возрасте  $27,3 \pm 6.4$  лет, средняя длина тела –  $176,2 \pm 8,1$  см, масса тела –  $75,6 \pm 7,8$  кг, не занимающиеся спортом и не имеющие регулярных спортивных нагрузок на сердечно-сосудистую систему.

Вторую группу (2) составляли мужчины спортсмены-лыжники высокой квалификации (кандидаты в мастера спорта и мастера спорта международного класса), в возрасте  $30 \pm 6,7$  лет, средняя длина тела -  $177 \pm 3,1$  см, масса тела –  $70,9 \pm 5,2$  кг, с большим стажем занятий лыжными гонками (от 7 до 17 лет), у которых в периоды сезонных тренировок существенно повышалась нагрузка на сердечно-сосудистую систему.

Режим и объем сезонных тренировок у спортсменов при подготовке к соревнованиям традиционно высок. Так, за предшествующие три недели до исследований, тренировочный режим по сезонам соответствовал шести тренировкам в неделю по два-три часа в день, с преодолением расстояния зимой на лыжах, а летом - бег на лыжероллерах или кроссы в среднем по 25-30 км за время тренировки. В тренировочный период, как летом, так и зимой 40% времени приходилось на 3-4 зону (высокой) интенсивности тренировочного процесса.

Данная методика подготовки основывалась на разработках и опыте подготовки сборной команды России по лыжным гонкам.

В эту группу также входили мужчины-спортсмены, занимающиеся баскетболом, но не имеющие высоких спортивных разрядов и квалификации.

В третью группу (3) входили мужчины с артериальной гипертонией, в возрасте  $47,7 \pm 1,86$  лет, средняя длина тела –  $175,1 \pm 1,58$  см, масса тела –  $98,7 \pm 4,92$  кг, у которых вследствие повышенного артериального давления нагрузка на сердечно-сосудистую систему носит хронический характер.

Группы мужчин, не занимающиеся спортом и спортсмены-лыжники, были практически здоровы. В период обследований они не имели хронических заболеваний и не предъявляли жалоб при осмотре врача перед исследованиями. У мужчин с патологией системы кровообращения был клинически подтвержденный диагноз: артериальная гипертония (АГ) I стадии и II стадии (1-2 степени), по международной классификации. В исследовании с фармакологической пробой с адреноблокатором не включали лиц с недостаточностью кровообращения более II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – NYHA (1973), ишемической болезнью, глаукомой, признаками бронхиальной обструкции. За 5 дней перед эхокардиографическим исследованием лица с артериальной гипертонией исключали прием медикаментозных препаратов.

В сезонных исследованиях кардиогемодинамики состав испытуемых, не занимающихся спортом, спортсменов-лыжников и группы мужчин с артериальной гипертонией был один и тот же. Все исследования проводили с 9 до 15 часов дня.

В связи с возникшей актуальной проблемой, вызванной пандемией, дополнительно проведены исследования человека с изменением положения тела в прон-позицию. Исследования проводились на одной и той же группе мужчин ( $n=14$ ), средний возраст которых соответствовал 38 лет. На период проведения исследований испытуемые не имели острых и хронических заболеваний и не предъявляли жалоб при осмотре врача. Мужчины были коренными жителями

Европейского Севера России (г. Сыктывкар). Эксперимент проводился в спокойной обстановке и в следующем порядке. Лежа в течение трех минут на спине, после стабилизации частоты ритма сердца у испытуемых последовательно регистрировалась системная гемодинамика путем двукратного измерения артериального давления. С помощью ультразвуковой доплерографии проводилось исследование внутрисердечной гемодинамики. Далее испытуемые поворачивались на живот и ложились таким образом, чтобы сохранялся доступ к проведению ультразвукового исследования. В таком положении они находились в течение трех минут. В последующем поэтапно проводилась регистрация параметров системной и внутрисердечной гемодинамики.

Все исследуемые, за исключением военнослужащих срочной службы, которые прибыли три месяца назад из средней полосы России (г. Тверь), были коренными жителями Республики Коми, г. Сыктывкар.

Все процедуры проведения исследования с человеком соответствовали этическим медико-биологическим нормам, изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества. Обследуемые после предварительного информирования об этапах исследования, добровольно в письменном виде давали согласие на участие и при желании, на любом из этапов могли отказаться от него. Протокол экспериментов с человеком одобрен независимым локальным комитетом по этике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН.

Сложность в исследовании трикуспидального клапана в фетальном периоде плода (Pereira et al., 2011; Benchamanon et al., 2020), ограниченные возможности его изучения в раннем эмбриогенезе человека явились основной предпосылкой для проведения исследований предсердно-желудочкового клапана правого сердца на удобной для эксперимента модели - (*Gallus gallus domesticus*), являющейся близкой по строению (Lamers et al., 1995) предсердно-желудочковому клапану правого сердца эмбриона человека. В этой связи моделью для исследования сердца эндотермных животных были выбраны птицы - домашние куры (*Gallus gallus domesticus*) (n=8) с массой тела 1.4–2,0 кг (Таблица 1).

Существенным отличием сердечно-сосудистой системы птиц от млекопитающих являются особенности структур правого сердца и функционирования малого круга кровообращения, связанные с устройством респираторной системы. Дыхательный аппарат птиц имеет воздушные мешки. Для птиц характерны и отличия перемещения воздушного потока по воздухоносным путям, где часть воздуха проникает в легкие, а часть транзитом попадает в воздушные мешки. Предполагается, что в условиях мышечной деятельности и возможного влияния средовых факторов (полеты на высотах) на организм, существенно возрастает роль насосной функции правого сердца в обеспечении эффективной гемоциркуляции малого круга кровообращения. Вероятно, в процессе эволюции повышенные требования к кровообращению организма стали одной из причин формирования структурно-функциональных особенностей предсердно-желудочкового клапана правого сердца птиц.

Для ограничения подвижности, замедления частоты сердечных сокращений и уменьшения стресса эндотермным животным вводился внутривенный наркоз по комбинации тилетамин-золазепам (40 мг кг<sup>-1</sup>, i. m., Zoletil 100; Virbac, Carros, France) и ксилазин (2 мг кг<sup>-1</sup>, i. m., Xyla; Interchemie, Castenray, Нидерланды). В состоянии наркоза дыхание птиц было спонтанно.

Далее после ультразвукового исследования сердца проводился следующий этап изучения кардиальных структур птиц. Чтобы исключить post-mortem изменения тканей сердца позвоночных, измерения его структур осуществляли сразу после эвтаназии и вскрытия. Эксперименты с животными проводились в соответствии с принятыми этическими нормами: The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, опубликованные The US National Institutes of Health (NIH Publication No. 85-23, в редакции 1996 г.). Протокол экспериментов с животными одобрен независимым локальным комитетом по этике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН.

## 2.2 Этапы исследования и виды тестовых воздействий на организм

Для решения поставленных задач исследования с функциональными и фармакологическими пробами (за исключением теста Ашнера-Даньини) и исследования электрокардиопотенциалов исследования проводились в сезоны года, отличающиеся контрастным температурным режимом воздушной среды. По данным сайта <http://meteork.ru>, он соответствовал: летом (июнь-июль) –  $t=14,7^{\circ}\text{C} - 24,6^{\circ}\text{C}$ , зимой (декабрь-февраль) –  $t=-12,1^{\circ}\text{C} - -17,6^{\circ}\text{C}$ . Средние значения атмосферного давления в летние месяцы – 752 мм.рт.ст., зимой - 755 мм.рт.ст., влажности воздуха – 64% и 82% соответственно. Исследование сердечно-сосудистой системы проводилось при температуре в помещении зимой  $t=20\pm 1,0^{\circ}\text{C}$  и влажности воздуха 58%, летом  $t=22\pm 1,0^{\circ}\text{C}$  и влажности воздуха 64%.

Для модификации функционального состояния организма использовали стандартные пробы (Орлов, 1983; Карпман, и др. 1988; Аронов и др., 2007). В целях изучения реакции кардиогемодинамики и хронотропной функции сердца в ответ на модальное изменение венозного возврата крови к сердцу применялась активная ортоклиностатическая проба (ОКП), которая заключалась в активном изменении положения тела из вертикального в горизонтальное, а также клиноортостатическая проба (КОП) – изменение положения тела из горизонтального в вертикальное. Параметры сердечной деятельности при ОКП и КОП оценивали в фоновом состоянии, на 1 и 4 минуте после выполненных поструральных проб.

Для мобилизации организма применяли дозированные физические нагрузки (ФН): 1) проба Мартине-Кушелевского, которая заключалась в 20 глубоких приседаниях испытуемого за ограниченное время - 30 с; 2) проба Кевдина заключалась в 40 глубоких приседаниях за 30 с.

В целях изучения реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на низкотемпературный стресс применяли холодовую пробу (ХП). Выполнение ХП заключалась в иммерсии на 1 минуту кисти руки и 1/3 дистального сегмента

предплечья в воду с  $t = 4^{\circ}\text{C}$ . Реакцию системы кровообращения сравнивали с фоном и оценивали на 1, 5 и 8 минуте после охлаждения конечности.

Исследование вегетативного отдела нервной системы человека проводили с помощью пробы Ашнера-Даньини, которая заключалась в равномерной компрессии прикрытых веками глазных яблок в течение 10 секунд. Эффект ее основан на соматовисцеральном кардиальном рефлексе, который вызывает урежение ритма в условиях рефлекторного повышения воздействия п. Vagus на синусовый узел. Для исключения влияния ортостатических изменений гемодинамики организма на деятельность сердца исследование проводилось в вертикальном положении испытуемых на всех проводимых этапах эксперимента. В целях изучения воздействия влияния блуждающего нерва на сердечную деятельность в условиях мобилизации организма пробу Ашнера-Даньини модифицировали таким образом, что ее проводили сразу после пробы Мартине-Кушелевского с последующей оценкой частоты сердечных сокращений после физической нагрузки.

Таким образом, этапы исследования производились в следующем порядке. После стабилизации деятельности сердечно-сосудистой системы в вертикальном положении испытуемых, оцениваемых двукратным измерением частоты сердечных сокращений по пульсу с интервалом в 5 минут, регистрировали электрокардиопотенциалы. В последующем после регистрации ЭКГ проводили пробу Ашнера-Даньини и сразу после выполнения теста оценивали эффект воздействия вагусной пробы на организм путем регистрации ЭКГ. Далее после восстановления ЧСС до фоновых значений параметров ЧСС после пробы Ашнера-Даньини в фоне, исследуемые выполняли пробу Мартине - Кушелевского. Сразу после дозированной физической нагрузки у испытуемых в ортостатическом положении регистрировали биоэлектрические процессы сердца, затем проводили пробу Ашнера-Даньини и вновь после проведенной вагусной пробы оценивали электрокардиопотенциалы испытуемых в положении стоя.

Для исключения патологии спортивного сердца у высококвалифицированных спортсменов-лыжников, после тренировки определяли в крови уровень натрийуретического пептида В – типа.

Для изучения сезонных отличий структурно-функционального ответа сердца у мужчин с хронической нагрузкой на миокард, вызванной артериальной гипертонией, в условиях понижения симпатического влияния на ССС, применяли фармакологическую пробу с однократным приемом кардиоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора (БАБ) (Соловьева, 2014) - «Метопролол», в дозе 50 мг., который имеет антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический эффект (Леонова, 2012) и широко используется в кардиологической практике, в том числе у лиц с артериальной гипертонией.

Морфофункциональные параметры сердца у лиц с АГ изучали в горизонтальном положении на левом боку в фоне и через 60 минут после приема препарата. Все процедуры исследования человека с применением фармакопрепарата проходили в условиях кабинета функциональной диагностики, под контролем врача и соответствовали этическим медико-физиологическим нормам.

### **2.3 Методы исследования**

Изучение сердечно-сосудистой системы проводилось на современных поверенных приборах иностранного производства, используемых в отделении функциональной диагностики госпиталя ведомственного лечебного учреждения для выявления и динамического наблюдения различной патологии сердечно-сосудистой системы у человека. Исследование содержания в сыворотке крови натрийуретического пептида проводилось на поверенном автоматизированном приборе в лицензированной клинической лаборатории «In vitro».



### 2.3.1 Электрокардиография

Для изучения биоэлектрических процессов сердца использовался электрокардиограф FX-3010 «FUKUDA DENSHI» (Япония). Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) производилась в трех стандартных – I, II, III, (по Эйнтховену) и трех усиленных – aVR, aVL, aVF отведениях (по Гольдбергу) с автоматической обработкой и усреднением за 10-секундный период измерения. Грудные отведения (V1-V6) регистрировались стандартно (Орлов, 1983) для детальной топографии биоэлектрических процессов миокарда. Регистрацию ЭКГ осуществляли при скорости записи 25 мм/с и чувствительности сигнала 10 мм на 1 мВ.

Измерение компонент электрокардиограммы. В расчетах использовали понятия «амплитуда» и «время». Амплитудой считали модуль величины, а временем цифровое значение продолжительности компонент ЭКГ. Определение амплитудных зубцов (RV2, RV5, RV6, RaVF, SaVF, SV1, SV2, SV6) и продолжительности интервалов (P, P-Q, Q-S, Q-T, R-R) осуществлялось автоматически с периодической верификацией ручными промерами. По положению электрической оси (ЭОС) оценивали ротационные сдвиги сердца (Орлов, 1983). Амплитуды зубцов ЭКГ определяли по отношению к изолинии. Интервалы зубца P измеряли от начала зубца до его окончания.

Интервал P-Q измеряли от начала зубца P до начала зубца Q (при его отсутствии до начала зубца R). Длительность комплекса Q-S определяли от начала зубца Q до окончания зубца S. Интервал Q-T определяли от начала зубца Q до конца зубца T, а интервал кардиоцикла устанавливали между зубцами R-R. Первые 0,02-0,03 с амплитуды зубца P отражают P<sub>1</sub>, а первая 1/3 зубца T – T<sub>1</sub>. Вариационный размах кардиоинтервалов ( $\Delta X$ ) рассчитывали по формуле  $RR \max - RR \min$ . Указанные параметры ЭКГ соответствовали общепринятым методам измерения и их интерпретации (Орлов, 1983, Дощицын, 1987).

При проведении исследований с вагусной пробой Ашнера-Даньини и модифицированной пробой Мартине-Кушелевского-Ашнера-Даньини параметры кардиопотенциалов R-R рассчитывали во II стандартном отведении в фоне и сразу после каждой проведенной пробы. Исследования биоэлектрических процессов сердца здоровых и мужчин с артериальной гипертонией проводились в соответствии с общепринятым методом проведения ЭКГ исследований (Орлов, 1983).

Регистрацию электрокардиограммы у птиц осуществляли с помощью компьютерного комплекса Поли-спектр-ЭФС (Нейрософт, г. Иваново, Россия). Электрокардиографические параметры измеряли во втором биполярном отведении от конечностей с помощью игольчатых электродов.

### **2.3.2 Исследование системной гемодинамики**

Артериальное давление крови (АД) измерялось с помощью полуавтоматического измерительного манометра OMRON-M1 Plus» (Изготовитель - фирма «OMRON HEALTHCARE Co., Ltd. Kyoto, Japan) на основе метода Короткова с наложением пневматической манжеты на середину левого плеча.

На разных периодах проводимых экспериментов осуществлялось измерение конечно-систолического и диастолического артериального давления крови в мм. рт. ст. Измерение проводилось двухкратно. Оценивались наименьшие значения систолического и диастолического артериального давления.

### 2.3.3 Эходопплеркардиография

Для изучения структур сердца и кардиогемодинамики человека использовали ультразвуковые сканеры «MyLab Class C, (фирма изготовитель – ESAOTE S.p.A., Itali)» и «SonoAce 8000 Ex (Medison, South Korea)». Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) кардиологическими датчиками РА 240 и Р 2-5 АС (3.5 мГц), соответствующими вышеназванным аппаратам у исследуемых, лежащих на левом боку, трансторакально из апикального, парастернального доступа по длинной и короткой оси сердца (Шиллер Н., и др., 1993; Новиков В.И., и др., 2012), в М-режиме измеряли в мм морфометрические параметры сердца (конечный диастолический размер (КДРЛЖ) и конечный систолический размер (КСРЛЖ) полости левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) и в систолу (ТМЖПс), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд) и в систолу (ТЗСЛЖс), диастолический размер полости правого желудочка (ДрПрЖ), толщину свободной стенки правого желудочка (ТПрЖ), передне-задний размер полости левого предсердия (дЛп), продольный и поперечный размер правого предсердия (дПрПр), диаметр корня аорты в систолу (АоД). В импульсном режиме доплеровского исследования измеряли скорости трансмитрального раннего ( $V_{Em}$ ) и позднего ( $V_{Am}$ ) в см/с диастолического потока, транстрикуспидального раннего ( $V_{Etr}$ ) и позднего ( $V_{Atr}$ ) в см/с диастолического потока, скорость трансортального потока в корне аорты ( $V_{Ao}$ , см/с), скорость транспульмонального потока в корне легочной артерии ( $V_{Лег}$ , см/с). Дополнительно по формуле рассчитывали соотношение скоростей потоков -  $V_{Em}/V_{Am}$ ;  $V_{Etr}/V_{Atr}$  (Райдинг, 2010), а также вычисляли относительную толщину задней стенки левого желудочка в диастолу ( $OTЗСЛЖд = (2 \cdot ТЗСЛЖд) / КДРЛЖ$ ), фракцию укорочения левого желудочка ( $ФУ ЛЖ (\%) = (КДРЛЖ - КСРЛЖ) \cdot 100 / КДРЛЖ$ ), систолическое утолщение сегментов сердца от толщины в диастолу ( $СУ, \%$ ) (Райдинг, 2010, Новиков и др., 2017). Автоматически программой УЗ сканера по ЭхоКГ определяли фракцию выброса (ФВ, %), ударный

объем крови (УО, *мл*) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, *уд/мин*). Расчетными методами (Шиллер и др., 1993) оценивали по  $V_{Ao}$  ударный (УО,  $см^3$ ) и минутный объем (МОК,  $см^3 \cdot мин^{-1}$ ) кровообращения, и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $дин \cdot с \cdot см$ ) (Виноградова и др., 1986). Скорость регургитации на трикуспидальном клапане ( $V_{Tr}$ ) и градиент давления регургитации на трикуспидальном клапане ( $P_{Tr}$ ) измеряли в режиме постоянно-волнового доплеровского исследования в *м/с* и в *мм.рт.ст.* соответственно (Lang R.M., et al., 2015). Расчеты укорочения толщины межжелудочковой перегородки (УтМЖП), укорочения толщины задней стенки левого желудочка (УтЗСЛЖ), производили в %. Частоту сердечных сокращений определяли с помощью программы, установленной в эхокардиографе. Массу миокарда (ММ) в  $г$ , индекс массы миокарда (ИММ) - отношение ММ/ППТ в  $г/м^2$ , конечно-диастолический (КДОЛЖ) и конечно-систолический (КСОЛЖ) объемы левого желудочка, измеряемые в  $мл^3$ , определяли с помощью программы, имеющейся в ультразвуковом сканере по формуле Тейхольца (Райдинг, 2010). Систолическое давление в легочной артерии определяли в *мм.рт.ст.* путем суммирования значений градиента давления регургитации на трикуспидальном клапане и градиента давления в полости правого предсердия, принятого за 5 *мм.рт.ст.* для исследуемых, у которых не выявлено увеличения диаметра нижней полой вены и установлено инспираторное коллабирование одноименной вены более чем на 50% (Новиков и др., 2017).

При исследовании структуры и функции правых отделов сердца человека возникла необходимость углубленно изучить деятельность предсердно-желудочковый клапан в правых отделах сердца. Для этого была использована биологическая модель (птица), которая дает возможность изучить функцию трикуспидального клапана в онтогенезе человека.

Для изучения структурно-функциональных особенностей сердца эндотермных животных применяли ультразвуковой аппарат «SonoAce 8000 Ex (Medison, South Korea)». Датчиком Р 2-5 АС (3.5 мгц) изучали структуры сердца птиц с одновременной регистрацией электрокардиопотенциалов путем

прикрепления игольчатых датчиков на теле птиц. Из субкостального доступа по длинной и короткой оси в В - режиме изучали структуры сердца и измеряли морфометрические параметры. В мм измеряли толщину свободной стенки правого желудочка в диастолу (ТССПржд) и систолу (ТССпржс); толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) и в систолу (ТМЖПс); толщину свободной стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд) и в систолу (ТЗСЛЖс), а также толщину мышечного клапана в диастолу (ТМКлд) и в систолу (ТМКлс) по аналогии, как это принято в исследованиях человека (Шиллер и др., 1993). В режимах непрерывного и импульсного доплеровского исследования изучали трансаортальный, транстрикуспидальный и трансмитральный кровотоки. Одновременно с ультразвуковым исследованием сердца регистрировали кардиопотенциалы птиц.

#### **2.3.4 Электрохемилюминисцентный иммуноанализ**

Секреторную функцию сердца спортсменов-лыжников исследовали в контрастные по температуре сезоны года, в тренировочный период при подготовке к сезонным национальным соревнованиям. У высококвалифицированных спортсменов-лыжников в лабораторных условиях, утром, натощак, через 14 часов после тренировки, производили забор биоматериала (венозная кровь). В последующем, методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа, автоматически определяли в сыворотке крови испытуемых количество N - концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида (В-типа) - N-концевой пропептид (NT-proBNP) в пг/мл (Козлов И.А., и др., 2009; Архипова Е.Н., и др., 2012) на оборудовании "Cobas 601" от производителя Roche Professional Diagnostics, (Швейцария).

## 2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Excel 2007, а также пакета прикладных статистических программ: «Statistica» (версия 6.0, Stat. Soft Inc. 2001); «SPSS 17.0»; «Primer of Biostatistics version 4.03». Различия между попарно связанными вариантами исследованной выборки и нулевую гипотезу оценивали с помощью *W*- критерий Вилкоксона (Унгуряну и др., 2011). Проверка на нормальность распределения признака проводилась графически для двух сравниваемых групп (зима, лето). При ассиметричном распределении, отличающимся от нормального, использован непараметрический критерий. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий между изучаемыми величинами, а также сравнение собственных результатов с данными литературы устанавливали по *t*-критерию Стьюдента (Джонсон и др., 1980; Гланц, 1998). Данные представлены как среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение ( $\pm SD$ ). Материал с патологией (человек с артериальной гипертонией) обрабатывался методами вариационной статистики с расчетом среднеарифметической величины ( $\bar{x}$ ) ее ошибки (*m*), дисперсии ( $S^2$ ), доверительного интервала ( $t_{md}$ , при  $p < 0,05$ ), установлением достоверности различий между средними и разности отклонений по *t* – критерию Стьюдента, а так же сравнение дисперсий по *F*- критерию Фишера. Применяли корреляционный и факторный анализы. В работе, выполненной на спортсменах-лыжниках, нормальность распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как некоторые данные не подчинялись закону нормального распределения, результаты описательной статистики представлены в виде медианы (*Me*), первого и третьего ( $Q_1$  и  $Q_3$ ) квартилей. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3 СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

#### **3.1 Кардиогемодинамика и биоэлектрические процессы сердца в условиях постурального изменения кровотока в организме человека**

Для человека, проживающего на Севере, судя по результатам исследований биоэлектрических процессов сердца в миокарде и системного кровообращения, характерны выраженные функциональные особенности сердечно-сосудистой системы (Агаджанян и др., 1997; Бочаров и др., 2005; Гудков, 1996; Гудков и др., 2012; Евдокимов и др., 2007).

В частности, показано, что изменение венозного возврата к сердцу в холодный сезон года сопровождается замедлением предсердно-желудочкового проведения возбуждения, изменением процессов деполяризации и реполяризации миокарда, выраженной реактивностью сосудов капиллярной сети в дистальных отделах нижней конечности (Бочаров и др., 2005). В этой связи особый интерес представляет временная организация функционального ответа кардиоваскулярной системы и определение значимости миогенного механизма ауторегуляции сердца, обеспечивающего эффективность гомеостаза в системе кровообращения у северян в ответ на вызванные изменения венозного возврата. Поскольку такого рода исследования в клинической практике и в экспериментах проводят с применением постуральных проб (Бочаров и др., 2005; Карпман и др., 1980), то с целью изучения особенностей реакции сердца на постуральное изменение гемодинамики организма исследовали кардиогемодинамику у молодых мужчин, регулярно занимающихся игровым видом спорта (занятия баскетболом) и их сверстников, студентов Сыктывкарского госуниверситета, не имеющих регулярных спортивных физических нагрузок. Исследование проводилось как в

исходном положении стоя (фон), так и после активного принятия положения лежа – ОКП, затем снова в положение стоя - КОП.

Показатели кардиогемодинамики испытуемых в исходном положении (стоя) различались следующим образом (Таблица 2). В феврале у пяти мужчин-баскетболистов, из семи отмечена меньшая скорость кровотока в аорте (VAo) и в половине случаев меньшие, чем в июне, УО и МОК. При этом ЧСС в феврале у большинства испытуемых было ниже по сравнению с июнем (Таблица 2).

Таблица 2 - Функциональные показатели кардиогемодинамики у 2 группы мужчин (n=7) в фоне и после постуральных проб в контрастные сезоны года

Параметры	VAo, см/с			УО, см <sup>3</sup>			ЧСС, уд/мин			МОК, см <sup>3</sup> /мин		
Холодный сезон												
ФИО	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП
Б.Н.И.	64,4	97,3	71,0	79,5	111,9	87,7	79	63	86	6283,1	7050,6	7540,8
Х.К.М.	69,0	88,7	54,7	77,9	105,8	65,2	98	67	102	7637,5	7089,2	6654,3
Ж.Р.В.	76,1	99,2	71,9	103,3	110,0	84,2	68	54	74	7024,1	5939,8	6229,3
П.В.Е.	60,4	84,5	64,3	58,6	87,7	64,9	98	65	107	5744,4	5703,6	6942,7
Е.М.П.	89,1	118,4	95,5	106,2	159,3	107,9	79	69	77	8393,8	10992,5	8306,5
М.А.В.	69,5	113,4	102,4	93,5	143,7	122,1	74	58	72	6917,4	8336,2	8790,0
М.Д.А.	89,0	104,4	80,9	80,2	116,8	84,8	83	66	95	7239,7	7712,4	8055,0
М	73,9	100,8*	77,2 <sup>#</sup>	86,6	119,3*	88,1 <sup>#</sup>	82,7	63,1*	87,6 <sup>#</sup>	7034,3	7546,3*	7502,7
SD±	11,4	12,3	16,9	16,4	24,2	20,9	14,5	5,3	14,0	865,7	1777,6	936,7
Теплый сезон												
ФИО	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП	Фон	ОКП	КОП
Б.Н.И.	77,6	98,5	68,6	95,8	128,1	84,7	111	91	115	10637,7	11656,3	9742,8
Х.К.М.	81,4	90,0	49,6	90,3	116,0	60,2	105	65	100	9478,2	7541,9	6022,6
Ж.Р.В.	78,9	103,8	74,6	98,3	140,8	87,4	71	57	78	6978,8	8027,3	6814,5
П.В.Е.	66,1	82,1	73,4	73,3	86,1	64,4	130	67	113	9523,4	5765,2	7275,8
Е.М.П.	74,6	124,2	65,9	78,2	145,5	73,1	113	55	107	8839,6	8001,2	7820,7
М.А.В.	76,8	110,4	74,6	79,8	148,5	84,3	76	43	85	6061,8	6387,7	7163,0
М.Д.А.	84,2	113,9	70,8	93,3	126,3	78,5	76	66	92	7094,7	8334,2	7220,2
М	77,1	103,3*	68,2 <sup>#</sup>	87,0	127,3*	76,1 <sup>#</sup>	97,4	63,4*	98,6 <sup>#</sup>	8373,5	7959,1	7437,1
SD±	5,8	14,4	8,8	9,8	21,6	10,6	23,0	14,8	14,2	1673,4	1883,0	1154,7

Примечание: - Значимость различий между фоном и ОКП \* -  $p < 0.05$ ; между ОКП и КОП <sup>#</sup> -  $p < 0.05$ .



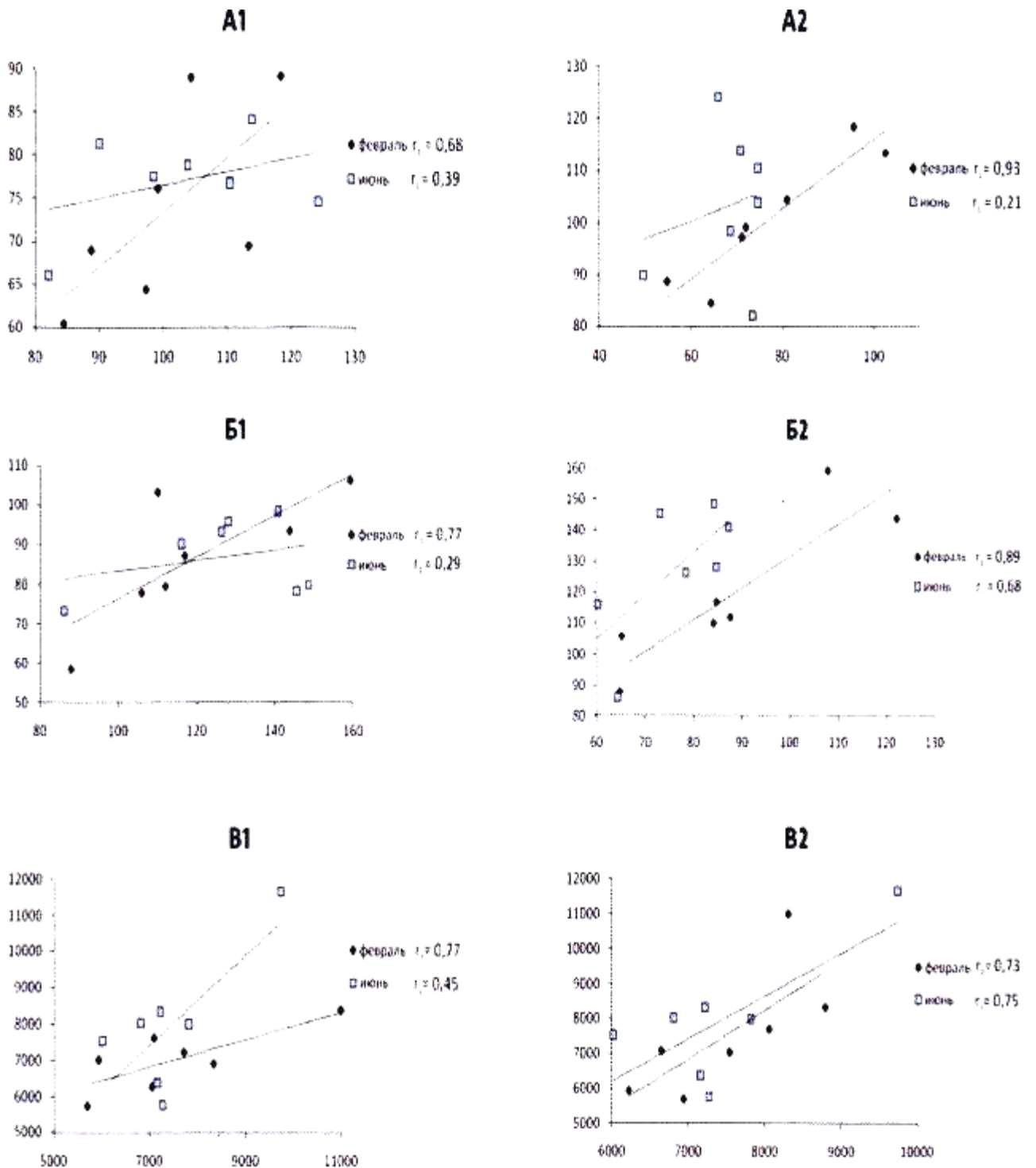
Обнаруженное в покое повышение частоты сердечных сокращений у мужчин-баскетболистов, вероятно, вызвано нерациональным построением тренировочного процесса и избыточными нагрузками, вследствие чего в регуляции сердечно-сосудистой системы выявлено преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы. Выявленная тахикардия у мужчин, занимающихся баскетболом, не характерна для спортсменов высокого уровня, у которых чаще наблюдается брадикардия.

По-видимому, в относительно комфортный по температуре период года преобладание симпатической регуляции сердечной деятельности определяет мощность выброса и величину венозного возврата, формируя повышенный кровоток в аорте и МОК. Предполагается, что обнаруженные особенности кардиогемодинамики могут быть связаны с индивидуальной реакцией кардиоваскулярной системы на отставленное воздействие низких температур внешней среды и большего тренировочного цикла на организм испытуемых.

В ответ на ОКП в феврале и июне обнаружено, что быстрая реакция кардиогемодинамики на первой минуте исследования характеризовалась повышением  $VA_o$  и  $УО$  ( $p < 0,05$ ). Понижение ЧСС (в среднем на 22%) не ограничивает роста МОК, что, очевидно, в большей мере связано с увеличением объемной скорости кровотока.

При проведении активной КОП обнаружены иные изменения гемодинамики. Под влиянием гравитации, за счет увеличения гидростатического давления, вены нижней части тела расширяются. Вследствие этого понижается венозный возврат к сердцу, объемное кровенаполнение правых и, соответственно, левых отделов сердца. Процесс этот сопровождается уменьшением скорости трансортального кровотока и, как следствие, снижением ударного объема сердца.

При сравнении функциональных связей кардиогемодинамики по сезонам (Рисунок 1) выясняется, что корреляции, рассчитанные по  $VA_o$  и  $УО$  за июнь в 2-4 раза меньше, чем данные за февраль. Корреляции по МОК в июне понижены по сравнению с февралем в экспериментах с ОКП. По результатам КОП значимой реакции не обнаружено.



*Примечание:* 1 - по вертикали - данные при положении испытуемых стоя; по горизонтали – при положении лежа; 2 – по вертикали – данные при положении лежа; по горизонтали – при положении стоя.

Рисунок 1 - Корреляция между показателями кардиогемодинамики в зависимости от постральных проб в феврале и июне: **А**-VAo, см/с; **Б**- УО, см<sup>3</sup>; **В**-МОК, см<sup>3</sup>/мин, при действии ОКП (1) и КОП (2)

Известно, что эколого-климатические условия Севера создают избыточное напряжение в организме человека и его сердечно-сосудистой системе, являющейся индикатором эффективности адаптации, особенно при выполнении физических нагрузок (Агаджанян и др., 1997; Чазов, 2004).

Установленные факты свидетельствуют, что при ОКП наблюдается, с одной стороны, снижение гидростатического сопротивления крови в артериальном и венозном сосудистом русле, а с другой – ослабление базального тонуса резистивных артерий среднего и мелкого калибра и перераспределение крови в емкостных сосудах с усилением венозного возврата к сердцу. Очевидно, что эти процессы обусловлены вагусной и барорецепторной регуляцией сосудов (Евдокимов и др., 2007). Отрицательный хронотропный эффект сердца, способствующий компенсаторному снижению гемодинамики при ОКП, в первую минуту исследования приводит к снижению производительности работы сердца, но, по-видимому, недостаточен для стабилизации гемодинамики по сравнению с исходными значениями. Как и в исходном состоянии, в реакции на ОКП проявляются индивидуальные сезонные различия.

Под действием КОП изменения в кардиогемодинамике проявляются в активной компенсации кровоснабжения органов и систем. По сигналу с барорецепторов аортальной, синокаротидной зон и венозной части сосудистого русла сужаются резистивные сосуды, повышая периферическое сосудистое сопротивление. При этом, как нами было обнаружено, в быстрой перестройке кардиогемодинамики хронотропный компенсаторный эффект сердечной деятельности в первую минуту исследования оказался близким к ритму сердечных сокращений в исходном состоянии. Наряду с этим замечена индивидуальная реакция кардиогемодинамики на ортопробу (Рисунок 1).

По-видимому, сниженные в положении КОП параметры кардиогемодинамики вне зависимости от сезона компенсируются «отсроченной» во времени мобилизацией систолической функции миокарда, что характеризует функциональную инертность механизма гетеро- и гомеометрического миогенного контура ауторегуляции деятельности сердца в первую минуту приспособления

кардиогемодинамики к ортостатическому положению тела.

Данные о динамике корреляций по сезонам согласуются с полученными результатами ранее (Бочаров и др., 2006).

Так, ранее, для изучения роли холодowego фактора в модификации состояния и реагирования сердечно-сосудистой системы на постуральное изменение кровообращения организма, нами использовалось постуральное воздействие (ПВ), которое заключалось в пассивном поднимании нижних конечности под углом 45° на 1,5 минуты, с последующей регистрацией ЭКГ в I, II, III, aVR, aVL, aVF отведениях. Как видно из таблицы 3, в условиях лета,

Таблица 3 - Компоненты ЭКГ в фоне и при постуральном воздействии у 1 группы мужчин в контрастные сезоны года на Европейском Севере России ( $\bar{x} \pm \sigma$ )

Компоненты ЭКГ	Лето (n=46)			Зима (n=45)		
	Фон	ПВ (1,5 мин)	P	Фон	ПВ (1,5 мин)	P
P1II	1,08±0,58	1,10±0,52	>0,05	0,987±0,40	1,025±0,46	>0,05
P1aVF	0,79±0,56	0,81±0,50	>0,05	0,85±0,46	0,875±0,43	>0,05
R1II	14,2±2,19	13,9±3,1	>0,05	15,4±2,5	15,0±3,2	>0,05
S1II	-1,47±1,68	-1,38±1,60	>0,05	-1,37±1,69	-1,26±1,65	>0,05
SaVF	-1,19±1,18	-1,01±1,04	>0,05	-1,21±0,82	-0,82±0,8	<0,05*
T1II	3,74±0,90	3,81±1,32	>0,05	4,0±0,72	3,920±1,34	>0,05
P-Q	0,160±0,027	0,162±0,023	>0,05	0,156±0,02	0,163±0,018	<0,05*
QRS	0,084±0,012	0,083±0,013	>0,05	0,079±0,012	0,079±0,011	>0,05
Q-T	0,39±0,030	0,38±0,033	>0,05	0,385±0,03	0,382±0,028	>0,05
R-R	0,98±0,14	0,94±0,15	>0,05	0,925±0,152	0,923±0,169	>0,05
ΔX	0,192±0,09	0,209±0,11	>0,05	0,230±0,11	0,200±0,15	>0,05

*Примечание:* амплитудные характеристики ЭКГ выражены в мВ·10, временные – в с.

однократное ПВ сопровождалось отчетливо-выраженной тенденцией к повышению амплитуд зубцов P1II (на 1,8%), P1aVF (на 2,5%), T1II (на 1,8%), вариационный размах R-R-ΔX (на 8,8%). При этом прослеживается

направленность к понижению амплитуды зубцов RII (на 2,2%), SII (на 6,2%), SaVF (на 15,2%), некоторому удлинению кардиоинтервала P-Q (на 1,25%) и укорочению Q-T (на 2,6%), R-R (на 4,1%).

В условиях холодного периода года (зима) реакция на ПВ характеризуется качественно и количественно иной картиной изменения биоэлектрических процессов сердца. В это время наблюдалось существенное увеличение интервала P-Q (на 4,48%,  $p < 0,05$ ) ЭКГ относительно фонового уровня (Таблица 3). Несмотря на отсутствие достоверно значимых изменений других параметров ЭКГ в ответ на ПВ, тем не менее, заметны более выраженные тенденции их сдвигов в зимний период года.

При сравнении относительных изменений параметров ЭКГ в процентах видно, что зимой при постуральном воздействии обнаруживается большее, чем летом, увеличение амплитуды зубцов P<sub>1</sub>II (в 2,1 раза), и P<sub>1a</sub>VF (в 1,16), уменьшение RII (в 1,18) и SII (в 1,3), меньшее укорочение интервалов Q-T (в 3,2) и R-R в 13,6 раза соответственно, а амплитуда зубца T<sub>1</sub>II ЭКГ изменяет свою направленность отклонения на отрицательную.

Судя по этим особенностям организации деятельности сердца, можно предполагать, что в условиях влияния на организм низких температур окружающей среды (зима на Европейском Севере России), вызванное постуральным воздействием, усиление венозного возврата к сердцу приводит к отчетливо выраженному замедлению атриовентрикулярного (АВ) проведения возбуждения и к понижению амплитуды зубцов, отражающих процессы деполяризации базальных сегментов миокарда желудочков. При этом обнаруживается четкая направленность к увеличению мощности процессов деполяризации правого предсердия, меньшему возбуждению желудочков и к понижению начальных процессов реполяризации миокарда, по сравнению с летним периодом года.

Установленное нами статистически значимое замедление проведения возбуждения при вызванном усилении венозного возврата к сердцу зимой, в сравнение с летом, сложно объяснить с позиции однозначного физиологического

механизма. Можно лишь предполагать, что при адаптации к холоду само увеличение катехоламинов в крови (Шорин и др., 1979), изменение их содержания в различных слоях миокарда (Кушаковский, 1972) и чувствительности к ним субэпикарда или субэндокарда могут приводить к изменению биоэлектрических процессов сердца (Карпман и др., 1988). Кроме того, адаптивное (холодовое) уменьшение сопряженности окисления и фосфорилирования (Хаскин, 1975) может влиять на токовые каналы миокардиальных клеток и, как следствие, приводить к изменению их потенциала действия и проведения возбуждения (Сперелакис, 1990; Барабанов и др., 2001; Зефиоров и др., 2002).

Известно так же, что при адаптации к холоду развивается гипоксия (Неверова и др., 1972; Авцын и др., 1979), которая вне зависимости от генеза сопровождается понижением внутриклеточного АТФ, блокированием медленных токовых каналов и угнетением потенциала действия (Сперелакис, 1990). Поскольку клетки АВ узла в его центральной области (N- клетки), в основном, имеют медленные кальциевые токовые каналы, проводящие медленный восходящий ток (Zipes et al., 1973), то именно они, в первую очередь, участвуют в подавлении возбуждения узловых структур сердца, как это показывают экспериментальные исследования с острой гипоксией, приводящей к атриовентрикулярной блокаде (Букаускас, 1982).

Интересно, что в работе, выполненной нами ранее с ограничением венозного возврата к сердцу с помощью однократного сублингвального приема фармакологического препарата нитроглицерин (НГ), в дозе 0,5 мг, обладающий вазодилататорным эффектом, наблюдалась схожая с ПВ картина на ЭКГ в холодный сезон - замедление предсердно-желудочкового проведения возбуждения и уменьшение деполяризации базальных сегментов миокард (Таблица 4).

Как видно из таблиц 3 и 4, принципиально важным, является то, что вне зависимости от модальности изменений (вызванное увеличение или уменьшение) венозного возврата к сердцу у человека в условиях зимы проявляется замедление

предсердно-желудочкового проведения возбуждения и уменьшение деполяризации базальных сегментов миокарда. Этот факт можно

Таблица 4 - Компоненты ЭКГ в фоне и при воздействии нитроглицерина у 1 группы мужчин в контрастные сезоны года на Европейском Севере России ( $\bar{x} \pm \sigma$ )

Компоненты ЭКГ	Лето (n=46)				Зима (n=45)			
	Фон	НГ (мин)			Фон	НГ (мин)		
		3	6	10		3	6	10
P-III	1,07±0,59	1,25±0,46	1,26±0,43 *	1,23±0,45	1,04±0,41	1,27±0,40 **	1,27±0,39 **	1,25±0,39 **
P1aVF	0,80±0,56	0,82±0,50	1,05±0,42 **	1,01±0,48	0,87±0,45	1,08±0,44 **	1,04±0,41 *	1,03±0,42 *
R-II	14,3±2,2	14,2±2,09	14,19±1,10	14,13±2,12	15,27±2,36	14,94±2,34	15,02±2,15	15,01±2,19
S-II	-1,48±1,67	-1,36±1,67	-1,32±1,65	-1,36±1,56	-1,41±1,74	-1,31±1,72	-1,24±1,67	-1,27±1,69
SaVF	-1,18±1,20	-1,13±1,17	-1,09±1,10	-1,12±1,14	-1,29±0,81	-0,96±0,97	-0,92±0,91 *	-0,94±0,96
T-III	3,76±0,89	3,75±1,54	3,62±0,99	3,58±1,48	3,88±0,65	3,64±0,86	3,54±0,80 *	3,58±0,84
P-Q	0,163±0,033	0,167±0,023	0,167±0,024	0,166±0,023	0,159±0,018	0,165±0,021 *	0,166±0,019 *	0,168±0,016 **
QRS	0,083±0,013	0,082±0,014	0,082±0,014	0,082±0,013	0,08±0,01	0,08±0,009	0,08±0,006	0,08±0,007
Q-T	0,390±0,031	0,379±0,033	0,376±0,021 *	0,380±0,034	0,384±0,02	0,370±0,02	0,376±0,018*	0,390±0,019
R-R	0,97±0,13	0,87±0,14 **	0,88±0,12 ***	0,91±0,15	0,91±0,13	0,83±0,12 **	0,84±0,12 **	0,88±0,13
ΔX	0,191±0,08	0,184±0,1	0,186±0,09 *	0,188±0,09	0,22±0,13	0,21±0,11	0,18±0,06*	0,21±0,09

*Примечание:* амплитудные характеристики ЭКГ выражены в мВ·10, временные – в с. Влияние НГ достоверно относительно фона \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

интерпретировать как нарастание чувствительности механизмов миогенной ауторегуляции в условиях дополнительных возмущающих нагрузок на систему кровообращения при холодовой адаптации. По-видимому, повышение чувствительности механизма миогенной ауторегуляции деятельности сердца в ответ на возмущающее воздействие в холодный период года, сопряжено с необходимостью нарастания функциональной мобильности систем реагирования (Анохин, 1980) ценой повышенных физиологических затрат организма (Деряпа и др., 1975; Бочаров, 1999; Бочаров и др., 2000).

Предполагается, что в основе наблюдаемого замедления

атриовентрикулярного проведения возбуждения, судя по особенностям изменения интервала P-Q на ЭКГ как при вызванном ПВ усилении, так и ослаблении на фоне НГ пробы венозного возврата к сердцу в условиях адаптации к холоду, может лежать механизм частичной блокады медленных кальциевых токовых каналов. При этом нельзя исключить угнетающего влияния ацетилхолина на атриовентрикулярное проведение возбуждения, а также на сократимость миокарда желудочков, особенно выраженного в присутствии агонистов  $\beta$ -адренорецепторов (Барабанов, и др., 2001), что косвенно подтверждается установленными нами более выраженным понижением амплитуды зубцов RII, SaVF, TII ЭКГ. Справедливо заметить, что эти физиологические эффекты маскированы в состоянии относительного покоя, а проявляются только при дополнительных возмущающих воздействиях на систему кровообращения в условиях адаптации организма к холоду.

По-видимому, на фоне базального повышения напряженности деятельности сердца в зимний период года дополнительная нагрузка на миокард вызывает включение механизмов, понижающих трансмембранный вход  $Ca^{2+}$  по медленным токовым каналам, что и определяет замедление предсердно-желудочкового проведения возбуждения в миокарде. Как показывают данные литературы, удлинение периода P-Q на ЭКГ может наблюдаться при разных формах адаптации у человека (Аскарлова, 1982) и животных (Чермных и др., 1980).

Таким образом, замедление атриовентрикулярного проведения возбуждения в сердце можно рассматривать одним из звеньев неспецифических механизмов адаптации к разнонаправленным (экзогенно вызываемым) сдвигам системной гемодинамики в условиях длительного влияния холодого фактора на организм человека, так как при этом усиления деполяризации предсердий миокарда может не наблюдаться. Это положение не противоречит известным канонам клинической электрокардиологии. Так, массовые обследования показывают, что предсердно-желудочковая блокада I степени, протекающая бессимптомно, обнаруживается у 0,5% практически здоровых лиц летного персонала в возрасте от 18 до 50 лет, когда длительность интервала P-Q на ЭКГ превышала 0,21 с



(Виноградов, 1987). Причем отмечается прямая зависимость укорочения интервала P-Q от повышения частоты сердечных сокращений у здорового человека и обратная – у сердечно больных, что обнаруживается и у гипертоников с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка. Как показали наши исследования, замедление атриовентрикулярного проведения возбуждения у здорового человека на фоне нарастания частоты сердечных сокращений может быть значимым, не выходя за пределы физиологической нормы. В ситуации же, как нам представляется, длительного влияния экстремальных факторов внешней среды, в частности холодого, физиологическое замедление предсердно-желудочкового проведения возбуждения со временем может приводить к развитию блокады разной степени выраженности и патологии сердца. Этот тезис, в определенной мере, подтверждает повышенный риск возникновения внезапной смерти у людей со скрытой патологией сердца в период увеличения физической активности (Бокерия и др., 2013; Гаврилова и др., 2014), а так же у человека с заболеванием системы кровообращения в зимний период года, особенно в пожилом возрасте, не только в регионах с холодным (Мерсер, 1998; Donaldson et al., 2002; Бойцов и др., 2013; Mohammad et al., 2018), но с относительно теплым климатом (Keatinge et al., 1993; Cheng, 1993; Gerber, et al., 2006; Афанасьева и др., 2010; Yang et al., 2015).

На основании ранее установленных особенностей биоэлектрических процессов в миокарде, было высказано предположение о том, что в холодный период года функциональная мобилизация миогенного механизма ауторегуляции деятельности сердца в ответ на вызванное изменение венозного возврата к сердцу сопряжена с повышением физиологических затрат организма и, по-видимому, с большим напряжением этого звена в поддержании гомеостаза.

Таким образом, в ходе проведенных нами экспериментов на мужчинах, регулярно занимающихся игровым видом спорта, установлено, что при усилении венозного возврата к сердцу интракардиальная реакция сопровождается повышением производительности сердца при сниженной ЧСС и имеет индивидуальные отличия. При ортостатическом ограничении венозного возврата

к сердцу обнаружена индивидуальная функциональная инертность миогенного механизма ауторегуляции в восстановлении сниженной кардиогемодинамики.

По-видимому, миогенный механизм ауторегуляции сердца при ограничении венозного возврата имеет больший временной лимит в организации гомеостаза сердечно-сосудистой системы северян, чем это необходимо при повышенной венозной гемоциркуляции в организме. Зимой, в отличие от лета, большая инертность миогенного механизма ауторегуляции сердца, вероятно, связана с более низким исходным уровнем кардиогемодинамики спортсменов.

В контексте проводимых исследований внутрисердечного кровотока на мужчинах, занимающихся игровым видом спорта, особый интерес представляют сведения о сезонной кардиогемодинамике в ответ на КОП и ОКП у практически здоровых мужчин-северян, не имеющих регулярных спортивных нагрузок (Таблица 5).

Таблица 5 - Функциональные показатели сердца 1 группы мужчин (n=10) в контрастные сезоны года (M±SD)

Холодный сезон					
Этап исследования	Фон	ОКП (лежа)		КОП (стоя)	
		1 мин	4 мин	1 мин	4 мин
VAo, см/с	77,2±10,1	99,6±15,1*	101,4±13*	81,9±12,2 <sup>#</sup>	71,7±8,5 <sup>#</sup>
ЧСС, уд/мин	68,7±15,7	56,5±7,6*	53,7±5,8*	66,5±14,8 <sup>#</sup>	68,7±14,2 <sup>#</sup>
УО, см <sup>3</sup>	66,9±12,4	95,3±19,9*	97,9±9*	68,9±12,3 <sup>#</sup>	58±7,1 <sup>#</sup>
МОК, см <sup>3</sup> /мин	4515,6±887,5	5337,6±1091*	5268±993,8*	4482,9±655,6 <sup>#</sup>	3980,5±848,3 <sup>#</sup>
Теплый сезон					
Этап исследования	Фон	ОКП (лежа)		КОП (стоя)	
		1 мин	4 мин	1 мин	4 мин
VAo, см/с	73,0±11,2	100,1±8,5*	95,3±8,8*	74,8±11,6 <sup>#</sup>	70,8±6,7 <sup>#</sup>
ЧСС, уд/мин	72,8±15,2	60,8±12,5*	56±9,8*	76,7±14,5 <sup>#</sup>	76,5±14,6 <sup>#</sup>
УО см <sup>3</sup>	61,1±9,0	98,1±10,9*	96,5±13,1*	60,9±11,5 <sup>#</sup>	56,4±5,4 <sup>#</sup>
МОК, см <sup>3</sup> /мин	4417,8±990,6	5905,9±954,2*	5355,6±941,6*	4616±924,6 <sup>#</sup>	4283,3±699 <sup>#</sup>

*Примечание:* - Значимость различий между фоном и ОКП \* -  $p < 0.05$ ; между соответствующими минутами ОКП и КОП <sup>#</sup> -  $p < 0.05$ .

В исходном положении испытуемых (стоя) скорость кровотока на аорте VAo, ЧСС, УО и МОК соответствовали общепринятым (Шиллер и др., 1993) нормальным значениям и не имели выраженных межсезонных различий в исследуемые периоды. Быстрая реакция сердца на ОКП характеризовалась

повышением в среднем по сезонам  $VA_o$  на 33% и  $УО$  на 51%. При этом понижение ЧСС на 17% не ограничивало роста МОК, который за счет  $УО$  увеличился в среднем на 26%. Обнаруженные изменения в ответ на ОКП сохранялись и на 4 минуте исследования. КОП вызывала противоположную реакцию сердца, которая характеризовалась уменьшением в среднем по сезонам  $VA_o$  на 20%,  $УО$  на 33%, МОК на 14% и повышение ЧСС на 30%. Обнаруженные изменения сохранялись на 4 минуте исследования после КОП (Таблица 5).

В проведенных нами исследованиях средние значения по группе не превышали нормальных общепринятых параметров (Шиллер и др., 1993), при этом сезонных отличий не выявлено. По-видимому, при ортостатическом положении тела, когда симпатический отдел вегетативной нервной системы доминирует в регуляции органов кровообращения, сезонные приспособительные сдвиги в работе сердца у мужчин-северян, не имеющих регулярных физических нагрузок, малозаметны. В то же время у северян, занимающихся регулярно игровыми видами спорта - баскетболом, обнаружены индивидуальные сезонные отличия в работе сердца, характеризующиеся сниженными показателями ЧСС,  $VA_o$ ,  $УО$  и МОК при адаптации организма к холоду. По-видимому, регулярные физические нагрузки, предъявляя повышенные требования к организму и к сердечно-сосудистой системе в частности, модифицирует чувствительность сенсорной системы органов кровообращения у человека к температурному фактору окружающей среды.

Вызванное ОКП повышение интракардиальной гемодинамики происходит в условиях, сниженных энергозатрат миокарда, судя по урежению ЧСС, и сохраняется в период гомеостаза кровообращения испытуемых в положение лежа. В условиях ограничения венозного возврата к сердцу путем КОП функционирование миогенного механизма ауторегуляции сердца сопровождается рефлекторным повышением ЧСС, при этом производительность сердца снижается и остается неизменной в период стабилизации кровообращения. Следует заметить, что у спортсменов реакция на ОКП и КОП была схожей, но имела, как и в исходном положении, индивидуальные сезонные отличия, свидетельствуя о

немаловажной роли повышенных физических нагрузок в сезонной модификации ответа механизмов ауторегуляции сердца у человека на Севере. По-видимому, задействованный избыточными физическими нагрузками функциональный резерв сердечно-сосудистой системы оказывает влияние на адаптационный потенциал организма.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что на Европейском Севере России у мужчин, не имеющих регулярных повышенных физических нагрузок, в ортостатическом положении кардиогемодинамика, хронотропная функция и производительность работы сердца не различаются по контрастным сезонам. Вне зависимости от действия на организм северян природно-климатических факторов характер функционирования механизмов ауторегуляции сердца после постуральных изменений венозного возврата сохраняется и в период восстановления гомеостаза кровообращения.

Дальнейшее изучение вопроса о функционировании миогенного механизма ауторегуляции сердца при адаптации человека к холоду представляет повышенный интерес не только для экологической физиологии, но и для спортивной и клинической медицины. Это обусловлено не только сезонным повышением заболеваемости и осложнений патологии различных органов, но увеличением нагрузки на систему кровообращения, ростом случаев транзиторных нарушений кровообращения при ортостатических изменениях положения тела при отсутствии явной органической патологии сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что в основе причин кратковременных нарушений гемоциркуляции в организме могут принадлежать изменению реактивности миогенной ауторегуляции сердца у человека, особенно при активном ортостатическом изменении положения тела. Кроме того, различные заболевания кардиоваскулярной системы сопровождаются нарушением диастолической и систолической функции миокарда, затрагивая интимные механизмы ауторегуляции сердца. При этом экстремальная температура внешней среды на организм и резкие перепады атмосферного давления могут оказывать негативное влияние на течение такого рода патологических состояний, способствуя

увеличению риска терминальных осложнений.

В этой связи необходимо продолжить дальнейшее изучение особенностей функционирования миогенного механизма ауторегуляции сердца у человека при разных функциональных состояниях органов кровообращения. При этом изучение характера функционирования миогенного механизма ауторегуляции сердца при гемодинамических нагрузках, вызванных тренировками и артериальной гипертонией, является перспективной. В контексте полученных в настоящей работе результатов представляет интерес и дальнейшее изучение специфики реактивности миогенного механизма ауторегуляции у человека при ремоделировании миокарда и геометрии камер сердца в годовом цикле. Полученные данные помогут расширить представление о деятельности интимных механизмов регуляции сердца в периоды адаптации к различным сезонным климатическим условиям. Проведение такого рода исследований с применением фармакологических тестов поможет выявить характер функционирования адренергических структур миокарда при изменениях гемодинамической нагрузки на организм.

В контексте предлагаемых исследований следует обратить внимание на использование метода цветовой двумерный тканевый доплеровский режим и тканевая недоплеровская эхокардиография. Эти методы позволяют верифицировать движение участков миокарда, в том числе и с патологическим нарушением сократимости миокарда, которые могут встречаться при скрытой ишемии миокарда. Возможно, данный метод даст возможность обнаружить модификацию сократительной функции отдельных сегментов миокарда в период воздействия экстремальных температур внешней среды на организм, тогда как изменения глобальной сократительной функции миокарда в контрастные сезоны года, могут оставаться мало заметными.

### 3.2 Реакция сердца на рефлекторную пробу Ашнера-Даньини

В исследовательской работе и клинической практике для выявления особенностей функционирования систем организма в норме и патологии используют функциональные пробы, основанные на рефлекторных физиологических реакциях. Вызванные тестами изменения условий жизнедеятельности организма направлены и на выявление скрытых отклонений (Карпман, 1988; Гудков и др., 2005; Чашин и др., 2014). Результаты проб могут иметь выраженные индивидуальные отличия, характеризующие не только функциональные или патологические сдвиги, но и неоднородную чувствительность рецепторного аппарата, и реактивность тестируемых систем (Бабунц и др., 2002).

Одним из индикаторов благополучия организма человека является ритм сердца и его реакция на изменяющиеся условия внутренней и внешней среды, где особая роль в регуляции автоматизма водителя ритма и сократимости миокарда принадлежит вегетативной нервной системе (Карпман и др., 1988; Маляренко и др., 2001). Сведения о характере вегетативного обеспечения сердечной деятельности при функциональном напряжении организма у лиц с разным исходным уровнем частоты сердечных сокращений представляет повышенный интерес для изучения адаптивных изменений системы кровообращения человека, в том числе и в суровых природно-климатических условиях Европейского Севера. С целью изучения особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности в период повышенных требований к организму и к сердечно-сосудистой системе в частности нами использовалась сочетанная с физической нагрузкой вагусная проба Ашнера-Даньини.

Проба применялась для изучения характера влияния ВНС на деятельность сердца в периоды покоя и после физического напряжения организма военнослужащих срочной службы, приспособляющихся к новой среде на Севере России и студентов-северян, адаптированных к внешним условиям.

Параметры сердечного ритма в исходном положении испытуемых и после функциональных проб (Таблица 6) имели выраженные индивидуальные отличия.

Как видно из данных (Таблица 6), глазосердечный рефлекс в исходном состоянии вызывал неоднородную хронотропную реакцию сердца. У большинства военнослужащих замечено разной степени выраженности понижение ( $p < 0,05$ ) ЧСС, а у двоих исследуемых направленность к его повышению. В этих условиях у студентов при индивидуальной

Таблица 6 - Показатели ЧСС испытуемых после функциональных проб (2-4)

Студент (n=14)	ЧСС, уд/мин				Военносл. (n=14)	ЧСС, уд/мин			
	1	2	3	4		1	2	3	4
М.А.Н.	79	76	113	43	С.И.В.	98	83*	142	119
Т.Р.Н.	76	67	136	89	П.А.И.	79	74	125	107
Б.А.С.	74	61	129	79	К.А.С.	69	60*	100	83
П.С.А.	81	91	135	131	Т.А.В.	63	65	106	79
А.Н.О.	60	44	98	46	П.Д.О.	94	92	125	95
З.А.А.	70	59	139	97	В.И.Л.	78	70*	135	120
Т.Д.К.	75	65	100	60	М.Д.В.	82	64*	119	95
А.А.А.	78	82	115	89	Б.Р.И.	97	77*	124	115
Р.А.Н.	77	89	133	126	С.Е.Н.	53	51	110	95
М.Н.А.	65	61	118	63	К.Д.Б.	75	68	119	95
Ч.Ф.Ф.	47	48	115	63	Д.С.А.	98	74*	118	107
П.М.М.	80	72	129	84	И.С.С.	89	90	134	122
А.Н.В.	85	77	107	85	Х.В.И.	105	96*	130	100
С.С.А.	63	63	104	74	А.И.Н.	98	90*	132	110
М	72,1	68,2	119,3*	80,6*	М	84,1	75,2	122,7*	103*
SD	10,2	13,9	14	25,9	SD	15,4	13,4	11,7	13,5

*Примечание:* 1-Фон; 2 - реакция ЧСС на пробу Ашнера-Даньини; 3 - реакция ЧСС на пробу Мартине-Кушелевского; 4 - реакция ЧСС на пробу Ашнера-Данини после пробы Мартине-Кушелевского; \* - различия достоверны по сравнению с фоном при  $p < 0,05$ .

разнонаправленной хронотропной реакции сердца на вызванный глазосердечный рефлекс снижения ЧСС не выявлено. После выполнения пробы Мартине-

Кушелевского у всех испытуемых обнаружена индивидуальная положительная хронотропная реакция сердца. При этом у студентов в сравнение с военнослужащими повышение ЧСС после физической нагрузки было более выражено относительно исходного уровня. После физической нагрузки проба Ашнера-Даньини вызывала отрицательный хронотропный эффект с большим снижением ЧСС, чем в состоянии относительного покоя организма, как в группе военнослужащих, так и в группе студентов (Таблица 6).

В ответ на влияние средовых факторов на человека организм мобилизует адаптационно-компенсаторные механизмы (Агаджанян, 2015; Карпин и др., 2013; Кубушка и др., 2003; Попова и др., 2008). Синергизм взаимодействия отделов ВНС в обеспечении гомеостаза кровообращения является одним из индикаторов адаптации организма к новым условиям. Для изучения особенностей участия отделов ВНС в регуляции работы сердца в периоды покоя и физиологического напряжения организма исследовались мужчины, в исходном состоянии которых регистрировалась разная ЧСС, характеризующая вариабельность гомеостатического вегетативного обеспечения сердечной деятельности (Таблица 6).

Информации в медицинских документах военнослужащих о ЧСС до призыва на военную службу не было. Предполагается, что выраженные отличия в ЧСС и синусовая тахикардия покоя у половины служащих мужчин вызваны индивидуальной реакцией организма на целый комплекс воздействующих на человека факторов, формирующих, по-видимому, адаптивное напряжение (Авцын и др., 1985). К наиболее значимым из них можно отнести такие, как изменение привычных условий жизни, питания, перемены климата, повышенные физические и психические нагрузки на организм. В работах (Гудков и др., 1999; Сезонная динамика ..., 2009) показано, что изменение условий жизнедеятельности и среды проживания вызывает у человека приспособительные сдвиги функционирования организма и системы кровообращения. По-видимому, и в нашем случае изменение средовых факторов для определенных лиц, прибывших проходить военную службу, является мощным «симпатикотоническим фоном», который



вызвал адаптивное напряжение организма и повышенную частоту сердечной деятельности.

У исследуемой группы студентов в состоянии относительного покоя организма выраженных отличий в ЧСС и тахикардии покоя не отмечалось, показания соответствовали границам установленной нормы (Орлов, 1983). Очевидно, организм учащихся приспособлен к внешней среде и находится в более комфортных для жизнедеятельности условиях.

Некоторые физиологические процессы в сердце не проявляются в полной мере в состоянии физиологического покоя организма, а имеют место только при дополнительных возмущающих воздействиях. В наших исследованиях это модифицированная глазосердечная проба и сочетанная вегетативная проба с физической нагрузкой. Обнаруженная в исходном положении реакция сердца на пробу Ашнера-Даньини согласуется с имеющимися данными в литературе и свидетельствует о рефлекторном, хронотропном влиянии парасимпатического отдела ВНС на синусовый узел и проводящую систему сердца (Михайлов, 2002). Очевидно, что при ортостатическом положении тела, когда вегетативный контроль сердечной деятельности неоднороден, возбуждение сопряженного соматовисцерального кардиального рефлекса гетерогенно изменяет частоту кардиоритма мужчин и классифицируется как ваготоническая, нормотоническая и симпатикотоническая реакция в зависимости от индивидуального уровня влияния вагуса на работу сердца при относительном покое организма (Бабунц и др., 2002).

Примечательно, что у военнослужащих в среднем с большей частотой ритма сердца в покое реакция на глазосердечный рефлекс была более выражена, чем у студентов с нормосистолией и меньшей ЧСС в фоне. Очевидно, в период адаптации служащих к новым условиям, сопровождающейся напряжением организма, и сердечно-сосудистой системы в частности, участие парасимпатического отдела ВНС в регуляции хронотропной функции сердца нарастает.

После физической нагрузки (ФН) наблюдается индивидуальная картина увеличения ЧСС у всех испытуемых (Таблица 6) в ответ на повышение

метаболизма в организме. В этих условиях функциональное напряжение сопровождается активацией симпатического регулирования сердечной деятельности с включением механизмов гуморальной регуляции (Фундаментальная ...2004).

Как видно, приспособительная реакция сердца к ФН неоднородна, и связана она как с разной толерантностью испытуемых к физической нагрузке, так и неоднородным влиянием на узловые и проводящие структуры сердца симпатического отдела ВНС. Особого внимания заслуживает реакция сердца на пробу Ашнера-Даньини после ФН.

На высоте воздействия глазосердечной пробы ЧСС снижается у большинства военнослужащих в среднем на 16%, т.е. в 1,5 раза больше, чем при пробе, выполненной в исходном положении испытуемых. А у студентов снижение ЧСС после сочетанной пробы Мартине-Кушелевского и Ашнера-Даньини относительно проведенной пробы в фоне было выражено значительнее. Очевидно, что в условиях ФН, когда повышается активность симпатического отдела ВНС в регуляции сердечной деятельности, модулирующее влияние *n. vagus* на узловые и проводящие структуры сердца человека нарастает в большей мере, чем в состоянии относительного покоя организма. По-видимому, и при различных стрессовых ситуациях, когда повышается функционирование системы кровообращения, влияние парасимпатического отдела ВНС на сердце существенно нарастает, обеспечивая последовательность и синхронность возбуждения миокарда желудочков, оптимизируя кардиогемодинамику в экстремальных для организма условиях.

В этой связи представляет интерес обнаруженный факт проявления антагонистического содружества отделов ВНС в регуляции ритма сердца и у животных, когда в период стрессовых (холод) воздействий на организм было обнаружено нарастание активности парасимпатического отдела (Маслов и др., 2013), а при электростимуляции *n. vagus* отмечалось повышение порога желудочковой фибрилляции у млекопитающих (Kolman et al., 1975; DeSilva et al., 1978).

По-видимому, и у животных функциональная активность парасимпатического отдела ВНС, направленная на оптимизацию работы сердца, детерминируется воздействием на организм средовых факторов, характеризующих напряжение систем гомеостаза. В контексте рассматриваемого вопроса привлекают внимание установленные факты, свидетельствующие как о мобилизации механизмов компенсации при напряжении парасимпатического отдела ВНС у человека с патологией нервной системы (Карлов, 2012), так и усилении антагонизма блуждающего нерва при напряжении симпатического отдела ВНС (Маляренко и др., 2001). Как видно, функциональная активность парасимпатического отдела ВНС, направленная на гомеостазис, является одним из эффективных и важных звеньев в регуляции систем жизнеобеспечения и кровообращения, в частности, в условиях повышенных требований к организму в независимости от того, чем они вызваны.

Таким образом, установлено, что у молодых мужчин с гетерогенной хронотропной функцией сердца в периоды адаптации организма к новым условиям и после физической нагрузки эффект сопряженного кардиального рефлекса, вызванного пробой Ашнера-Даньини, проявляется больше, чем в состоянии относительного покоя и жизни в комфортной (привычной для организма) среде, свидетельствуя о нарастании влияния вагуса на работу сердца в условиях мобилизации организма.

Важно заметить, что сочетанная проба Мартине-Кушелевского и Ашнера-Даньини является методом выбора при оценке вегетативной системы, регулирующей сердечную деятельность и гомеостазис кровообращения в условиях повышенных требований к организму. Для дальнейшего изучения особенностей функционирования отделов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у человека на Севере предложенный метод сочетанной пробы Мартине-Кушелевского и Ашнера-Даньини может быть использован при изучении характера вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы в годовом цикле.

В контексте перспективных исследований вегетативной регуляции

сердечно-сосудистой системы при изменениях гемодинамической нагрузки необходимо проводить исследования на мужчинах, проживающих в регионах не только с холодным климатом, но и в средней полосе России, и в жаркой климатической зоне. Результаты такого рода исследований могут подтвердить или опровергнуть полученные в настоящей работе выводы, а также установить чувствительность вегетативной регуляции сердца к температурному фактору в регионах с комфортным и жарким климатом.

Учитывая, что в суточном ритме активность парасимпатического отдела вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы повышается в ночное время и в ранние утренние часы, то при планировании исследований необходимо использовать метод Холтеровского мониторирования. Данный метод позволит установить у исследуемых характер функционирования отделов вегетативной регуляции сердца в ночной период сна и отдыха, когда гомеостазис гемоциркуляции организма приближен к максимально стабильным значениям и в наименьшей мере подвержен влиянию внешних раздражителей.

Вместе с тем, использование метода Холтеровского мониторирования даст возможность оценить характер сезонного синергизма функционирования отделов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в утренние часы пробуждения организма, когда резко повышается активность симпатического отдела, а влияния вагуса на хронотропную функцию сердца понижается.

Применение Холтеровского мониторирования целесообразно использовать и при изучении характера хронотропной функции сердца не только во время нагрузки на организм, но и в период восстановления.

Таким образом, использование сочетанной пробы Мартине-Кушелевского и Ашнера-Даньини, метода Холтеровского мониторирования позволит оценить характер взаимодействия отделов вегетативной регуляции сердца у человека в период нагрузки и в период восстановления, в суточном ритме, в годовом цикле не только на Севере, но и в относительно благоприятных климатических условиях страны.

### **3.3 Изменение интракардиальной и системной гемодинамики на холодовую пробу**

Несмотря на то, что эффекты холодной пробы хорошо известны (Истомина, 2000; Лукманова, 2000; Рэйляну, 2008; Гудков и др., 2009), использование в современных методах исследования «холодового стресса» позволяет расширить представление о специфике сезонной перестройки сердечно-сосудистой системы у человека в природных условиях Европейского Севера. Известно, что влияние холода на организм, даже в условиях применяемых мер защиты, полностью не блокируется и оказывает свое воздействие на человека, возбуждая периферические холодовые терморепцепторы наиболее доступных к охлаждению поверхностей лица и дистальных отделов нижних и верхних конечностей (Бочаров, 2015). Замечено, что изменение системного артериального давления (Евдокимов, 2004; Евдокимов и др., 2007) и дополнительная нагрузка на сердце (Варламова, 2000) приходилась на самые холодные месяцы года, а локальное воздействие низких температур на человека понижало его работоспособность на тот же уровень, что и при охлаждении всего тела, вызывая функциональные изменения производительности сердца, периферической (Максимов и др., 2016), регионарной и системной гемодинамики (Бочаров и др., 2000; Рэйляну, 2008). Однако, до настоящего времени у человека на Севере не проводились современные и высокоточные ультразвуковые исследования кардиогемодинамики, при этом не оценивалось и системное кровообращение как до, так и после кратковременного воздействия острого холода на организм в сезоны, когда внешняя температура атмосферы имела наибольшие различия.

По результатам проведенного исследования установлено, что в состоянии относительного покоя у молодых северян диастолическое артериальное давление зимой было ниже, чем летом (Таблица 7), а кардиогемодинамика в сезон низких температур воздушной среды характеризовалась меньшей скоростью трансортального кровотока и меньшим УО и МОК (Таблица 7). В относительно

Таблица 7 - Показатели кардиогемодинамики, ЧСС, АД у 1 группы мужчин (n=14) после 1-й; 5-й и 8-й минуты холодовой пробы в контрастные сезоны года

	ИЮНЬ			ДЕКАБРЬ			ИЮНЬ			ДЕКАБРЬ		
	ФОН						1 мин. после пробы					
	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>
M	105	82,7	4772	95*	73,94*	4109*	99*	75,78*	4646	94	73,3	4329
SD	14	15,4	1063	15	19,31	908,7	17	19,02	1419	14	15,4	1257
m	0,03	4,3	294,7	0,04	5,3	252,4	0,04	5,3	393,4	0,04	4,2	348,7
	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>
M	110,7	67,1	57,7	102,8	60,7*	56,4	102,5*	62,1*	61,3*	116,4*	70,7*	58,7
SD	12,1	8,3	6,8	12,0	6,1	9,2	12,5	8,9	6,7	12,1	9,9	7,8
m	3,3	2,2	1,9	3,3	1,7	2,5	3,4	2,4	1,8	3,3	2,7	2,1
	ФОН						5 мин. после пробы					
	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>
M	105	82,7	4772	95*	73,94*	4109*	101	76,1	4937	94	74	4235
SD	14	15,4	1063	15	19,31	908,7	17	13,2	1186	18	19,3	942
m	0,03	4,3	294,7	0,04	5,3	252,4	0,04	3,6	328,7	0,04	5,3	261,2
	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>
M	110,7	67,1	57,7	102,8	60,7*	56,4	102,8*	63,6*	62,3*	98,6	60	58,0
SD	12,1	8,3	6,8	12,0	6,1	9,2	12,0	4,9	6,0	11,7	5,5	9,0
m	3,3	2,2	1,9	3,3	1,7	2,5	3,3	1,3	1,6	3,2	1,5	2,5
	ФОН						8 мин. после пробы					
	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>	<i>VАо</i>	<i>УО</i>	<i>МОК</i>
M	105	82,7	4772	95*	73,94*	4109*	105	76,4	4812	94	75,8	4362
SD	14	15,4	1063	15	19,31	908,7	16	9,33	659,7	17	17,75	855,6
m	0,03	4,3	294,7	0,04	5,3	252,4	0,04	2,6	183,2	0,04	4,9	237,3
	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>	<i>ЧСС</i>
M	110,7	67,1	57,7	102,8	60,7*	56,4	105,7*	63,5*	63,2*	94,3*	59,3	58,4
SD	12,1	8,3	6,8	12,0	6,1	9,2	12,8	6,3	6,9	10,2	7,3	9,0
m	3,3	2,2	1,9	3,3	1,7	2,5	3,5	1,7	1,8	2,8	2,0	2,5

Примечание: \* - значимость различий реакции на 1, 5 и 8 минутах после холодовой пробы относительно фона при  $p < 0,05$ .

комфортный по температуре период года, после холодовой пробы (ХП), замечено снижение систолидиастолического артериального давления, которое сохранялось на протяжении исследуемого восстановительного периода (Таблица 7). Зимой, в отличие от лета, влияние ХП на организм вызывало кратковременное повышение систолидиастолического артериального давления на 1-й минуте исследования после пробы, с последующим восстановлением его до уровня исходных значений к 5-й минуте, а в конце исследования, на 8-й минуте, обнаружено снижение систолического артериального давления (Таблица 7). Реакция кардиогемодинамики летом на первой минуте исследования после воздействия

ХП на организм сопровождалась кратковременным понижением V<sub>Ao</sub>, УО и повышением ЧСС (Таблица 7).

Обнаруженная летом положительная хронотропная реакция сердца на ХП сохранялась на 5-й и 8-й минуте восстановительного периода (Таблица 7). В холодный период года изменений кардиогемодинамики и хронотропной функции водителя ритма сердца на ХП не обнаружено (Таблица 7). Известно, что на Севере основными природными факторами, воздействующими на организм, являются низкая температура воздушной среды, выраженные перепады атмосферного давления, полярные фотопериоды, и гелиомагнитные возмущения (Авцын и др., 1985; Сезонная динамика ..., 2009). Наиболее ощутимым по субъективному восприятию и эффекту воздействия на организм является холод или его сочетание с влажностью или ветром (Бочаров, 2004; 2015). Многочисленные работы показывают, что воздействие на организм низких температур вызывает ответную физиологическую реакцию (Бочаров, 2004; Солонин, 1995; Хаснулин и др., 2012), направленную на сохранение температурного гомеостаза и сопровождается не только сезонной асимметрией, индивидуальной, генетически детерминированной реакцией на холод (Бочаров, 2015; Сезонная динамика ... 2009), но и разными по направленности приспособительными сдвигами системного кровообращения (Варламова, 2000; Евдокимов, 2004). Все это свидетельствует о сложных механизмах регуляции периферического звена кровообращения (Бочаров, 2015) с интегрированным ответом миогенного и хронотропного механизма ауторегуляции сердца (Granber, 1991), характеризующих функциональный статус сердечно-сосудистой системы северян в холодный период года (Евдокимов, 2004) и в период возмущающих воздействий на организм (Бочаров и др., 2000; Рэйляну, 2008).

В выполненной работе обнаруженные сезонные отличия системной гемоциркуляции и кардиогемодинамики в состоянии относительного покоя могут свидетельствовать, с одной стороны, о меньшем сопротивлении току крови на периферии, судя по относительно меньшему диастолическому артериальному давлению в холодный период года, а с другой, - о меньшей преднагрузке на

миокард, вызванной ограниченным венозным возвратом к сердцу с понижением сердечного выброса, судя по параметрам кардиогемодинамики. Замеченные сезонные особенности функционирования кровообращения можно расценивать как известный кардиоваскулярный эффект понижения давления в легочной артерии при адаптации кардиореспираторной системы к низким температурам воздушной среды - рефлекс В.В. Парина (Сезонная динамика ...2009). Сниженные АД, УО и МОК, вызванные меньшим возвратом крови к сердцу, могут быть и следствием гетерогенных изменений тонуса сосудов в дистальных отделах нижних конечностей, вероятно, обеспечивающих необходимый для оптимальной терморегуляции организма уровень гемодинамики на периферии.

Реакции организма на ХП широко изучались (Бочаров, 2015; Гудков и др., 2009; 2017). Большинство авторов отмечали «вазоконстрикторный» эффект (Бочаров и др., 2000; Рэйляну, 2008) при остром воздействии холода на организм. Существуют сведения, показывающие, что в механизмах «холодовой вазодилатации» происходит снижение базального тонуса сосудов, который незначительно меняется при симпатической импульсации (Бочаров, 2004). По обнаруженным ранее четырем типам индивидуальной реакции периферических сосудов на холод можно выделить первые два, у которых устойчивость к охлаждению более выражена (Бочаров и др., 1992; Бочаров, 2004) и, вероятно, их организм меньше подвержен влиянию холода. Высказаны обоснованные предположения, что в основе разнонаправленных сосудистых реакций на ХП лежит изменчивость импульсации холодовых рецепторов, которые при увеличении активности приводят к вазоконстрикции, а при уменьшении – к вазодилатации сосудов на периферии (Минут-Сорохтина, 1984).

В выполненной работе установлено, что летом, в сравнении с холодным периодом года, произошла более мощная сосудистая реакция на ХП, сопровождавшаяся в начале кратковременным повышением систолодиастолического артериального давления, а в отдаленные периоды после пробы понижением систолического артериального давления. Очевидно, причиной модального изменения артериального давления вначале могла быть



вазоконстрикция на фоне повышенной импульсации холодовых рецепторов, а в последующий период изменение импульсации вызвало ослабление тонуса сосудов и понижение систолического артериального давления до меньших значений относительно исходного уровня. Предполагается, что такого рода реакции сосудов на ХП могут быть обусловлены как индивидуальной восприимчивостью холода, так и приспособленностью человека к сезонным температурам воздушной среды. Замечено, что одним из условий акцентированной реакции сердечно-сосудистой системы может быть повышение чувствительности организма к холоду при кратковременном или непродолжительном его воздействии на человека, а при длительном влиянии низких температур ощущение организмом холода притупляется (Бочаров, 2004; 2015).

Стоит отметить, что в нашем исследовании обнаруженная меньшая реакция сердечно-сосудистой системы на ХП в холодный сезон года, скорее всего, вызвана привыканием организма северян к низким температурам окружающей среды, чем воздействием иных климатических факторов.

В период выраженных изменений системного артериального давления после воздействия ХП на организм в относительно комфортный по температуре период года происходили большие приспособительные сдвиги кардиогемодинамики и в деятельности водителя ритма сердца. Так, реакция сердца на ХП сопровождалась положительной хронотропной функцией синусового узла на протяжении всего восстановительного периода и кратковременным понижением кардиогемодинамики в начале периода восстановления. Очевидно, что повышение ЧСС и функциональная инертность миогенного механизма ауторегуляции сердца в условиях ослабления тонуса периферических сосудов и понижения венозного возврата к сердцу являются компенсаторной реакцией сердца и направлены на гомеостазис кровообращения. По-видимому, сигнал «холод-гипотензия» от периферических рецепторов организмом воспринимается как «неотложное» состояние, если при этом в восстановлении гомеостаза вступает центральное звено кровообращения.

Предполагается, что холод организмом воспринимается летом как более выраженный стресс, чем зимой, в период приспособления организма к низким температурам внешней среды (Бочаров, 2004; 2015), когда холодная нагрузка на организм может носить и отставленный характер (Pham et al., 2014).

Как видно из результатов исследования, у человека, проживающего на Европейском Севере России, регистрируется сезонная асимметрия функционального статуса сердечно-сосудистой системы и реакции центрального и периферического звена системы кровообращения на холодовой стресс. Установлено, что адаптация к контрастным температурным нагрузкам (холодовая проба летом) сопровождается более выраженным функциональным ответом сердечно-сосудистой системы человека, чем в период приспособления организма к сопряженному воздействию гетерогенных по интенсивности низких температур. При этом следует заметить, что обнаруженный нами функциональный ответ на ХП системного кровообращения и кардиогемодинамики может существенно отличаться от подобного сезонного исследования, если оно будет проводиться в ортостатическом положении организма, когда повышенное гидростатическое давление в сосудах и пониженный венозный возврат к сердцу приведет к изменению характера реакции сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, установлено, что у северян в холодное время года в клиностатическом положении организма тонус периферических сосудов, венозный возврат к сердцу, кардиогемодинамика и производительность миокарда меньше, чем летом. Функциональный ответ сердечно-сосудистой системы человека на «холодовой стресс» в июне выражен больше, чем в декабре, и сопровождается устойчивым понижением систолодиастолического артериального давления, положительной хронотропной реакцией сердца и кратковременным снижением кардиогемодинамики. Зимой реакция организма на холодовую пробу сопровождалась модальным изменением артериального давления, гомеостазисом кардиогемодинамики и хронотропной функции водителя ритма сердца.

Полученные результаты позволяют судить о реакции кардиогемодинамики на холодовую пробу у человека в контрастные сезоны года. Однако, для изучения

влияния на человека экстремальных факторов внешней среды Севера на организм этих сведений явно недостаточно. В перспективе представляется важным исследование кардиогемодинамики при воздействии холодовой пробы на организм в годовом цикле в климатических условиях Севера. При этом интерес представляют и сведения о реактивности сердечно-сосудистой системы на холодовую пробу и у человека, проживающего в относительно комфортных климатических условиях в средней полосе и на юге России, как в холодный период, так и в летний сезон года.

Учитывая полученные результаты особенностей сезонной кардиогемодинамики, изменение венозного возврата и тонуса сосудов у человека при адаптации к холоду, важно продолжить изучение внутрисердечной гемодинамики как левого, так и правого сердца в годовом цикле.

Для экологической физиологии могут представлять повышенный интерес сведения о реактивности кардиогемодинамики, хронотропной функции сердца и системной гемоциркуляции у мужчин, занимающихся «моржеванием» или другими методами закаливания, как на Севере, так и проживающих в комфортных климатических условиях. Такие сведения помогут глубже понять функционирование механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы у человека в различные сезоны года и проживающего в разных природных условиях.

Регулярная гемодинамическая нагрузка может модифицировать характер реагирования кардиоваскулярной системы на холодовой стресс. В этой связи, для ясного представления целостной картины реагирования сердечно-сосудистой системы на холодовую пробу при гемодинамической нагрузке, необходимо провести исследование реакции сердца и сосудов у человека с артериальной гипертонией на холодовую пробу.

### **3.4 Реакция кардиогемодинамики и системного кровообращения на физическую нагрузку, пробу Кевдина**

При изучении влияния природных явлений на жизненные функции особого внимания заслуживает температурный фактор (Бочаров, 2015; Афтанас и др., 2015). Он, как известно (Варламова, 2000; Евдокимов и др., 2007; Попова, 2009), оказывает модулирующее влияние на функцию кровообращения и дыхания, являясь одним из главных компонентов, которые определяют жесткость климата среды, и будет оказывать заметное влияние на характер функционального ответа сердечно-сосудистой системы организма после ФН, который представляет особый интерес для изучения адаптации человека к абиотическим факторам окружающей среды. Вместе с тем изучение гемоциркуляции малого круга кровообращения при адаптации организма к неблагоприятным условиям рассматривается как одна из актуальных задач в современных тенденциях сравнительной физиологии сердечно-сосудистой системы (Burggren et al., 2013). В этой связи, нами изучалась реакция системного кровообращения, хронотропной и инотропной функции сердца, гемодинамики в аорте и легочной артерии у северян до и после ФН, когда внешняя среда существенно отличалась по температуре.

Установлено, что у исследуемых мужчин в состоянии физического покоя различий в показателях артериального давления, морфометрических параметров сердца и кардиогемодинамики в контрастные по температуре сезоны года не обнаружено. Замечено, что вне зависимости от температурного режима внешней среды реакция системной гемодинамики на мышечную нагрузку характеризовалась повышением систолического артериального давления (Таблица 8).

При этом морфофункциональные параметры сердца характеризовались повышением ЧСС, УО, МОК, скорости трансортального кровотока (Таблица 8), увеличением  $d_{\text{Лег}}$ ;  $d_{\text{Лп}}$ , уменьшением КСрЛЖ.

Зимой, в отличие от теплого периода года, после ФН больше увеличивалось систолическое артериальное давление ( $p=0,04$ ), меньше повышалась скорость кровотока в легочной артерии ( $p=0,048$ ) и частота сердечных сокращений ( $p=0,003$ ).

Таблица 8 - Структурно-функциональные показатели сердца и параметры системной гемодинамики у 1 группы мужчин (n=15) в контрастные сезоны года в фоне и после ФН (проба Кевдина) (M±σ)

Параметр/этап	Теплый сезон		Холодный сезон	
	Фон	После ФН	Фон	После ФН
дЛег, мм	22,1±1,52	24,1 ±1,74**	22,3±1,7	24,17±1,68**
дЛп, мм	38,1±1,43	40,1±1,49**	38,2±2,17	40,0±1,91*
КДрЛЖ, мм	55,3±3,66	57,0±3,29	54,8±3,97	56,9±2,84
КСрЛЖ, мм	35,4±3,37	33,2±3,07*	34,7±3,72	31,3±3,46**
VAo, см·с <sup>-1</sup>	97,6±17,3	129,1±19,5***	93,0±13,5	124,4±19,5***
VLег, см·с <sup>-1</sup>	66,4±8,4	78,9±11,4**	71,2±10,6	78,8±14,1
УО, мл	97,7±16,5	115,7±17,2**	97,0±20,7	120,3±17,1***
МОК, мл·мин <sup>-1</sup>	6562,6±1415,8	10931,7±2775,5***	6594,4±1622,3	10154,2±1792,8***
ЧСС, уд·мин <sup>-1</sup>	67,2±9,42	94,4±17,21**	67,9±8,18	84,4±9,15**
САД, мм рт ст	125,9±7,03	145,0±11,64**	129±7,82	154,1±9,32**
ДАД, мм рт ст	75,4±9,5	77,6±7,29	78,5±11,06	76,2±10,29

*Примечание:* - Значимость различий сезонной реакции на ФН относительно фона  
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Немало работ было посвящено изучению особенностей функционирования физиологических систем человека, проживающих на Севере (Грибанов и др., 2001; Евдокимов и др., 2007; Ефимова, 2013). Во многом такой интерес вызван созданием условий для сохранения здоровья и продолжительности жизни людей, проживающих и работающих на территориях, входящих в арктическую и субарктическую климатические зоны с неблагоприятными природными условиями. Влияние средовых факторов на функциональное состояние организма человека многообразно (Сезонная динамика...2009).

В проведенных исследованиях у испытуемых измеряемые параметры в состоянии физического покоя соответствовали общепринятым нормам (Вилкенсхоф и др., 2007) и не имели сезонных отличий. Отсутствие различий, очевидно, вызвано методикой проведения исследования, когда замеры морфометрических параметров и параметров гемодинамики проводились сразу после изменения положения тела. В это время гомеостазис кровообращения не

имел статичных сезонных значений и был, как установлено, однородным в измеряемые периоды.

Дозированные физические нагрузки, применяемые как тесты функционального состояния и реагирования сердечно-сосудистой системы человека, широко используются в клинике и физиологии. В нашем случае была использована проба Кевдина, которая, в сравнение с пробой Мартине, вызывала большую мышечную работу за отрезок времени и была направлена на увеличение гемоциркуляции организма, повышение потребления кислорода в клеточном обмене и обнаруживала особенности реакции системы кровообращения в контрастные по температуре сезоны года. Установлено, что после ФН функционирование сердечно-сосудистой системы характеризовалось известной (Осипов и др., 2011) положительной хронотропной и инотропной реакцией миокарда, повышением кардиогемодинамики и производительности сердца с повышением САД (Таблица 8). При этом, судя по увеличению  $dL_{ег}$ ,  $dL_{п}$ , обнаружена повышенная гемодинамическая нагрузка на стенки корня легочной артерии и полости левого предсердия, свидетельствующая о нарастании объема гемоциркуляции в малом круге кровообращения. Следует отметить, что в обеспечении повышенной гемоциркуляции организма активно участвовал симпатический отдел вегетативной нервной системы, регулирующий центральное звено кровообращения (сердце), в то время как влияние его на тонус резистивных сосудов, оцениваемый по ДАД, был незаметен. Наряду с установленными сдвигами в кровообращении выявлена и сезонная асимметрия гемодинамики в легочной артерии. Она свидетельствовала о меньшем (на 8,2%) увеличении скорости кровотока в начале малого круга кровообращения после ФН в холодный период года.

Известно, что первичным звеном адаптационного процесса являются срочные реакции, которые возникают непосредственно в начале действия раздражителя (Милованов, 1981). И, как считают авторы (Меерсон и др., 1988; Милованов, 1981), будучи важнейшей чертой этого этапа адаптации, характеризуют деятельность мобилизованного организма на пределе протекания

его физиологических возможностей. Предполагается, что и в нашем случае сниженная реакция кровотока в пульмональной артерии вызвана адаптацией организма к ФН в условиях отставленного воздействия низких температур окружающей среды на человека и его респираторную систему (Попова, 2009). Так, физиологическая констрикция мелких бронхов в холодное время года (Милованов, 1981; Попова, 2009), вызывающая рефлекс Эйлера-Лильестранда (Милованов, 1981; Burggren et al., 2013), с формированием регионарной волемической перестройкой сосудов, приспособливает гемоциркуляцию респираторной системы к неблагоприятному сезону года. И, как предполагаем, в связи с этим, отмечается снижение скорости притока крови в малый круг кровообращения после кратковременной ФН. По-видимому, обнаруженный феномен сниженной реакции гемодинамики в легочной артерии зимой непродолжителен и при дальнейшем приспособлении организма к нагрузке нивелируется в условиях повышенного легочно-сосудистого сопротивления (Милованов, 1981).

Предполагается, что обнаруженный факт следует расценивать как функциональную инертность реакции малого круга кровообращения на ФН, вызванной структурно-функциональной перестройкой кардиореспираторной системы у человека зимой. В то же время, большее на 4,3% повышалось САД, а нарастание ЧСС в ответ на ФН было меньше на 16,1% в сравнение со значениями в летний период. Вероятно, эти отклонения свидетельствуют об акцентированной работе сердца при региональном изменении гемодинамики в респираторной (Милованов, 1981), в церебральной (Ли, 2009) и в кровеносной системах дистальных отделах конечностей организма.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что у человека зимой при адаптации к холоду вызванное кратковременной физической нагрузкой напряжение сердечно-сосудистой системы сопровождается большим, чем летом, увеличением систолического артериального давления, меньшим повышением гемодинамики в легочной артерии и хронотропной функции сердца.

Полученные результаты дают представление о кардиогемодинамике при

физической нагрузке у человека в контрастные сезоны года. Однако, для ясности картины внутрисердечной гемодинамики у человека на Севере нет сведений о внутрисердечном кровотоке при гемодинамических нагрузках в годовом цикле. Кроме того, для экологической физиологии человека представляют интерес сведения о центральной и системной гемодинамике при физической нагрузке у человека в годовом цикле не только в природных условиях Севера, но и в относительно комфортных климатических условиях средней полосы и юга России.

Принимая во внимание полученные ранее данные о сезонных приспособительных изменениях в малом круге кровообращения (Милованов, 1981), в респираторной системе (Попова 2009), необходимо продолжить исследование кровотока в легочной артерии у мужчин до и после физической нагрузки в годовом цикле не только на Севере, но и в регионах с относительно комфортным климатом.

Хронические гемодинамические нагрузки на сердечно-сосудистую систему наблюдаются у спортсменов и у лиц с артериальной гипертонией. В этой связи при дальнейшем изучении особенностей функционирования сердца и сосудов при гемодинамических нагрузках необходимо продолжить исследование кардиоваскулярной системы у человека, профессионально занимающегося спортом и у мужчин с артериальной гипертонией до и после физической нагрузки в годовом цикле, как в природных условиях Севера, так и в комфортных по температуре климатических условиях южных регионов и средней полосы России.

Известно, что циклические и статические физические нагрузки по-разному оказывают влияние на кардиоваскулярную систему атлетов. В этой связи важно установить отличия реагирования сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у атлетов, занимающихся отягощениями и спортсменов, занимающихся циклическим видом спорта в контрастные по температуре сезоны года. Полученные сведения помогут расширить представление о реакции внутрисердечной гемодинамики, системного кровообращения, хронотропной функции сердца у человека с разным физиологическим состоянием органов кровообращения в годовом цикле и в различных климатических условиях России.



## **ГЛАВА 4 КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ**

### **4.1 Структурно-функциональная организация сердечно-сосудистой системы у высококвалифицированных спортсменов-лыжников в зимний период подготовки к соревнованиям**

Интенсивные физические нагрузки, предъявляя высокие требования к организму, вызывают приспособительные изменения в сердечно-сосудистой системе человека. В частности, адаптивные изменения в сердце, затрагивающие функциональный резерв системы кровообращения, широко встречается у спортсменов, имеющих многолетний стаж занятий спортом (Талибов, 2011). Имеются данные, свидетельствующие, что избыточные физические нагрузки повышают летальность в результате различных сердечно-сосудистых событий, в основе которых лежит скрытая патология сердца спортсмена (Бокерия и др., 2013).

В последнее время многие аспекты этой актуальной проблемы вызывают повышенный интерес как у физиологов, так и у специалистов в области кардиологии и спортивной медицины (Scharhag et al., 2006; La Gerche et al., 2012; La Gerche, 2013; Skalik, 2014; Thijs et al., 2016). Эта проблема становится особенно актуальной в условиях воздействия низких температур на организм, когда холодной фактор оказывает дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему. В этой связи нами изучалась структурно-функциональная организация кардиоваскулярной системы у высококвалифицированных лыжников-гонщиков зимой в период высоких физических нагрузок, при подготовке к соревнованиям. Установлено, что у испытуемых, в сравнение с мужчинами, не занимающимися спортом (Таблица 9), системная гемодинамика характеризовалась сниженным систолическим и диастолическим артериальным давлением,

Таблица 9 - Морфофункциональные параметры сердца и показатели системной гемодинамики мужчин лыжников-гонщиков высокой квалификации (n=17) и не спортсменов (по данным литературы)

Параметры	1 группа (спортсмены-лыжники)	не спортсмены		
		1	2	3
САД	113,8±9,4***	-	126,5±9,3	-
ДАД	52,1±9,4***	-	80±8,2	-
ЧСС	53,5±5,7***	-	66,4±9,9	-
дЛп	40,0±1,8	30-40	-	-
КДрЛЖ	55,6±2,4	42-59	-	-
ТМЖПд	11,9±0,8	6-10	-	-
ТЗСЛЖд	10,1±0,9	6-10	-	-
ММ	299,2±36,6***	88-224	-	176±45
ИММ	159,1±19,1***	49-115	-	96±16
ОТС	0,36±0,03	0,24-0,42	-	-
УтМЖП	31,3±13,8	-	-	-
УтЗСЛЖ	57,2±16,7	-	-	-
VEм	0,87±0,13	-	-	-
VAм	0,45±0,08	-	-	-
VEтр	0,64±0,06	-	-	-
VAтр	0,39±0,06	-	-	-
Vтр	2,07±0,25	-	-	-
Pтр	17,3±4,2	-	-	-
УО	100,1±14,2***	-	54,2±7,6	-
МОК	5,3±1,1***	-	3,6±0,8	-

*Примечание:* значимость различий между показателями спортсменов-лыжников и нормальными параметрами мужчин, не занимающихся спортом \*\*\* – <0,001.

1. Экстремумы значений нормы морфофункциональных параметров сердца (Новиков и др., 2017); 2. параметры ЧСС, системной и кардиогемодинамики (M±SD) (Евдокимов и др., 2007); 3. морфометрические параметры миокарда (M±SD) (Вилкенсхоф, и др., 2007).

в то же время отмечалась пониженная частота сердечных сокращений. Размеры полости левого предсердия и желудочка, в основном, находились у верхней границы нормы (Lang et al., 2015) (Таблица 9).

При этом в 41% случаев переднезадний размер полости левого предсердия и в 35% случаев поперечный размер полости левого желудочка превышали нормальные значения (Lang et al., 2015; Новиков и др., 2017). Вместе с тем, морфологические параметры миокарда характеризовались утолщением ТМЖПд,

увеличением ММ, ИММ, отсутствием повышения ОТС (Таблица 9), что свидетельствует об эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Из отношений показателей УТЗСЛЖ к УтМЖП (Таблица 9) следует, что основной вклад в глобальную сократимость левого желудочка, видимо, вносит свободная стенка. На основании морфометрии миокарда увеличения правого сердца не выявлено.

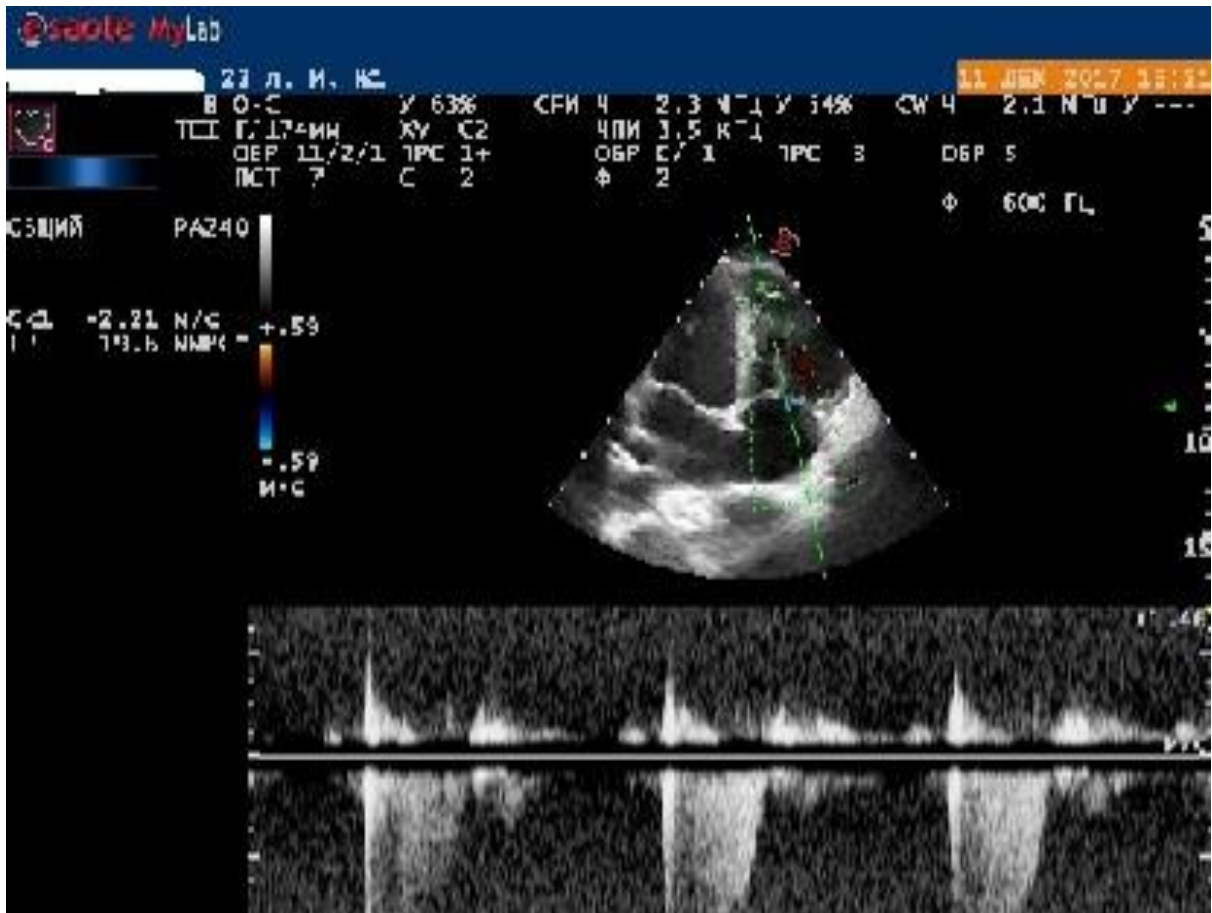
Для испытуемых с синусовой брадикардией внутрисердечная гемодинамика характеризовалась относительно высоким значением МОК за счет УО (Таблица 9) У двух спортсменов с увеличенными камерами левого сердца обнаружена регургитация на митральном клапане 1 степени.

Электрокардиографическое исследование показало, что у семи спортсменов наблюдалось замедление проведения возбуждения или неполная блокада в правой ножке пучка Гиса (Орлов, 1980).

Установлено, что количество фонового содержания NT-proBNP в сыворотке крови (от 0 до 44 ед.) не превышало референсных значений (Козлов и др., 2009) и мало отличалось по уровню, установленному ранее для спортсменов, тренирующих выносливость (Scott et al., 2009) и силу (Ронжина, 2014).

Обнаруженные низкое систолическое артериальное давление и синусовая брадикардия являются характерными для спортсменов (Талибов, 2011; Гудков и др., 2014) и свидетельствуют об уменьшении тонуса резистивных сосудов, преднагрузки на миокард, напряженности деятельности сердца, вследствие повышенного влияния вагуса на периферическое и центральное звено системы кровообращения.

Следует отметить, что у всех исследованных лыжников регистрировалась регургитация на трикуспидальном клапане от 1 до 1,5 степени (Таблица 9, Рисунок 2) средней скоростью реверсивного кровотока -  $2,1 \pm 0,23$  м/с, не превышающей значений установленной нормы (Marra, 2018). При этом систолическое давление в легочной артерии - 24,6 мм.рт.ст., установленное путем суммирования градиента давления регургитации на трикуспидальном клапане,



*Примечание:* - Стрелками указан поток регургитации на трикуспидальном клапане

Рисунок 2 – Двумерный и режим непрерывно-волнового доплеровского исследования реверсивного кровотока на интактном трикуспидальном клапане

соответствующее 19,6 мм.рт.ст. и давления 5 мм.рт.ст. в полости правого предсердия, не превышало верхних значений нормы - 30 мм.рт.ст. (Вилкенсхоф и др., 2007). Таким образом, у спортсменов-лыжников признаков гипертензии на легочной артерии не обнаружено.

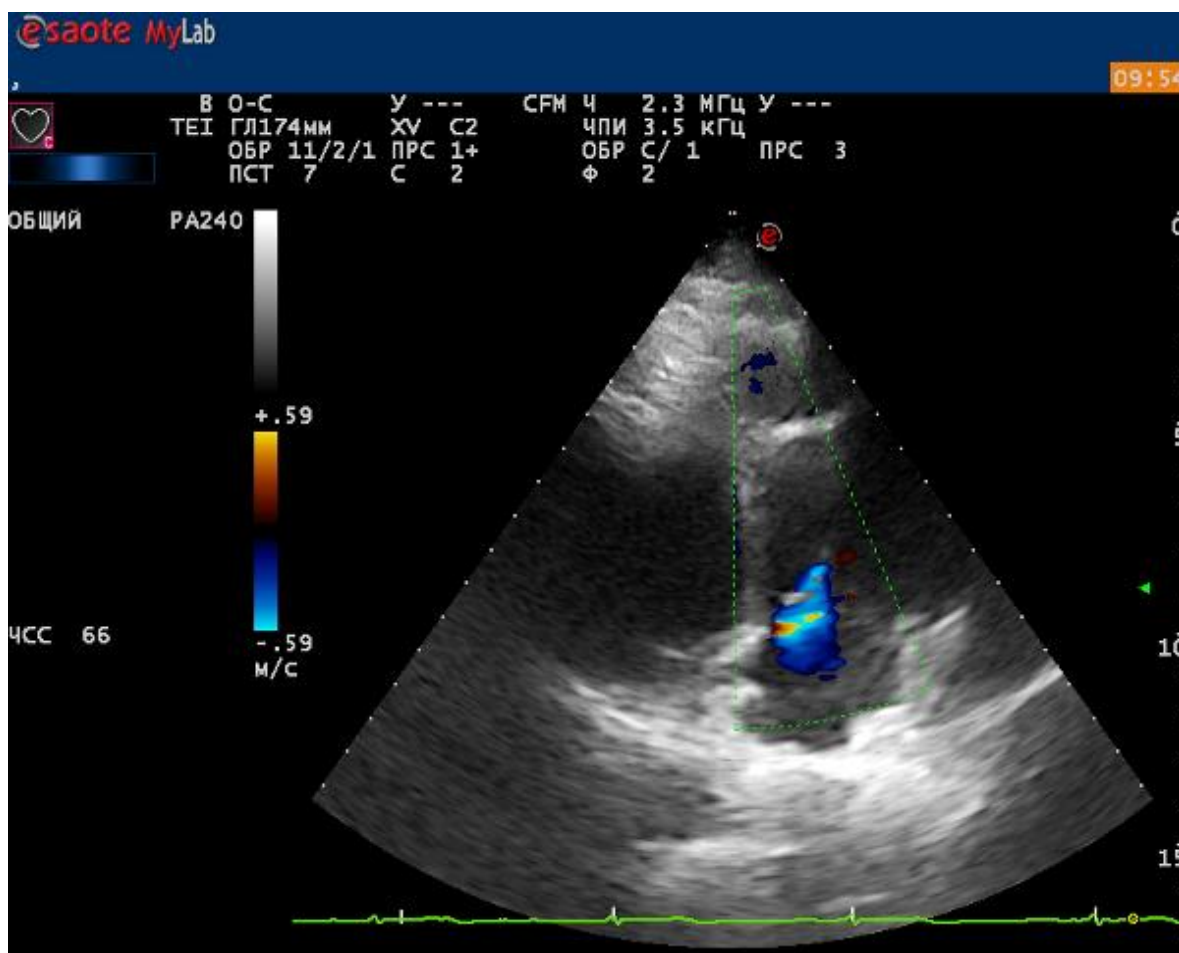
Очевидно, все это обусловлено физиологическим восстановлением организма и, в частности, энергозатрат миокарда в межтренировочный период. Примечательно, что у спортсменов-лыжников брадикардия и пониженное артериальное давление выражены больше в осенне-зимний период, свидетельствуя об эффективности адаптации организма в период подготовки к соревнованиям (Гудков и др., 2014). Расширенные полости левого предсердия и

желудочка у ряда спортсменов, повышающие функциональный резерв системы кровообращения, способствуют эффективному дыханию и тканевому метаболизму при мощных физических нагрузках. При этом сниженная барьерная функция интактного митрального клапана у двоих испытуемых, по-видимому, вызвана относительным увеличением фиброзного кольца, соединяющего расширенное предсердие и желудочек. Примечательно, что обнаруженная эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, свидетельствующая о компенсаторном ремоделировании миокарда в ответ на повышенные гемодинамические нагрузки, не затронула функцию вентрикулярной релаксации, о чем свидетельствуют параметры диастолического кровенаполнения желудочков  $V_{Em}/V_{Am}$ ,  $V_{Etr}/V_{Atr}$  (Новиков и др., 2017) (Таблица 9). Вместе с тем, относительно  $U_{тМЖП}$  большее значение  $U_{тЗСЛЖ}$  может свидетельствовать не только о функциональном резерве свободной стенки левого желудочка, но и о повышении жесткости межжелудочковой перегородки. По-видимому, обнаруженные при этом особенности проведения возбуждения электрокардиопотенциалов спортсменов–лыжников могут быть вызваны как структурными изменениями в МЖП, так и повышенной гемодинамической нагрузкой на стенки миокарда, затрагивающей функцию проводящей системы.

Наряду с установленными морфофункциональными особенностями левого сердца замечено, что у всех спортсменов при отсутствии дилатации камер правого сердца снижена барьерная функция интактного трикуспидального клапана (Рисунок 3), которая, как физиологический феномен, привлекла наше внимание.

С развитием инструментальных исследований методом эхокардиографии было установлено, что у 80% здоровых людей обнаруживается трикуспидальная регургитация (Рисунок 2, 3) (Шиллер и др., 1993).

Мы предполагаем, что реверсивный кровоток может повышать волевическую нагрузку в правом предсердии, затрагивать интракардиальные механизмы ауторегуляции сердца, увеличивать риск возникновения патологии сердца в холодный сезон года и во время занятий спортом. Сравнительно-



*Примечание:* Синим цветом окрашен реверсивный кровоток на интактном трикуспидальном клапане.

Рисунок 3. Цветное доплеровское картирование.

онтогенетический аспект морфофункциональных особенностей правого сердца позвоночных позволяет исследователю приблизиться к пониманию природы возникновения феномена сниженной барьерной функции интактного трикуспидального клапана у человека.

В этой связи, для прояснения картины возникновения недостаточности интактного трикуспидального клапана у человека исследовали морфофункциональные особенности предсердно-желудочкового клапана правого сердца на удобной для эксперимента биологической модели позвоночных – *Gallus gallus domesticus*.

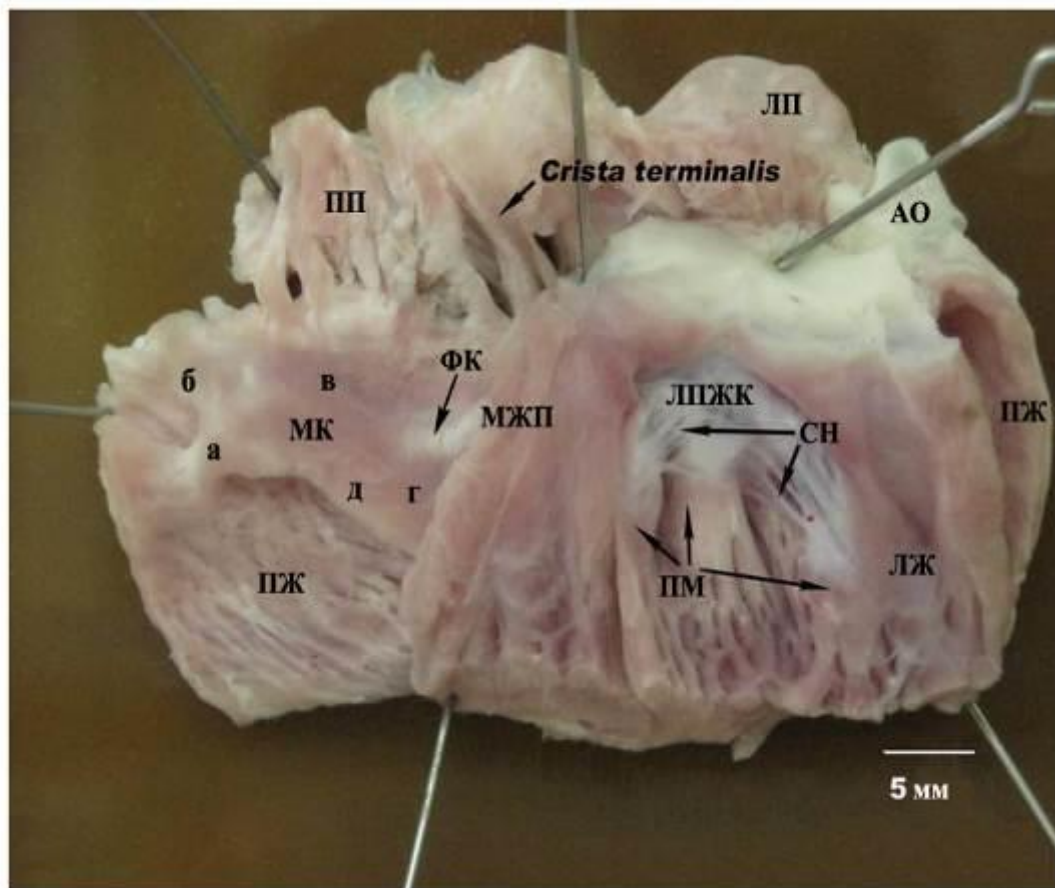
При изучении функции предсердно-желудочкового клапана правого сердца учитывалось строение респираторной системы птиц, которая имеет воздушные

мешки, характерное перемещение воздушного потока в воздухоносных путях и особенности гемодинамики органов дыхания. В условиях мышечной работы организма для обеспечения эффективной гемодинамики в малом круге кровообращения существенно возрастает роль насосной функции миокарда правого желудочка птиц. В связи с особенностями деятельности правого сердца птиц мы исследовали выдвинутую ранее гипотезу (Прошева и др., 1989, Прошева, 1997) о дополнительной функции мышечного клапана правого сердца позвоночных. Проверка этой гипотезы в контексте нашей работы поможет расширить представление об адаптивных изменениях сердечно-сосудистой системы в онтогенезе человека. Кроме того, изучение особенностей функционирования мышечного клапана в правом сердце птиц важно для понимания эволюции предсердно-желудочкового клапана позвоночных, организм которых приспособлен к функционированию не только в сложных для жизни природных условиях окружающей среды, но и при длительной и интенсивной мышечной деятельности.

На самых ранних стадиях развития сердца человеческого эмбриона правый предсердно-желудочковый клапан напоминает мышечный предсердно-желудочковый клапан сердца взрослых птиц, не имеющий сухожильных нитей и папиллярных мышц (Lamers et al., 1995). В процессе эмбриогенеза сердца человека правый предсердно-желудочковый мышечный клапан в результате вторичной дифференциации приобретает внешний вид мембранозного – трикуспидального клапана.

В работе результаты ультразвукового морфофункционального исследования сравнивали с результатами исследований сердца птиц *post-mortem* (Рисунок 4).

Установлено, что стенка правого желудочка в области основания сердца в три раза тоньше, чем у левого ( $1.3 \pm 0.2$  против  $4.4 \pm 0.7$  мм). Правый предсердно-желудочковый клапан является одностворчатым в виде толстой мышечной пластинки. Одна сторона клапана прирастает к стенке правого желудочка на всем его протяжении, а другая утонченная свободная сторона клапана обращена в полость правого желудочка (Рисунок 4).



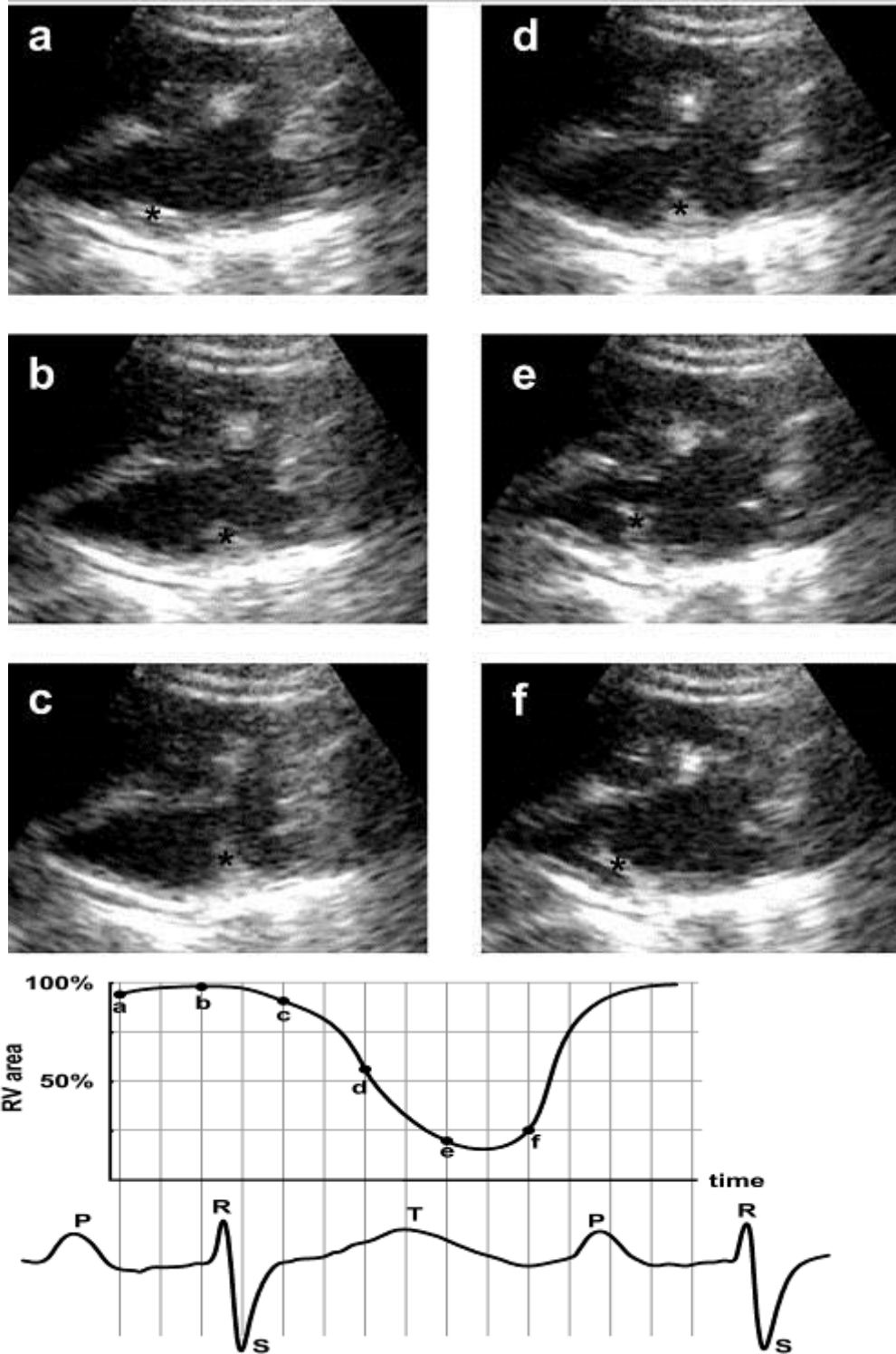
*Примечание:* МК – мышечный клапан: а – часть свободного края МК, прикрепленная к свободной стенке правого желудочка, б – область соединения МК с вентральной стороной межжелудочковой перегородки, в – основание МК, г – область соединения МК с дорсальной стороной межжелудочковой перегородки, д – свободный край МК; ЛПЖК – левый предсердно-желудочковый клапан, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, АО – аорта, СН – сухожильные нити, ПМ – папиллярные мышцы, ФК – фиброзное кольцо.

Рисунок 4 - Вскрытое сердце птицы для демонстрации структуры предсердно-желудочковых клапанов.

Свободный край клапана (Рисунок 4), приближаясь к вентральной стороне межжелудочковой перегородки, имеет участок соединения со свободной стенкой правого желудочка. Post-mortem измерения не выявили различия между толщиной мышечного клапана в области его соединения с дорсальной стороной межжелудочковой перегородки (у фиброзного кольца) и толщиной свободной стенки правого желудочка в этом же районе ( $1.6 \pm 0.4$  против  $1.8 \pm 0.3$  мм,  $P > 0.05$ ).



По данным ЭхоКГ (Рисунок 5) во время систолы толщина свободной стенки

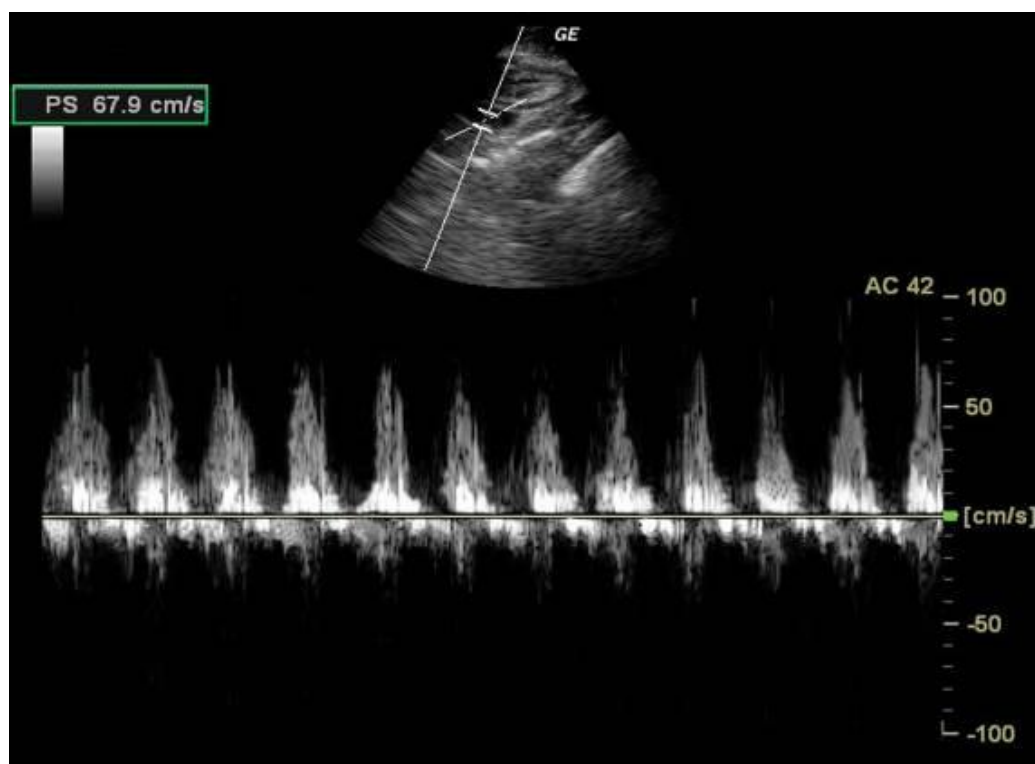


*Примечание:* на снимках мышечный предсердно-желудочковый клапан правого сердца птиц обозначен значком \*, показан на снимках и графике, соответствующий периоду электрической систолы и диастолы на ЭКГ.

Рисунок 5 – Двумерная эхокардиография структур правого сердца птиц

правого желудочка, свободной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки увеличивается на 56%, 38% и 40%, соответственно. К концу систолы правого желудочка толщина мышечного клапана увеличивается примерно в два раза ( $2.9 \pm 0.57$  мм) и достигает почти того же значения, что и свободная стенка правого желудочка ( $3.0 \pm 0.25$  мм) (Рисунок 5. с, d.). Примечательно, что по данным ЭхоКГ толщина мышечного клапана в конце систолы правого желудочка выше, чем в post-mortem наблюдении ( $2.9 \pm 0.57$  против  $1.6 \pm 0.4$  мм,  $P < 0.05$ ). В конце диастолы мышечный клапан прижимается к свободной стенке (Рисунок 5. а, f), и в этот период его визуализация и достоверная оценка затруднена.

Установлено, что у птиц (Рисунок 6), выявленная нами скорость кровотока ( $67,9$  см/с) из правого предсердия в полость правого желудочка через клапанное кольцо мало отличалась от скорости ( $65,2$  см/с) раннего транстрикуспидального кровотока у человека (Вилкенсхоф и др., 2007).



*Примечание:*- Регургитации на предсердно-желудочковом клапане правого сердца птиц не обнаружено.

Рисунок 6 – Двумерный и режим импульсно-волнового доплеровского исследования гемодинамики в правом сердце птиц

При этом регургитации на мышечном клапане у исследуемых птиц не обнаружено. По-видимому, равная по скорости гемодинамика в правом сердце в эволюционном ряду у эндотермных позвоночных является наиболее оптимальной для малого круга кровообращения. Высокая эффективность барьерной функции клапана правого сердца птиц, очевидно, обусловлена систолической констрикцией предсердно-желудочкового кольца и сокращением мышечного клапана. По-видимому, у птиц, у которых респираторная система имеет свои особенности, а потребность обеспечения организма кислородом во время длительного полета на высоте значительно возрастает, именно мышечная структура клапана в правом сердце наиболее эффективно выполняет барьерную и, как предполагаем, систолическую функцию.

На основании полученных результатов подтверждена ранее выдвинутая гипотеза (Прошева и др., 1989; Прошева, 1997), что мышечный клапан, расположенный в правом предсердно-желудочковом отверстии сердца птиц, наряду с функцией разделения кровотока между камерами правого сердца, очевидно, выполняет дополнительную насосную функцию.

Мы предполагаем, что мышечный клапан эмбриона человека может вносить свой весомый вклад в глобальную систолическую функцию миокарда в период начала формирования системы кровообращения (Якимов, 2009). Вероятно, в дальнейшем, пусковым механизмом к редукции и последующей дифференциации мышечного клапана эмбриона служит изменение кардиогемодинамики правого желудочка, вызванное увеличением массы и систолической мощности миокарда.

По-видимому, такого рода метаморфоза кардиальной структуры лежит в основе, распространенной в популяции физиологической недостаточности трикуспидального клапана (Douglas et al., 1989; Bossone et al., 1999; Marra et al., 2018), затрагивающей механизмы ауторегуляции сердца при гемодинамических нагрузках, вызванных повышением зимой давления в малом круге кровообращения (Пастухов и др., 2003) и спортивными тренировками (Skalik, 2014). Мы предполагаем, что сложный путь развития предсердно-желудочкового клапана правого сердца в онтогенезе человека, может лежать в основе

распространенной в популяции регургитации на интактном трикуспидальном клапане. Следует отметить, что в правом сердце представлена вся пейсмейкерная сеть. В этой связи, повышение давления в малом круге кровообращения в холодное время года (Пастухов и др., 2003) и интенсивные физические нагрузки, могут, увеличивая реверсивный кровоток на трикуспидальном клапане (Bossonne et al., 1999), способствовать риску возникновения патологии сердца.

Косвенным подтверждением выдвигаемой гипотезы свидетельствуют и данные о том, что в фетальном периоде плода обнаруживается регургитация на трикуспидальном клапане (Pavlicek et al., 2011; Clerici et al., 2019; Benchamanon et al., 2020), которая претерпевает изменения и исчезает у большинства к 30 неделе развития плода. В этой связи, по мнению авторов (Clerici et al., 2019), во втором триместре трикуспидальная регургитация может рассматриваться как транзиторное и функциональное гемодинамическое явление, не имеющее явного патологического значения.

Однако, как было показано, в постфетальном онтогенезе организма феномен реверсивного кровотока встречается уже в более чем 80% случаев в популяции (Шиллер и др., 1993; Bossonne et al., 1999).

На основании имеющихся данных можно предположить, что феномен сниженной барьерной функции трикуспидального клапана может транзиторно принимать участие в модификации функционирования механизмов ауторегуляции сердца в условиях, повышенных требованиями к организму и сердечно-сосудистой системе в частности. В контексте наших рассуждений интересны данные, представленные авторами (Douglas et al., 1989; Gjerdalen, 2015), которые свидетельствуют, что у спортсменов, интенсивно занимающихся спортом, в сравнение с малоподвижными людьми, распространенность регургитации на трикуспидальном клапане шире, а выраженность реверсивного кровотока более значительна.

В нашем исследовании значение скорости трикуспидальной регургитации у спортсменов находится в пределах установленной (Rudski et al., 2010) физиологической нормы. Возникает вопрос: способствует ли это явление

нормальному или патологическому функционированию правого сердца у спортсменов?. Мы полагаем, что это явление при чрезмерных нагрузках у высококлассных спортсменов может влиять на механизмы ауторегуляции сердца. Так, с одной стороны, в сердце спортсмена сниженная барьерная функция интактного трехстворчатого клапана может играть вспомогательную роль в реализации сердечных рефлексов, направленных на эффективную работу сердца и системы кровообращения в целом в условиях интенсивной гемодинамики. С другой стороны, по нашему мнению, трикуспидальная регургитация может способствовать возникновению сердечных аритмий. Недавно как на животных, так и в клинических исследованиях было продемонстрировано, что компактный атриовентрикулярный (АВ) узел имеет продолжение с расположением в правом атриовентрикулярном (AV)-кольце вокруг правого AV-клапана. Особенностью клеток правого AV-кольца является способность проявлять пейсмейкинг (Morton et al., 2001; Rosso and Kistler, 2010; Dobrzynski et al., 2013; Prosheva and Kaseva, 2016; Logantha et al., 2019). В связи, с этим мы предполагаем, что при интенсивной гемодинамической нагрузке усиленный транстрикуспидальный реверсивный кровоток, который увеличивает объемную нагрузку в камере сердца, может вызвать механическое растяжение латентных клеток водителя ритма в АВ-кольце правого сердца и, в результате, может спровоцировать его спонтанную автоматическую активность, а это может увеличивать риск возникновения аритмии сердца.

Наконец, вовремя ремоделирования камер сердца, вызванного регулярными длительными гемодинамическими нагрузками (Schwarz et al., 2013; Gjerdalen et al., 2015), возможно изменение структуры и функции трикуспидального клапана. Как следствие, может быть нарушена кардиогемодинамика, может появиться легочная гипертензия и, как следствие, сформироваться патология системы кровообращения (Sadeghpour et al., 2013). Очевидно, что патологические нарушения барьерной функции трикуспидального клапана являются противопоказанием для занятий спортом. Включение эхокардиографического метода (Grazioli et al., 2014) в протокол исследования сердечно-сосудистой

системы лыжников позволит верифицировать внутрисердечную гемодинамику и на ранней стадии определить предпатологическое состояние спортсмена.

Кроме того, предполагается, что реверсивный кровоток на трикуспидальном клапане может оказывать влияние на механизмы ауторегуляции сердца в пубертатный период развития и формирования сердца, а также в период инволюционных перестроек организма у пожилых людей и во время патологических нарушений сердечно-сосудистой и респираторной систем.

В контексте выдвигаемой гипотезы представляется очевидным, что структурно-функциональные блоки, сохранившиеся в ходе эволюции в сердце человека, в онтогенезе организма явно необходимы. Повышенный реверсивный кровоток на трикуспидальном клапане при гемодинамических нагрузках может не только принимать активное участие в деятельности сердца, но и лимитировать работу сердечно-сосудистой системы при донозологических и патологических состояниях органов кровообращения.

Имеются данные, свидетельствующие о зависимости насосной функции желудочков от нагрузки объемом камер сердца и главным образом правого предсердия (Архипова и др., 2012; Евлахов и др., 2015). Реализация этого механизма тесно связана с секреторной функцией кардиомиоцитов, продуцирующих натрийуретический пептид (Козлов и др., 2009; Архипова и др., 2012; Добродеева и др., 2016).

Вызванный физической нагрузкой увеличенный венозный возврат к сердцу и повышенный регургитацией объем крови в правом предсердии рефлекторно стимулируют барорецепторы сердца (Johns et al., 2008), при этом может нарастать базальная секреторная функция кардиомиоцитов. Однако, как установлено в наших исследованиях, секреторная функция миокарда, судя по количеству в сыворотке крови NT-proBNP, не повышалась. Очевидно, в восстановительный период после тренировок, гомеостазис кровообращения спортсменов-лыжников поддерживался фоновым уровнем циркулирующих в крови натрийуретических пептидов и повышенным влиянием вагуса на сердечно-сосудистую систему. Вероятно, при этом, кардиопротекторный эффект натрийуретических пептидов,

закрывающийся в препятствии к гипертрофии и фиброзу миокарда (Levin et al., 1998; Архипова и др., 2012) был слабо выражен.

Таким образом, было установлено, что структурно-функциональная организация сердечно-сосудистой системы спортсменов-лыжников зимой, в период подготовки к соревнованиям, характеризуется эксцентрической гипертрофией левого желудочка, сниженной барьерной функцией трикуспидального клапана, большим вкладом свободной стенки в сократимость левого желудочка, заметным влиянием вагуса на синусовый узел и тонус резистивных сосудов, отсутствием увеличения базальной секреторной функции кардиомиоцитов в ответ на внутрисердечные гемодинамические нагрузки.

Предложена гипотеза, согласно которой у спортсменов при физических нагрузках увеличенная регургитация на интактном трикуспидальном клапане может нарушать интракардиальные механизмы и увеличивать риск возникновения аритмий сердца.

Для дальнейшего изучения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у спортсменов, занимающихся лыжными гонками, интерес представляют сведения о внутрисердечной гемодинамике, хронотропной функции сердца, системной гемоциркуляции в годовом цикле. К перспективному направлению изучения сердца спортсмена – лыжника на Севере следует отнести исследования не только в период активных сезонных тренировок, но и во время отсутствия физических нагрузок, когда организм находится в периоде восстановления.

Для повышения выносливости организма лыжника часть подготовительного этапа к соревнованиям проходит в горной местности. При этом климатические условия гор предъявляют дополнительно повышенные требования к сердечно-сосудистой системе. В этой связи для дальнейшего изучения сердца спортсмена-лыжника интерес представляют исследования сердца электрохемилюминисцентным, методом эхокардиографии и электрокардиографии при тренировках атлетов в предгорье или горной местности.

## **4.2 Кардиогемодинамика и секреторная функция миокарда у высококвалифицированных спортсменов-лыжников при адаптации к холоду**

Повышение в холодный период года терминальных событий, в основе которых лежит патология сердца и сосудов (Мироновская и др., 2011; Бойцов и др., 2013; Mohammad et al., 2018), является важной проблемой современной медицины, требующей дальнейшего поиска путей решения (Афтанас и др., 2015). Замечено, что у человека независимо от состояния здоровья при адаптации к холоду модифицируется деятельность сердечно-сосудистой системы (Евдокимов и др., 2007). Примечательно, что модулирующее влияние сезонных природных факторов сохраняется и в период мобилизации организма (Sidorov et al., 1996; Гудков и др., 2009; Чащин и др., 2014).

Вместе с тем, практически не изученным остается важный для развития экологической физиологии аспект специфики функционирования секреторной функции сердца у северян с высоким уровнем физической подготовки и интенсивно тренирующихся на холоде, представляющий повышенный интерес для специалистов в области охраны и укрепления здоровья человека.

Лыжные гонки - одна из самых популярных дисциплин зимних видов спорта на Европейском Севере. Этому способствуют климатические особенности территории, где период снежного покрова в течение года самый продолжительный. Тренировки спортсменов-лыжников часто проходят в экстремальных условиях холода, которые создают дополнительную гемодинамическую нагрузку на сердце спортсмена во время тренировок и соревнований (George et al., 1999; Andersen et al., 2013; Holmberg et al., 2015).

Исследование элитных атлетов, занимающихся зимним циклическим видом спорта, проводилось в метеорологических условиях, характерных для контрастных сезонов года Европейского Севера России (Таблица 10).



Таблица 10 - Показатели метеорологических условий воздушной среды в контрастные по температуре сезоны года в г. Сыктывкар (с сайта <http://meteork.ru>).

Параметр атмосферы	Декабрь	Июль
Температура (°С)	-7,8	23,8
Атмосферное давление (мм.рт.ст.)	755	752
Влажность (%)	84	60

*Примечание:* представленные данные являются средними значениями в периоды проведения исследований лыжников-гонщиков.

У исследованных спортсменов отмечена тенденция к снижению показателя ЧСС зимой, который составлял 55 (50; 60) уд/мин., против 57 (51; 67) уд/мин летом.

Установлено, что длительность интервала QRS (Рисунок 7) в холодное время года, относительно лета, была больше и изменялась от 0,09 (0,09; 0,10) до 0,10 (0,09; 0,11) с ( $p=0,005$ ). Амплитуда зубца SV1 в правом грудном отведении, отражающая терминальный процесс деполяризации миокарда желудочков, была выше и варьировала от 0,70 (0,56; 0,89) до 0,84 (0,59; 1,07) мV с ( $p=0,036$ ) (Рисунок 7).

Системная гемодинамика зимой, относительно лета, характеризовалась меньшими значениями САД 114,0 (108,0; 120,5) против 124,0 (116,5; 127,5) мм рт. ст., с ( $p=0,001$ ) и ДАД 49,5 (46,0; 59,0) против 62,5 (54,5; 66,0) мм рт. ст., с ( $p=0,001$ ) (Рисунок 8).

В зимний сезон отмечены большие размеры полости левого сердца (Таблица 11).

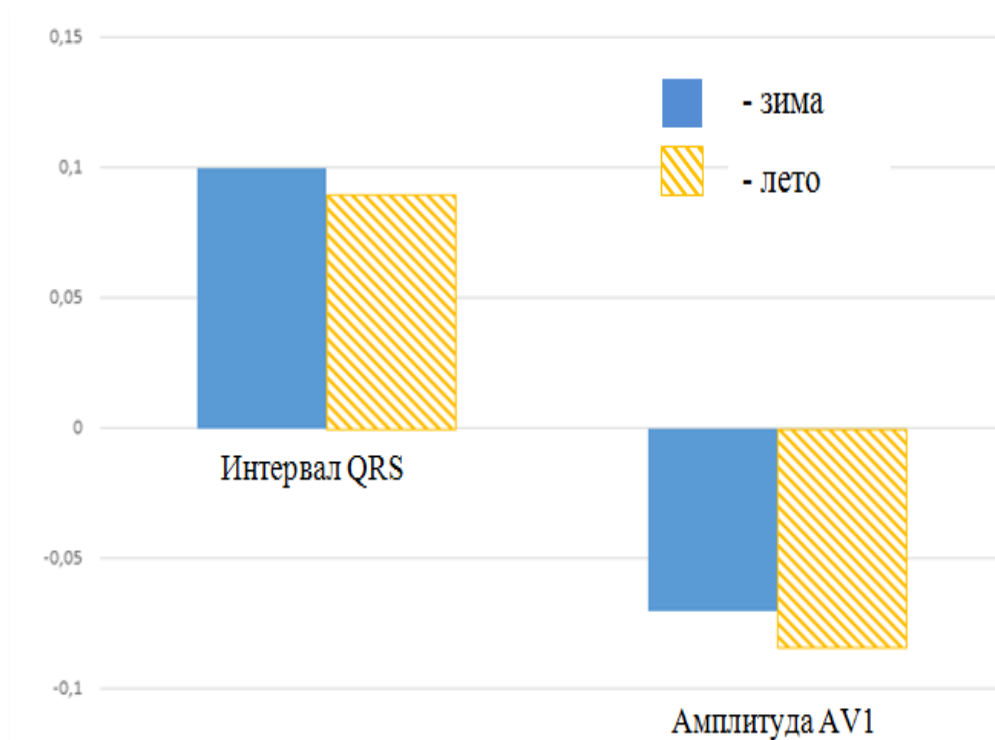


Рисунок 7 - Параметры электрокардиограммы у спортсменов – лыжников в контрастные сезоны года

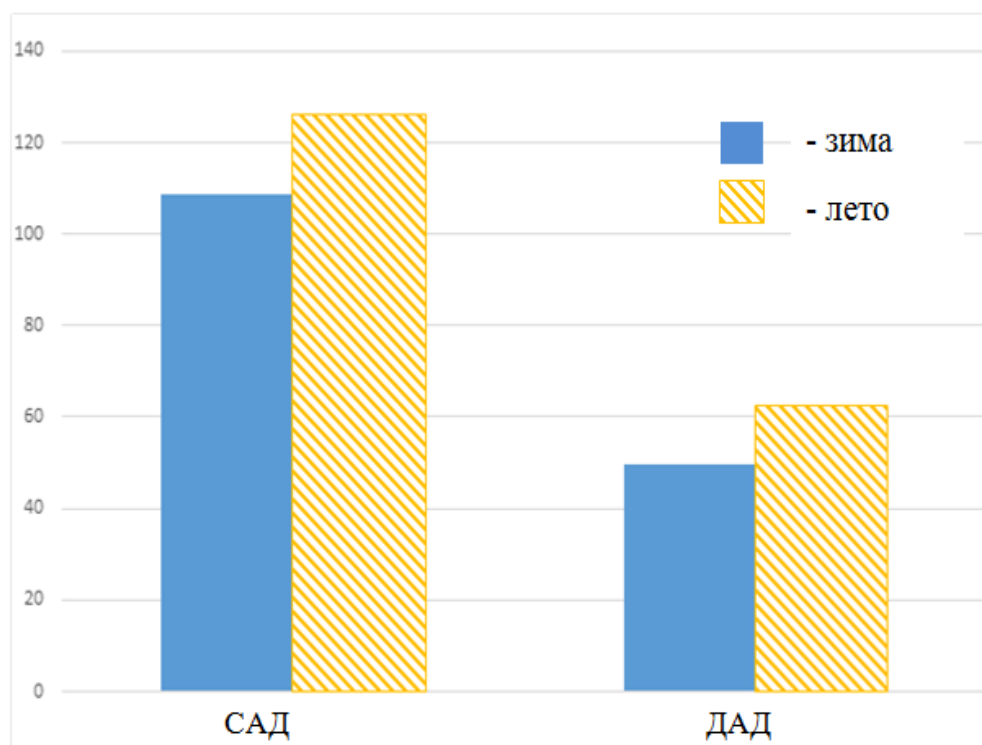


Рисунок 8 - Параметры системного кровообращения у спортсменов – лыжников в контрастные сезоны года.

Таблица 11 - Морфофункциональные параметры сердца у лыжников-гонщиков высокой квалификации (n=16) в контрастные сезоны года, Me (Q1; Q3)

Параметры	Лето (июль)	Зима (декабрь)	p
дЛп	39,0 (38,2;39,5)	39,4 (38,8: 41,1)	0,0340 *
КДрЛЖ	54,5 (50,9;56,0)	55,2 (53,8;58,0)	0,0184 *
КСрЛЖ	33,4 (30,9;34,2)	35,6 (33,1;37,1)	0,0280 *
КДОЛЖ	144 (123;154)	149 (140; 166)	0,0110 *
КСОЛЖ	45,6 (37,6;48,0)	53,2 (49,2;58,3)	0,0131 *
VEм	0,76 (0,69;0,79)	0,85 (0,78;0,93)	0,0012 **
VEтр	0,58 (0,52; 0,60)	0,64 (0,59;0,72)	0,0012**
VAтр	0,34 (0,32;0,36)	0,40 (0,34; 0,45)	0,0059**
ТЛег	350 (338;361)	370 (356;391)	0,0125*

*Примечание:* - Значимость различий определена по W-критерию Вилкоксона.

Обнаружено, что в холодное время года увеличиваются скорости раннего кровенаполнения левого желудочка, транстрикуспидального кровотока и время гемодинамики в корне легочной артерии (Таблица 11).

Установленные зимой значения морфометрических (ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ММ, ИММ, ОТС, УтМЖП, УтЗСЛЖ) и функциональных (УО, VТр, РТр) параметров сердца, свидетельствующие об эксцентрической гипертрофии левого желудочка, о большем вкладе в глобальную сократимость левого желудочка свободной стенки миокарда, а также о повышенном ударном объеме и сниженной барьерной функции трикуспидального клапана у данных спортсменов, не изменились летом.

Зимой, в восстановительный период после тренировки, фоновое содержание в сыворотке крови испытуемых NT-proBNP было ниже, примерно в три раза, чем летом 8,5 (5,0; 21,0) против 27,0 (15,0;39,5) пг/мл, с (p=0,024) (Рисунок 9).

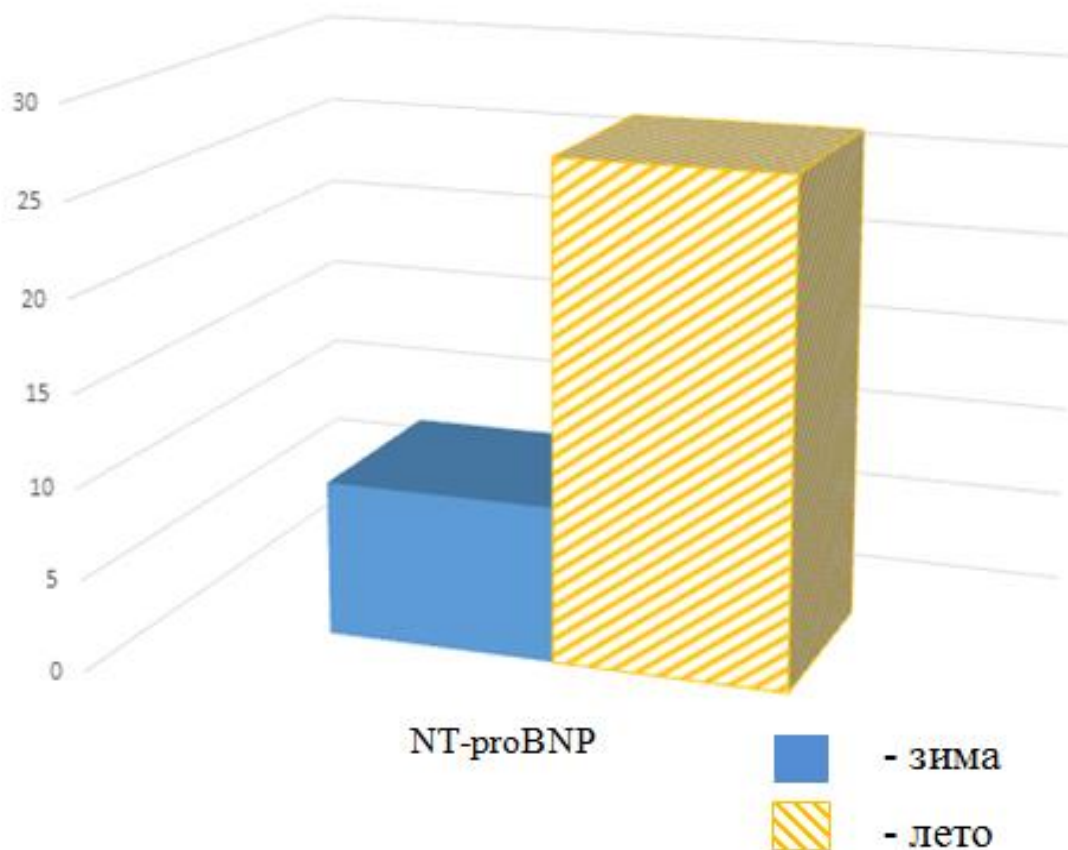


Рисунок 9 - Содержание в сыворотке крови испытуемых NT-proBNP

Обнаруженные в нашем исследовании пониженное ДАД, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, относительно высокий МОК (за счет УО) у спортсменов-лыжников являются следствием приспособления организма к многолетним интенсивным физическим нагрузкам. Вместе с тем, выявленная сезонная асимметрия в функционировании системы кровообращения характеризует чувствительность организма к природно-климатическим факторам (Гудков и др., 2009; Адаптация человека...2012). В частности, установленные зимой, относительно лета, меньшие значения систолического артериального давления и выраженная при этом направленность к урежению ЧСС могут свидетельствовать об усилении влияния вагуса на тонус резистивных сосудов и парасимпатического эффекта блуждающего нерва на сердце (Дерягина и др., 2001). Примечательно, что замеченное ранее у лыжников большее

понижение САД, ДАД и ЧСС зимой было связано с адаптацией организма к повышенным физическим нагрузкам в холодное время года (Гудков и др., 2014). Однако, как отмечено выше, объем и интенсивность тренировок спортсменов в периоды собственных исследований существенно не отличались.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что обнаруженная сезонная асимметрия вегетативной регуляции системы кровообращения характерна для северян. Так, в годовом мониторинге участников проекта «Марс-500» было установлено, что период адаптации организма к холоду сопровождается понижением не только показателей системной гемодинамики и хронотропной функции сердца, но и температуры открытых участков тела (Адаптация человека...2012). При этом было замечено, что перемены атмосферного давления и относительной влажности воздуха могут повлиять на ЧСС и гемодинамику в обратном направлении.

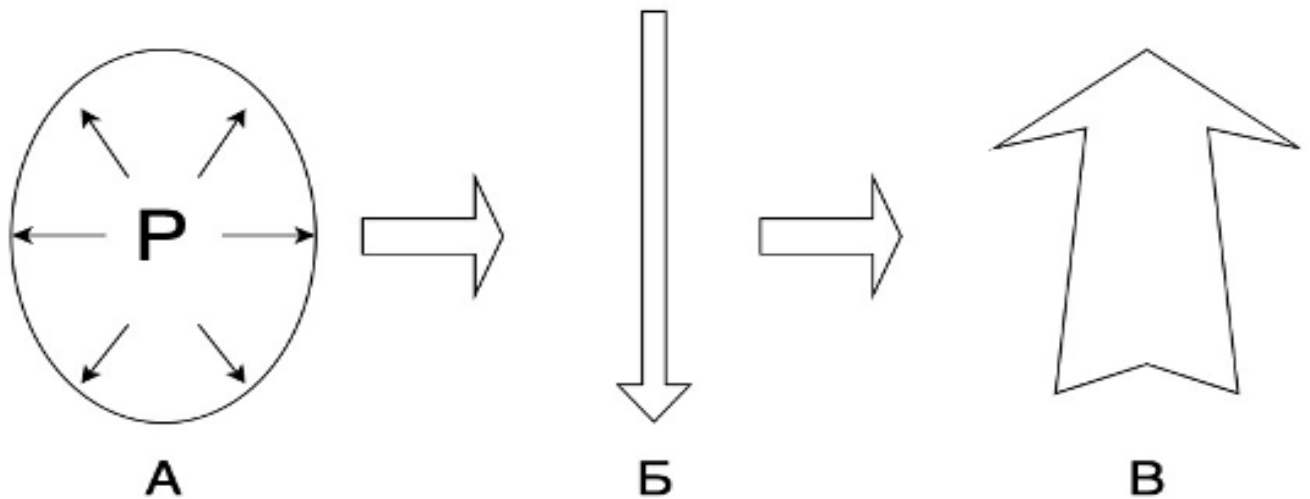
Как видно, в характерных для зимы условиях температуры, влажности и давления атмосферы у северян повышается парасимпатический эффект в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что в основе такой закономерности может лежать распространенный у млекопитающих механизм адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды (Пастухов и др., 2003), сохранившийся в ходе эволюции в организме человека в рудиментарной форме и проявляющийся в сезонной модификации синергизма вегетативной иннервации системы кровообращения.

Циклическое угнетение зимой жизнедеятельности организма, направленное на выживание вида, ярко выражено у некоторых животных. В это время у зимоспящих млекопитающих снижен обмен веществ, замедлено дыхание, ритм сердца, понижена температура тела. В наступлении такого состояния ведущую роль играет температурный фактор окружающей среды (Egorov et al., 2012). По-видимому, у человека, зимой усиление эффекта вагуса в регуляции сердечно-сосудистой системы является своего рода феноменом, характеризующим сложный для жизнедеятельности организма период адаптации. В этом контексте представляют интерес полученные ранее нами сведения, что мобилизация

организма человека в периоды приспособления к новым условиям и физической нагрузке сопровождается усилением влияния вагуса на хронотропную функцию сердца. Обнаруженные в данной работе сезонные различия ЭКГ у элитных спортсменов-лыжников, так и в исследовании у северян, не занимающихся спортом (Варламова и др., 2018), свидетельствуют о том, что на Севере при адаптации человека к холоду затрагивается процесс деполяризации миокарда.

Установленное зимой меньшее содержание в сыворотке крови NT-proBNP, по-видимому, тесно связано с сезонным изменением синергизма вегетативной регуляции системы кровообращения (Johns et al., 2008; Козлов и др., 2009; Добродеева и др., 2016). При этом, судя по увеличению скорости кардиогемодинамики, полости левого желудочка, времени кровотока в легочной артерии можно предположить не только об увеличении венозного возврата к сердцу спортсмена, но и о повышении объема циркулирующей крови, обусловленным относительно малым содержанием в крови натрийуретических пептидов (Козлов и др., 2009, Архипова и др., 2012).

Вероятно, зимой у лыжников-гонщиков высокой квалификации, в отличие от мужчин, не занимающихся спортом, увеличение в покое кардиогемодинамики может свидетельствовать о большей преднагрузке на миокард, вызванной гиперволемией. Вместе с тем, можно предположить, что пониженный зимой, относительно лета, фоновый уровень NT-proBNP, может оказывать и меньшее препятствие развитию гипертрофии и фиброза миокарда в ответ на гемодинамические нагрузки (Levin et al., 1998; Козлов и др., 2009; Архипова и др., 2012) (Рисунок 9). Вероятно, на Севере, у человека при гемодинамических нагрузках на холоде увеличивается риск образования фиброза и гипертрофии миокарда, которые снижают функциональный резерв сердца и могут приводить к структурным патологическим кардиальным изменениям (Рисунок 10).

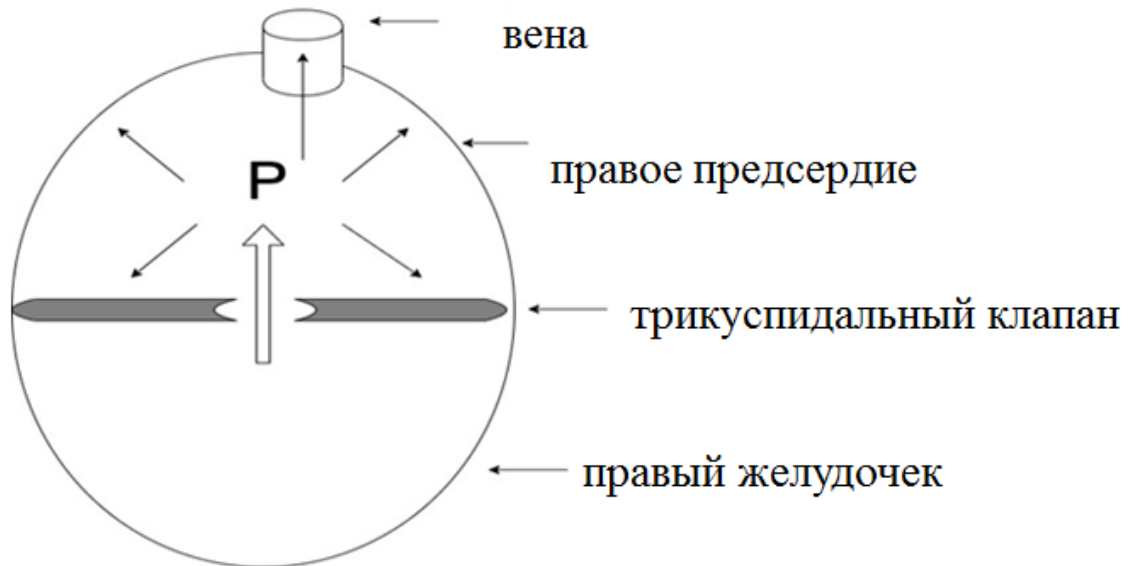


*Примечание:* **А** – повышенное волевическое давление в камерах сердца;  
**Б** - сниженный фоновый уровень NT-proBNP;  
**В** – увеличенный риск образования фиброза и гипертрофии миокарда.

Рисунок 10 - Возникновение риска патологических изменений в миокарде у человека в условиях гемодинамических нагрузок на холоде.

Предполагается, что при физических нагрузках может увеличиваться регургитация на интактном трикуспидальном клапане, что, в свою очередь, может транзиторно повышать волевическое давление в правом предсердии и затрагивать механизмы ауторегуляции сердца во время спортивных состязаний и тренировок (Рисунок 11).

Кроме того, зимой в условиях повышенного давления в малом круге кровообращения (Пастухов и др., 2003) физиологическая регургитация на трикуспидальном клапане (Рисунок 11), по-видимому, будет способствовать большему увеличению волевической нагрузки в правом предсердии и затрагивать механизмы ауторегуляции сердца. При этом вызванный физической нагрузкой увеличенный реверсивный кровоток будет оказывать большее влияние на пейсмекерное кольцо и механизмы ауторегуляции сердца, вследствие чего будет повышаться риск возникновения патологии сердца.



*Примечание:* P – волеическое давление в полости сердца

Рисунок 11 - Увеличение регургитации на трикуспидальном клапане при гемодинамической нагрузке и повышение давления в правом предсердии

Предполагается, что реверсивный кровоток на интактном трикуспидальном клапане может рассматриваться как фактор, усиливающий волеическое давление в правом предсердии не только в условиях повышенных нагрузок на организм у человека на Севере, но и при инволюционных и донозологических состояниях респираторной системы.

По-видимому, на Европейском Севере в холодное время года подготовка спортсменов-лыжников к соревнованиям сопровождается повышенными требованиями к организму, большим функциональным напряжением сердечно-сосудистой системы и меньшим кардиопротекторным эффектом натрийуретических пептидов.

Таким образом, установлено, что для сердечно-сосудистой системы высококвалифицированных лыжников-гонщиков в периоды сезонной подготовки к соревнованиям характерны устойчивые приспособительные структурно-функциональные изменения. При адаптации к холоду повышается влияние вагуса на тонус резистивных сосудов, увеличивается кардиогемодинамика и снижается базальная секреторная функция миокарда в ответ на гемодинамические нагрузки.



Как показали результаты проведенных нами исследований, в холодный период года повышенные нагрузки на организм сопровождаются модификацией кардиогемодинамики, секреторной функции миокарда, вегетативной регуляции сердца и сосудов. Однако, такого рода данные отсутствуют в годовом цикле спортсменов-лыжников. При этом нет такого рода сведений у спортсменов на Севере сразу после выполнения интенсивных тренировок, когда показатели функционирования сердечно-сосудистой системы не вернулись к фоновым значениям.

Учитывая функциональное значение феномена регургитации на интактном трикуспидальном клапане во время гемодинамической нагрузки, перспективным видится проведение дальнейших исследований кардиогемодинамики во время физической нагрузки с использованием специального велотренажера. Когда спортсмен выполняет нагрузку лежа на спине, а оператор при этом проводит эхокардиографическое исследование. Такой метод, с одной стороны, позволяет стандартизировать физическую нагрузку для спортсмена, а с другой даст возможность оператору провести визуализацию структур и гемодинамику сердца в различные сезоны года.

Для дальнейшего исследования феномена сниженной барьерной функции интактного трикуспидального клапана необходимо провести ряд исследований внутрисердечной гемодинамики правого сердца в онтогенезе организма человека. Наибольший интерес представляют возрастные периоды молодых мужчин (до полового и во время полового созревания), когда происходят значительные изменения в сердце. Кроме того, для изучения физиологии сердца человека интерес представляют исследования реверсивного кровотока на интактном трикуспидальном клапане у женщин, как в период полового созревания, так и в период беременности, когда гемодинамическая нагрузка на сердце возрастает.

Учитывая актуальность проблемы старения населения, исследование феномена регургитации на интактном трикуспидальном клапане у пожилых лиц представляется крайне важным. Поскольку дегенеративные изменения структур сердца увеличивают риск возникновения дисфункции клапанного аппарата и

нарушений внутрисердечной гемодинамики, то предполагается, что в холодный период года изменения во внутрисердечной гемодинамике будут особенно отчетливы, а такого рода изменения могут повышать риск фатальных осложнений болезней сердечно-сосудистой системы пожилых людей.

### **4.3 Особенности функционирования правых отделов сердца у лыжников-гонщиков при тренировках на холоде**

С использованием метода доплерографии еще не полностью исследована гемодинамика правого сердца у спортсменов-лыжников. Эхокардиографическое исследование функции правого желудочка является непростой задачей из-за его сложной формы, расположения и тонкой стенки миокарда (Harmon et al. 2014). Насколько нам известно, до настоящего времени опубликованных исследований сезонных изменений размеров и функций правого сердца у спортсменов-лыжников нет. Эхокардиографическая оценка правого желудочка направлена на дифференциацию физиологической адаптации от патологических изменений, связанных с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (Harmon et al. 2014; Persch and Steinacker 2020). В этой связи было важно изучить не только функциональные, но и морфологические параметры правого сердца у высококвалифицированных лыжников-гонщиков летом и зимой на Европейском Севере. Известно, что функция правого желудочка заключается в создании давления для кровотока против сил сопротивления легочной сосудистой сети. У спортсменов морфологические, функциональные и электрофизиологические изменения происходят для удовлетворения повышенной потребности организма в насыщения кислородом крови во время занятий спортом. Эти физиологические изменения являются адаптивными и необходимы для того, чтобы справиться с повышенной гемодинамической нагрузкой во время упражнений высокой интенсивности (Maron and Pelliccia 2006; Teske et al. 2009; Popple et al. 2018;

Persch and Steinacker 2020). Если ремоделирование левого желудочка в результате длительных и интенсивных тренировок, чаще всего, связано с отличными спортивными результатами для атлета (Pelliccia et al., 2010), то на функцию правого желудочка в большей степени влияют регулярные динамические упражнения на выносливость (Douglas et al. 1990; Trivax et al. 2010). Есть предположение, что такие изменения могут представлять собой субстрат для проаритмического ремоделирования правого желудочка у некоторых высококвалифицированных спортсменов (La Gerche et al. 2012; Persch and Steinacker 2020).

Результаты настоящего исследования показали, что у лыжников высокого уровня внутрисердечная гемодинамика правого желудочка увеличивалась в холодное зимнее время. Размеры правого предсердия и желудочка не показали значительных сезонных колебаний. В таблице 12 представлены морфологические и функциональные данные правого сердца для высококлассных лыжников-гонщиков в сравнении с опубликованными данными для людей, не занимающихся спортом. Средние значения размеров правого сердца у лыжников были в пределах нормы (Rudski et al. 2010; Wilkenshoff and Kruck 2017). Достоверных отличий между размерами правого предсердия и желудочка в диастоле зимой и летом не выявлено ( $P > 0,05$ ). Морфометрические измерения не выявили разницы между толщиной свободной стенки ПЖ в диастоле летом и зимой ( $P > 0,05$ ). Кроме того, не было значительных межсезонных различий в диаметре корня легочной артерии ( $P > 0,05$ ). Как было уже отмечено, зимой, в период тренировок лыжников на холоде замечены изменения скорости наполнения раннего и позднего диастолического кровенаполнения правого желудочка. В декабре пиковая скорость раннего (E) и позднего (A) наполнения ПЖ была больше, чем в июле:  $65 \pm 7$  против  $56 \pm 6$  см / с и  $40 \pm 6$  против  $34 \pm 3$  см/с соответственно ( $P < 0,05$ ). Соотношение E/A показывает, что диастолическая функция правого желудочка не была нарушена (таблица 3). Данные E/A не были значимыми между контрастными сезонами, и свидетельствовали об отсутствии сезонных отличий диастолической функции правого желудочка. Установлено, что

Таблица 12 - Структурные и функциональные параметры правых отделов сердца у лыжников-гонщиков высокой квалификации ( $M \pm SD$ ,  $n=16$ ) и мужчин, не занимающихся спортом (по данным литературы)

Параметры	Лыжники-гонщики		Не занимающиеся спортом	
	Лето (июль)	Зима (декабрь)	Верхние контрольные значения	
			ASE (Rudski et al. 2010)	Wilkenshoff and Kruck, 201)
д.ПпПрПр(мм)	38.4±1.9	37.8 ± 2.2	44	
д.ПрПрПр(мм)	41.4±1.7	41.5±2.5	53	
д.ПрЖ(мм)	22.2±3.8	22.5±3.0	42	
ТПрЖ (мм)	4.8±0.3	4.8±0.3	5	5.0
д.Лег (мм)	20.7±1.6	21.7±1.9		15-25
VЕтр (см/с)	56±6	65±7*	73	51±7
VАтр (см/с)	34±3	40±6*	58	27±8
VЕтр : AVтр	1.67±0.18	1.66±0.22	<0.8 n >2.1	2.0±0.5
Тр.рег (м/с)	2.14±0.22	2.08±0.36	2.8	
Град.Тр.рег (мм.рт.ст.)	18.39±3.71	17.49±4.37		
Vлег (см/с)	81±9	81±14		44-78
Тлег (мс)	344.9±26.7	370.8±26.6*		280-380
Рлег (мм.рт.ст.)	23.3±3.7	22.5±4.4	35	15-30

*Примечание:* - ASE - Американское общество эхокардиографии; \* - значимость различий между летними и зимними измерениями при  $p < 0,05$ .

время выброса кровотока в корень легочной артерии зимой было больше, чем летом:  $371 \pm 27$  и  $345 \pm 27$  мс соответственно ( $P < 0,05$ ). В этом исследовании не было межсезонных различий в скорости кровотока в корне легочной артерии ( $P > 0,05$ ) и трикуспидальной регургитации.

Насколько нам известно, это первое исследование такого типа для оценки адаптации правого сердца к зиме у элитных лыжников-гонщиков. Основные результаты этого исследования заключаются в следующем: (1) было обнаружено, что зимой скорости наполнения раннего и позднего диастолического притока предсердий и время выброса кровотока в корне легочной артерии значительно

больше, чем летом у исследованных спортсменов; (2) размеры правых отделов сердца не показали значительных сезонных колебаний; (3) мы наблюдали физиологическую регургитацию в трехстворчатом клапане у лыжников высокого уровня, как зимой, так и летом, которая мало отличалась по сезонам.

Наши данные подтверждают влияние сезонных погодных условий в зимнее время года на функционирование правого сердца человека. Согласно физиологическим исследованиям, зимой на Севере в процессе адаптации к холоду изменяется деятельность кардиореспираторной системы человека; в частности, адаптивные изменения происходят в правом отделе сердца (Евдокимов и др., 2007). Согласно данным (Милованов, 1981) при адаптации человека к холоду в малом круге кровообращения происходят волевические изменения. Мы предполагаем, что повышение внутрисердечного кровотока зимой может быть связано с усилением венозного возврата к сердцу, что дополнительно увеличивает преднагрузку на миокард правого желудочка. Вместе с тем, волевическое изменение малого круга кровообращения, возможно, оказывает модулирующее влияние на время выброса кровотока из правых отделов сердца.

Таким образом, наши эхокардиографические данные подтверждают мнение о существовании сезонных колебаний в работе сердца, и этот факт указывает на чувствительность человеческого тела к метеорологическим факторам (Kose et al., 2002; Watanabe et al., 2006; Takigawa et al. 2008). Кроме того, наше исследование показало, что сезонные адаптивные изменения в сердечно-сосудистой системе наблюдаются и у высококлассных спортсменов в период гемодинамических нагрузок на сердце во время тренировок на холоде.

#### 4.4 Кардиогемодинамика у человека в прон-позиции

Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в исследовательскую работу и к требованию ЭХОКГ исследований у человека, и, в частности, оценке кардиогемодинамики в правом сердце.

С целью улучшения вентиляции легких человека при тяжелой и средней тяжести формы вирусной пневмоний требуют перевода пациента в прон-позицию. Положение лежа на животе является эффективным для быстрого улучшения оксигенации крови у бодрствующих пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Установлено, что положение на животе у интубированных пациентов снижает смертность при умеренном и тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) (Corro et al., 2020), улучшает оксигенацию крови и уменьшает дисфункцию правого желудочка. Снимая нагрузку с правого желудочка, прон-позиция способствует улучшению сердечной деятельности (Jaglan et al., 2021). У пациентов с резервом преднагрузки прон-позиция увеличивает сердечный индекс, что подчеркивает важную роль преднагрузки в гемодинамических эффектах положения лежа на животе (Jozwiak et al., 2013).

Существует множество доказательств в пользу прон-позиции при тяжелой гипоксической дыхательной недостаточности и остром респираторном дистресс-синдроме. Для определения функциональных изменений сердца этим пациентам требуется мониторинг эхокардиографических параметров. Вместе с тем, прон-позиция создает определенные трудности в сканировании сердца из парастеральной позиции. Предложенные различными авторами методики ЭХОКГ исследований у пациентов, находящихся в прон-позиции, проводятся из право-латерального и лево-латерального апикального доступа (Ugalde et al., 2018; Padua et al., 2020). Измеряемые параметры для двумерных расчетов фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) могут быть ошибочными, и не позволяют в достаточной степени правильно интерпретировать полученные результаты, так как в положении лежа на животе изменяется нормальная

конфигурация ЛЖ, что может приводить к функциональным нарушениям деятельности сердца. В положении лежа на животе практически невозможно использовать М-режим для расчета ФВ ЛЖ, так как отсутствует оптимальный доступ для проведения исследования из парастернальной позиции. Кроме того, получаемые данные для расчета ФВ ЛЖ в М-режиме дают, к сожалению, лишь информацию о сократимости базального отдела ЛЖ (Alekhin, Sidorenko, 2007). С помощью одного пусть даже такого информативного показателя, как ФВ ЛЖ, невозможно адекватно охарактеризовать состояние внутрисердечной гемодинамики. ФВ ЛЖ – показатель изменчивый и существенно зависит от величины преднагрузки и постнагрузки, поэтому не может быть определяющим в оценке состояния сердца, особенно у пациентов, находящихся в прон-позиции. Так же необходимо понимать, что регистрируемые параметры при проведении ЭХОКГ в положении лежа на животе аппроксимируются на нормативные показатели, полученные у здоровых людей из стандартных позиций в положении лежа на спине или левом боку.

Имеющиеся в литературе данные получены в основном посредством трансторакальной (Jozwiak et al., 2013; Santos-Martínez et al., 2020) и чреспищеводной эхокардиографии (Mekontso et al., 2011) в положении лежа на животе у пациентов с острым респираторным дистресс- синдромом (ОРДС) при заболевании COVID-19. Вместе с тем, в литературе нет достаточных сведений по изучению деятельности сердца методами ЭХОКГ у здоровых людей в положении лежа на животе, когда изменяется гемодинамическая нагрузка.

Поскольку положение лежа на животе является безопасным способом улучшения альвеолярной вентиляции при умеренном и тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме и значительно снижает летальность пациентов с COVID-19, нами проведена оценка его влияния на внутрисердечные гемодинамические параметры у здоровых мужчин-добровольцев. Это позволит яснее представлять механизмы функционирования сердца у человека, находящегося в прон-позиции. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для создания нормативной базы физиологических параметров

внутрисердечной гемодинамики в положении лежа на животе, которые можно будет в дальнейшем использовать при оценке функционального состояния сердца у пациентов.

Таким образом, методом ЭХОКГ изучалась внутрисердечная гемодинамика в положении лежа на животе у здоровых мужчин в период профилактического осмотра. Известно, что перемещение масс крови, вызванные переменной положения тела, обусловлены в частности величиной венозного возврата к сердцу и степенью гемодинамического сопротивления (Иржак и др., 2015).

В положении на животе изменяющаяся нагрузка влияет на внутрисердечную гемодинамику, вызывая отклонения параметров от нормы. В прон-позиции прилежащие легкие в переднем отделе гиповентилированы, в заднем отделе относительно более пневматизированы. Так как передний отдел грудной клетки подвижнее заднего, то при положении на животе переднезадний размер грудной клетки уменьшается относительно того же уровня, измеряемого в положении на спине. Само сердце смещается кпереди, и в большей степени влево, изменяя конфигурацию относительно исходного положения и, как бы распластываясь, принимает шаровидную форму. Это, возможно, происходит за счет нависания левого желудочка над правым и смещения передней и боковой стенок левого желудочка вперед. Верхушка сердца, которая и так ограничена в движении, так же отклоняется в сторону передней грудной стенки, при этом контуры ее сглаживаются.

Из-за сложного анатомического строения ПЖ и его изменившегося расположения визуальная оценка сократимости свободной стенки ПЖ затруднена. Изменение пространственного расположения структур сердца в грудной клетке приводит к тому, что основная механическая нагрузка приходится на базальные отделы ЛЖ и межжелудочковой перегородки. Возможно, при данной изменившейся конфигурации сердца физиологические пути притока и оттока крови в ПЖ и ЛЖ нарушаются, что вызывает изменения скоростей внутрисердечных потоков крови, поэтому в оценке деятельности ПЖ мы использовали опосредованные показатели скоростных характеристик потоков крови.



Исходно у исследуемых в положении лежа на спине было выявлено нормально высокое АД.  $131,64 \pm 10,48$  мм рт. ст. В течение нахождения в прон-позиции у исследуемой группы здоровых людей параметры систолического АД существенно не отличались от исходного положения и составили  $130,93 \pm 10,5$  мм рт. ст. Выявлено незначительное повышение диастолического АД с  $79,14 \pm 7,97$  мм рт. ст. до  $81,00 \pm 8,45$  мм рт. ст. Последнее значение, возможно, обусловлено увеличением сердечного выброса в условиях повышения преднагрузки. Также не исключается повышение диастолического АД, как результат на острый миокардиальный стресс в ответ на объемную перегрузку и повышение внутрижелудочкового давления в ЛЖ в условиях функциональной диастолической дисфункции (Sanioylenko et al., 2010) при изменившейся пространственной конфигурации сердца.

Частота сердечных сокращений у исследуемых увеличивалась с  $69,57 \pm 9,35$  уд/мин в положении лежа на спине до  $74,71 \pm 10,41$  уд/мин - в прон-позиции, что, по-видимому, обусловлено срочными регуляторными реакциями организма на изменение положения тела, за счет усиления влияния симпатической нервной системы в гетерометрической регуляции сердца в ответ на повышенный венозный возврат крови к сердцу (Иржак и др., 2015).

Нами установлено, что скорость систолического потока выбрасываемой крови в аорту левым желудочком через аортальный клапан ( $V_{ao}$ ) значительно уменьшилась с  $0,88 \pm 0,11$  м/сек в положении лежа на спине до  $0,76 \pm 0,08$  м/сек в положении прон-позиции ( $p < 0,001$ ). Снижение скорости потока через аортальный клапан, по-видимому, обусловлено с одной стороны депонированием определенного количества крови в сосудах легких, а с другой стороны снижением насосной функции левого желудочка в условиях измененной пространственной физиологической конфигурации структур сердца.

В это время скорость систолического потока выбрасываемой крови из правого желудочка в легочную артерию ( $V_{лег.арт}$ ) достоверно увеличилась с  $0,71 \pm 0,08$  м/сек до  $0,75 \pm 0,10$  м/сек ( $p < 0,001$ ), что характеризует имеющий место увеличенный венозный возврат крови к сердцу в положении тела в прон-позиции,

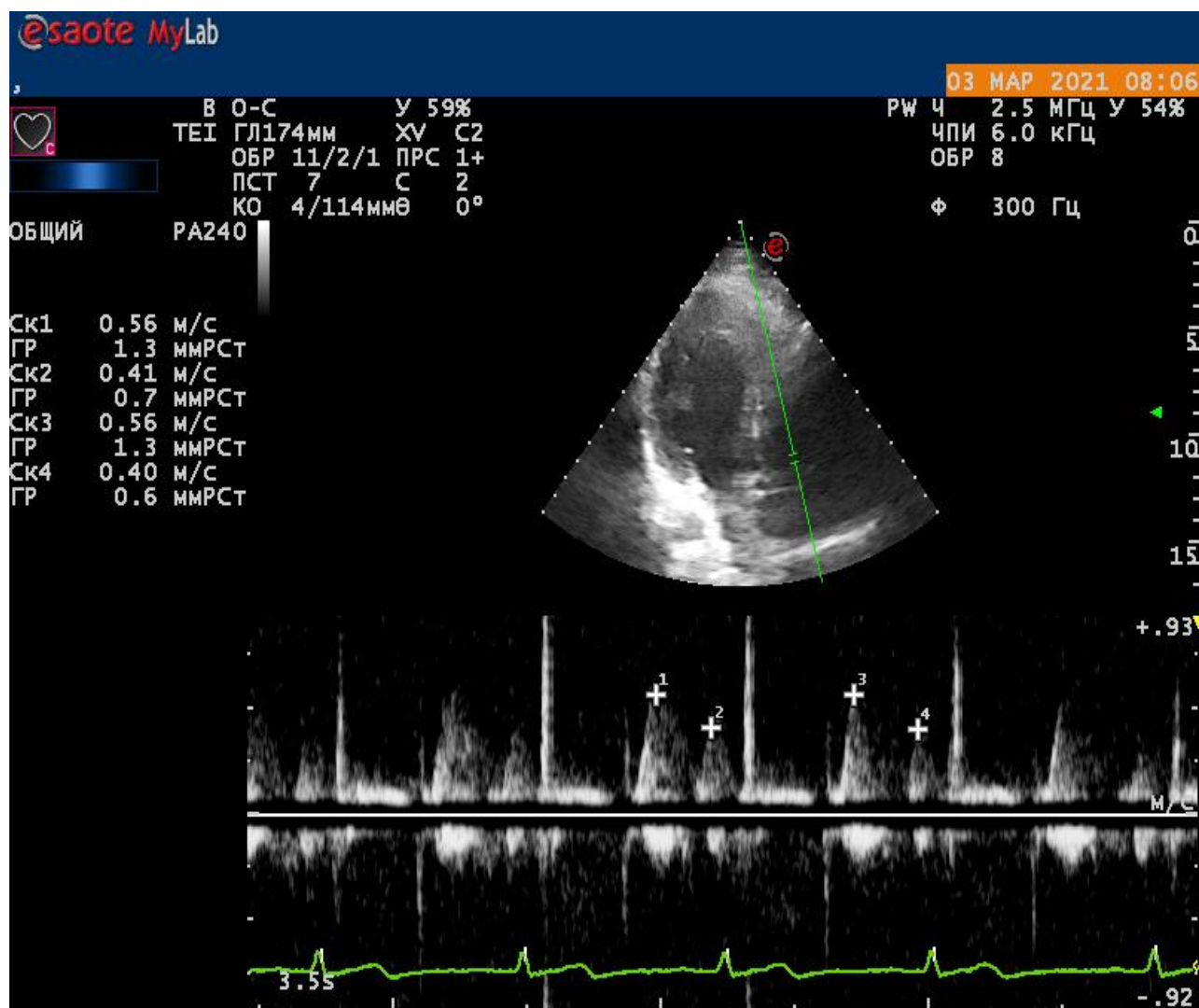
несмотря на плотное прилегание правого желудочка к передней грудной стенке и давление сверху на него массы левого желудочка.

В этом случае для сохранения оптимальной сократительной функции правого желудочка немаловажную роль играет перегородка сердца, которая расположена в прон-позиции сверху над правым желудочком и, по-видимому, активно участвует в изгнании крови из правого желудочка в легочную артерию. При этом сосуды малого круга кровообращения, вероятно, демпфируют часть потока крови, снижая тем самым приток крови к левым отделам сердца, предотвращая тем самым чрезмерную нагрузку объемом на левый желудочек сердца.

Скорость кровотока через трикуспидальный клапан в период раннего диастолического наполнения правого желудочка ( $V_{\text{Етр.кл.}}$ ) возросла с  $0,35 \pm 0,05$  м/сек до  $0,54 \pm 0,05$  м/сек ( $p < 0,001$ ). Скорость систолического потока крови в предсердную систолу через трикуспидальное отверстие ( $V_{\text{тр.А}}$ ) так же увеличилась с  $0,35 \pm 0,05$  м/сек до  $0,39 \pm 0,05$  м/сек (Рис. 12, 13).

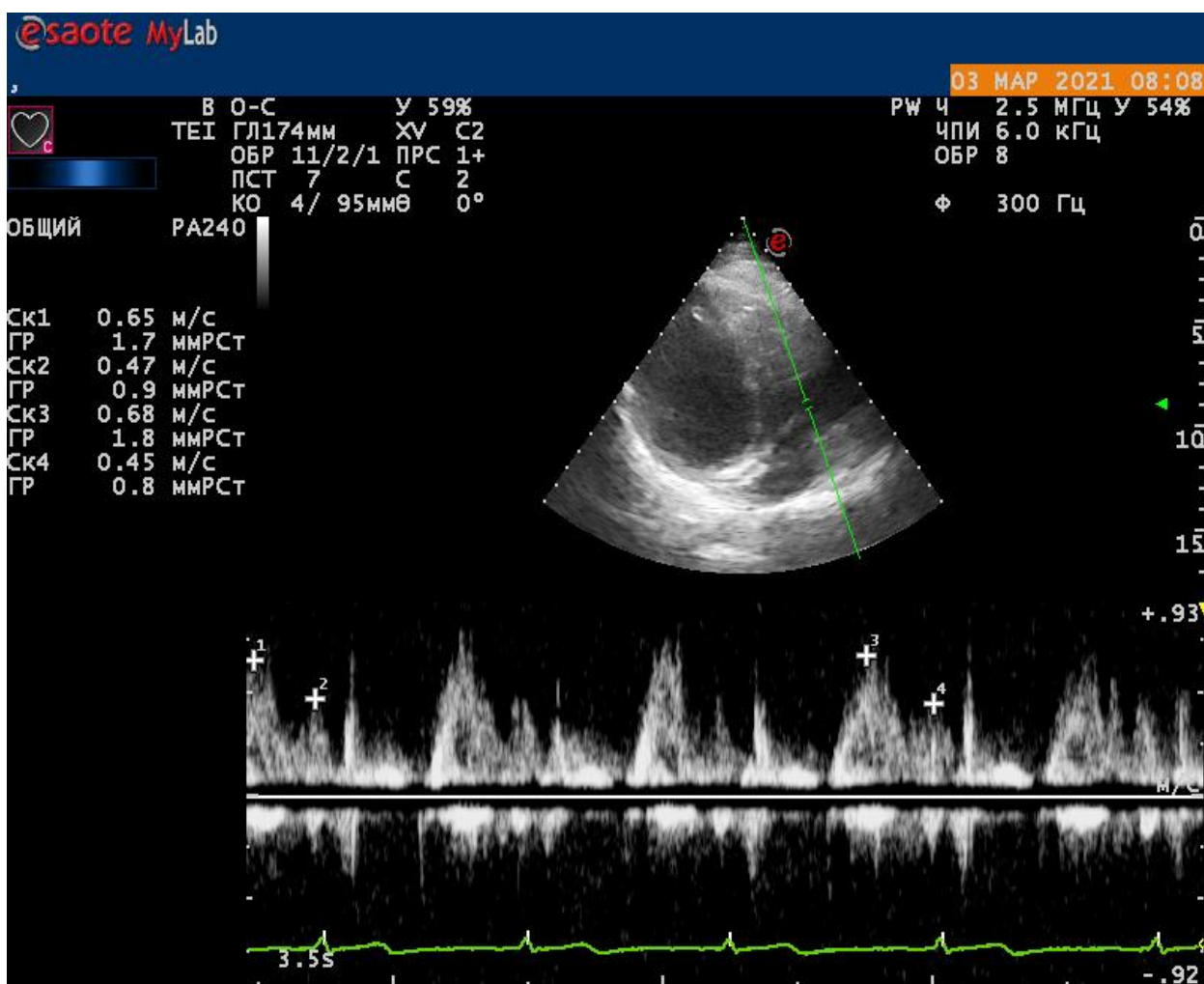
В это же время, скорость трикуспидальной регургитации достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшилась с  $1,86 \pm 0,25$  м/сек до  $1,73 \text{ м/сек} \pm 0,05 \text{ м/сек}$ , что привело к снижению градиента давления на трикуспидальном клапане ( $P_{\text{тр.рег}}$ ) с  $14,15 \pm 3,67$  мм.рт.ст. до  $12,12 \pm 2,87$  мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в начальный период нахождения тела в прон-позиции пространственное изменение расположения сердца и его структур влияет на скорости потоков внутрисердечного кровотока, которые играют важную роль в механизмах синергической адаптации внутрисердечной и системной гемодинамики к изменившимся условиям функционирования. Возможно, что положение лежа на животе может способствовать снижению сократительной функции левого желудочка в условиях увеличения скоростных потоков крови в правых отделах сердца. Интерпретация полученных результатов требует дальнейшего изучения для определения нормативных параметров внутрисердечной и системной гемодинамики при положении тела в прон-позиции.



*Примечание:* Выше изолинии на эхограмме представлен транстрикуспидальный кровоток. Пик Е - раннего и пик А позднего диастолического кровенаполнения правого желудочка.

Рисунок 12. - Двумерный и режим импульсно-волнового доплеровского исследования транстрикуспидального кровотока в положение на спине.



*Примечание:* Выше изолинии на эхограмме представлен транстрикуспидальный кровоток. Пик Е - раннего и пик А позднего диастолического кровенаполнения правого желудочка.

Рисунок 13. - Двумерный и режим импульсно-волнового доплеровского исследования транстрикуспидального кровотока в прон-позиции.

Несмотря на трудности при исследовании функции правого сердца методом эхокардиографии, необходимо продолжить изучение структур и кардиогемодинамики и при изменениях гемоциркуляции в организме у человека.

Как было замечено в наших исследованиях, зимой модифицируется гемодинамика в корне легочной артерии, скорость кровотока в камерах правого сердца. Очевидно, что в холодный период года изменение волемиической нагрузки в малом круге кровообращения (Милованов, 1981) и проявление генерализации

вазоконстрикторного эффекта (Пастухов и др., 2003) при воздействии на организм холода могут затрагивать малый и большой круг кровообращения.

В этой связи перспективным представляется исследование правого сердца у человека с патологией бронхолегочной системы в холодный и комфортный по температуре сезоны года на Севере.

Для решения задач по изучению особенностей сократимости миокарда правого желудочка в контрастные сезоны года можно расширить исследование за счет метода цветового двумерного тканевого доплеровского режима и тканевой недоплеровской эхокардиографии. Эти методы позволяют визуализировать движение участков миокарда, оценивать их кинез, а также после записи на носители сравнивать полученные результаты по сезонам.

Все вышеперечисленные методы исследования являются перспективными при дальнейшем изучении деятельности правого сердца у человека на Севере в годовом цикле и будут важны для оценки адаптации малого круга кровообращения к холодному и теплому периоду года.

К перспективному направлению следует отнести и изучение кардиогемодинамики правого сердца в годовом цикле у человека, проживающего не только в условиях крайнего Севера и приравненного к нему местностям, но и жителей, проживающих в относительно комфортных климатических условиях средней полосы и юга России, где природные метеорологические факторы имеют свои специфические особенности, а сезонное понижение температуры зимой менее выражено. Все это позволит расширить представление о влиянии внешней среды на сердечно-сосудистую систему у человека в различных климатических условиях и роли холодного фактора в модификации центрального звена кровообращения. Кроме того, такие данные могут лечь в основу полного представления картины возникновения донозологических состояний правого сердца у человека на Севере, при которых могут быть скрытые проявления нарушения ритма и патологии сердца.

## ГЛАВА 5 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА У ЧЕЛОВЕКА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СЕЗОННЫХ УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

### 5.1 Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у человека с артериальной гипертонией в контрастные по температуре периоды года

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что длительное проживание в условиях холодного климата повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии (Гапон и др., 2009; Хаснулин и др., 2009; 2012). Это обусловливается множеством факторов, среди которых существенная роль отводится гиперактивности симпатoadреналовой системы (Маслов и др., 2013), результатом чего является хронический спазм периферических сосудов, развитие артериальной гипертонии, вызывающей в последующем гипертрофию миокарда, нарушение структуры интерстециального матрикса, активация фетальных генных программ, нарушения круговорота  $Ca^{++}$  в кардиомиоцитах (Sihm et al., 1995; Un et al., 2003). Немаловажная роль в развитии холодовой гипертензии и гипертрофии сердца принадлежит тиреоидным гормонам (Маслов и др., 2013), выработка которых усиливается в условиях адаптации к холоду, вызывая тахикардию, аритмию, увеличение производительности сердца и систолического артериального давления крови (Семененя, 2004). Известно также, что тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды повышают экспрессию бета-адренорецепторов различных органов (Black et al., 2009; Pappas et al., 2009). При этом, существуют экспериментальные данные (Маслов и др., 2013), свидетельствующие о повышении плотности  $\beta_3$  и уменьшении количества  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторов на сарколемме кардиомиоцитов при холодовой адаптации, а также об участии  $\alpha$ -адренорецепторов в механизмах развития холодовой гипертензии. Имеются сведения (Кривошеков и др., 2009), что пониженная производительность сердца у

коренных жителей Крайнего Севера является признаком развития высоких значений артериального давления, а в основе ремоделирования миокарда, при выраженных гипертонических состояниях лежит увеличение толщины межжелудочковой перегородки с формированием концентрического типа гипертрофии. Характерно, что даже у относительно здоровых людей зимой на Севере России изменяются биоэлектрические процессы сердца в ответ на разные функциональные нагрузки (Бочаров и др., 2005; Мануйлов, 2014). Предполагается, что замедление предсердно-желудочкового проведения возбуждения является одним из звеньев неспецифических механизмов адаптации к разнонаправленным сдвигам системной гемодинамики в условиях длительного влияния холодого фактора на организм человека, провоцируя со временем развитие блокады разной степени и патологии сердца.

В последние десятилетия в литературе широко дискутируется вопрос о выборе стратегии терапии больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью, где обязательной составляющей медикаментозного лечения являются селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы второго и третьего поколения (Luomanmaki et al., 1992; Белоусов и др., 1993; Rosenthal et al., 1996; Смоленская и др., 2002; Преображенский и др., 2009; Леонова, 2012), а также другие препараты, усиливающие их эффект (Гимаев, 2015). Детально описаны показания и противопоказания к применению бета-адреноблокаторов (Терещенко и др., 2003; Преображенский и др., 2009;). Современные исследования (Рудык, 2009) указывают на существование среди лиц с хронической сердечной недостаточностью высокой степени распространенности отдельных видов полиморфизма генов бета-адренорецепторов, что делает возможным повышение эффективности схем лечения с учетом индивидуального фармакогенетического профиля пациента. Вместе с этим, учитывая изменения чувствительности разных сенсорных систем (Бочаров и др., 1992; Маслов и др., 2013; Бочаров, 2013) и вегетативных от-правлений организма человека при адаптации к холоду (Бочаров, 2015), немаловажной научно-практической проблемой остается изучение возможной изменчивости функциональных свойств препаратов, обладающих

антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим действием у лиц с артериальной гипертонией и ремоделированным сердцем в контрастные по температуре сезоны года на Севере России. В связи с этим, изучены особенности структурно-функционального ответа миокарда и системной гемодинамики на однократный прием кардиоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора у лиц с артериальной гипертонией в условиях природной адаптации к холоду на Европейском Севере России.

С целью выявления структурно-функциональных особенностей сердца и гемодинамики у лиц с АГ проведен их сравнительный анализ с имеющимися в литературе данными. Установлено (Таблица 13), что летом в состоянии

Таблица 13 - Структурно-функциональные параметры сердца и системной гемодинамики мужчин с артериальной гипертензией (n=17) в покое в контрастные сезоны года ( $\bar{x} \pm m$ )

Параметры	Лето	Зима	$\Delta$	P
КДРЛЖ, мм	53,3±0,98	53,9±1,25	0,54±0,557	0,326
КСРЛЖ, мм	34,3±0,83	34,6±0,76	0,31±0,497	0,521
ТМЖПд, мм	13,4±0,43	13,3±0,43	-0,06±0,071	0,366
ТМЖПс, мм	17,9±0,68	18,3±0,68	0,44±0,472	0,11
ТЗСЛЖд, мм	11,7±0,33	11,7±0,37	0,006±0,07	0,934
ТЗСЛЖс, мм	17,2±0,70	17,6±0,70	0,37±0,183	0,05
дЛп мм	43,4±0,70	43,3±0,83	-0,07±0,195	0,714
$V_{EM}, \text{см} \cdot \text{с}^{-1}$	73,8±4,01	70,2±3,63	-3,59±5,13	0,481
$V_{AM}, \text{см} \cdot \text{с}^{-1}$	60,7±2,75	51,8±3,17	-8,9±2,90	0,0051
Аод, мм	35,5±0,85	35,2±0,83	-0,24±0,184	0,208
$V_{Ao}, \text{см} \cdot \text{с}^{-1}$	104,3±3,25	93,6±3,72	-10,7±2,032	0,00005
ФВ, %	64,5±0,98	64,6±1,01	0,12±0,888	0,886
УО, мл	88,3±4,07	93,4±5,4	5,09±3,269	0,127
ОТЗСЛЖд, усл. ед.	0,44±0,01	0,43±0,01	-0,0028±0,01	0,582
ФУ ЛЖ, %	35,7±0,86	35,6±0,75	-0,067±0,78	0,930
$V_{EM}/V_{AM}, \text{ усл. ед.}$	1,28±0,11	1,43±0,10	0,158±0,13	0,212
ЧСС, $\text{уд} \cdot \text{мин}^{-1}$	72,0±3,72	64,7±2,13	-7,23±3,37	0,042
МОК, $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1}$	6380,5±504,7	5938,6±260,1	-441,9±354,0	0,216
САД, мм рт ст	152,4±4,87	153,2±3,93	0,82±3,025	0,782
ДАД, мм рт ст	94,3±3,85	99,9±3,80	5,58±2,74	0,0517



относительного покоя в среднем по группе величины КДРЛЖ, КСРЛЖ, ТМЖПс, ТЗСЛЖс, ФУ ЛЖ, VEm, VAm, E/A, AoД, VAo, ФВ, УО, ЧСС и ОПСС находились в пределах возрастной физиологической нормы, а такие параметры, как ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ОТЗСЛЖд, дЛп, САД и ДАД - были больше нормы (Райдинг, 2010; Roberto et al., 2012).

Таким образом, судя по относительно высоким величинам диастолического размера толщины межжелудочковой перегородки (от 11,2 до 17,2 мм у отдельных индивидуумов), задней стенки ЛЖ (10,2-15,2 мм) и ее относительной величины (у 13 обследованных больше 0.42 усл. ед.), можно констатировать, что в 77.0% случаев у лиц с АГ присутствует (от легкой до умеренной степени) концентрический тип гипертрофии левого желудочка, у остальных - эксцентрический (Райдинг, 2010). При этом, в 89.0% случаев, отмечается гипертрофия левого предсердия (от легкой до умеренной степени), на что указывают его индивидуальные переднезадние размеры (от 40.6 до 49.3 мм), превышающие норму (30-40 мм). Как показали исследования, диастолическая и систолическая функции сердца заметно не отличаются от возрастных норм.

Установлено, что в зимний период года, относительно летнего периода, состояние физиологического покоя характеризуется достоверным уменьшением VAm, VAo, ЧСС и увеличением ТЗСЛЖс (Таблица 13), систолического утолщения МЖП (на  $4.1 \pm 1.96$  абс. %,  $p=0.0461$ ) относительно размера в диастолу и с меньшей вероятностью - ЗСЛЖ (на  $3.46 \pm 1.87$  абс. %,  $p=0.072$ ). Отмечается тенденция к увеличению УО, ДАД, ОПСС (Таблица 13) и к уменьшению МОК (на 6.9%,  $p=0.216$ ). По-видимому, в зимний период года происходит некоторое торможение водителя ритма сердца, что обуславливает замедление скорости позднего кровенаполнения левого желудочка в диастолу, а также скорости трансортального потока крови в корне аорты. При этом увеличение сокращения задней стенки ЛЖ, систолического утолщения межжелудочковой перегородки относительно размеров в диастолу, не обеспечивают существенного прироста фракции выброса и ударного объема сердца. Характерно, что вызванный холодовой адаптацией отрицательный хро-

нотропный эффект сердца приводит у значительной части (65%) обследуемых людей к уменьшению его производительности, о чем свидетельствуют тенденция к уменьшению МОК и достоверное уменьшение его дисперсии (в 3.7 раза,  $p = 0.0115$ ) относительно теплого периода года.

С целью установления сопряженности структурно-функциональных параметров сердца был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в Таблице 14. Как видно, вне зависимости от периода года наибольшее количество статистически значимых связей ( $p = 0.04-0.00006$ ) обнаруживается между структурными (ТМЖП, ТЗСЛЖ, дЛп) и геометрическими (КДРЛЖ и КСРЛЖ) параметрами сердца. Это может свидетельствовать о высокой степени согласованности деятельности разных звеньев сократительного аппарата сердца, как функциональный синцитий (Физиология человека ... 1996; Райдинг, 2010). При этом, в летний период года характерными закономерностями для состояния покоя являются высокие корреляции ( $p = 0.048-0.00000$ ) между структурными и геометрическими параметрами левых отделов сердца в фазы диастолы и систолы, а также доминирование в корреляционной плеяде переднезаднего размера ЛП в диастолу, имеющего самое большое количество достоверных связей (Таблица 14). По-видимому, состояние релаксации стенок левого предсердия, с определенной вероятностью, детерминирует последующий ход событий в одноименном отделе сократительного аппарата желудочка. Характерно, что среди функциональных параметров сердца, скорость трансортального кровотока в корне аорты имеет наибольшее количество связей: прямо зависит от толщины межжелудочковой перегородки в фазы диастолы ( $p = 0.027$ ) и систолы ( $p = 0.027$ ), толщины задней стенки ЛЖ в диастолу ( $p = 0.011$ ), а также от ФВ ( $p = 0.031$ ). В свою очередь, ФВ находится в обратной зависимости от конечного систолического размера ЛЖ ( $p = 0.006$ ) и диаметра корня аорты в систолу ( $p = 0.027$ ). Это может объясняться с физиологической и биомеханической точек зрения.

Таблица 14 - Корреляции структурно-функциональных параметров сердца летом (верхние значения) и зимой (нижние значения) в покое и при действии  $\beta_1$ -адреноблокатора

Покой

КДРЛЖ	1.0											
КСРЛЖ	<b>0.84</b> <b>0.87</b>	1.0										
ТМЖПд	0.44 0.22	0.33 0.20	1.0									
ТМЖПс	0.33 0.19	0.27 0.24	<b>0.92</b> <b>0.90</b>	1.0								
ТЗСЛЖд	<b>0.50</b> 0.31	0.38 0.15	<b>0.73</b> <b>0.71</b>	<b>0.56</b> <b>0.71</b>	1.0							
ТЗСЛЖс	0.39 0.26	0.34 0.20	<b>0.61</b> <b>0.65</b>	<b>0.53</b> <b>0.67</b>	<b>0.49</b> 0.44	1.0						
дЛп	<b>0.65</b> <b>0.55</b>	<b>0.63</b> <b>0.60</b>	<b>0.82</b> <b>0.76</b>	<b>0.77</b> <b>0.70</b>	<b>0.52</b> 0.48	<b>0.70</b> <b>0.77</b>	1.0					
VEм	-0.15 0.17	-0.25 0.04	-0.02 0.12	0.02 -0.04	-0.26 0.19	0.10 0.10	-0.06 0.10	1.0				
VAм	0.24 0.09	0.43 0.00	0.08 0.07	0.22 0.16	0.17 -0.09	0.27 0.15	0.24 -0.05	-0.37 <b>0.59</b>	1.0			
АОд	0.26 0.12	0.46 0.30	0.15 0.08	0.03 -0.01	0.02 0.10	0.14 0.10	0.22 0.25	0.11 0.47	0.33 0.07	1.0		
VAо	0.36 0.09	0.02 0.03	<b>0.53</b> <b>0.58</b>	<b>0.53</b> <b>0.57</b>	<b>0.59</b> 0.32	0.14 0.33	0.27 0.22	0.05 0.45	-0.03 0.11	-0.29 -0.43	1.0	
ФВ	-0.13 0.28	<b>-0.63</b> -0.23	-0.02 0.05	-0.07 0.09	0.05 0.30	-0.14 0.11	-0.29 -0.08	0.16 0.26	-0.43 -0.19	<b>-0.53</b> -0.37	<b>0.52</b> 0.25	1.0

$\beta_1$  - адреноблокатор

КДРЛЖ	1.0											
КСРЛЖ	<b>0.88</b> <b>0.91</b>	1.0										
ТМЖПд	0.30 0.25	0.28 0.16	1.0									
ТМЖПс	0.25 0.24	0.28 0.16	<b>0.91</b> <b>0.94</b>	1.0								
ТЗСЛЖд	0.28 0.45	0.35 0.26	<b>0.76</b> <b>0.67</b>	<b>0.66</b> <b>0.59</b>	1.0							
ТЗСЛЖс	0.31 0.30	0.40 0.21	<b>0.58</b> <b>0.50</b>	<b>0.50</b> 0.37	0.41 0.45	1.0						
дЛп	<b>0.54</b> <b>0.59</b>	<b>0.61</b> <b>0.56</b>	<b>0.73</b> <b>0.78</b>	<b>0.75</b> <b>0.74</b>	<b>0.50</b> <b>0.56</b>	<b>0.75</b> <b>0.69</b>	1.0					
VEм	0.22 0.05	0.11 0.03	0.13 0.24	0.07 0.20	-0.13 0.07	0.05 0.22	-0.05 0.10	1.0				
VAм	0.02 -0.06	0.09 -0.10	<b>0.55</b> -0.06	<b>0.57</b> 0.07	0.36 -0.11	0.35 -0.08	0.46 0.11	-0.06 <b>-0.69</b>	1.0			
АОд	0.11 0.29	0.29 0.36	0.10 0.07	0.11 0.01	-0.01 0.01	0.17 0.21	0.33 0.34	0.16 <b>-0.52</b>	0.52 0.26	1.0		
VAо	0.24 -0.13	0.07 0.27	<b>0.61</b> <b>0.63</b>	0.39 <b>0.65</b>	<b>0.55</b> 0.38	0.11 0.19	0.16 0.28	0.41 0.32	0.31 0.20	-0.11 -0.42	1.0	
ФВ	-0.11 0.25	<b>-0.51</b> -0.18	-0.16 0.24	-0.25 0.21	-0.25 0.41	-0.39 0.25	-0.42 0.09	0.09 0.10	-0.34 0.02	<b>-0.59</b> -0.22	0.15 0.33	1.0

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции

С одной стороны, уменьшение полости желудочка при сокращении его стенок повышает мощность потока, а с другой стороны, уменьшение постнагрузки, связанное с понижением сопротивления в корне аорты, увеличивает объем фракции выброса крови, и наоборот. Как следует из Таблицы 14, в зимний период года уменьшается количество достоверных корреляций. Так, перестает быть значимой связь КДРЛЖ с ТЗСЛЖд ( $p = 0.23$ ), ТЗСЛЖд с ТЗСЛЖс ( $p = 0.076$ ) и дЛп ( $p = 0.052$ ). Ослабляется связь  $V_{Ao}$  с ТЗСЛЖд ( $p = 0.21$ ) и ФВ ( $p = 0.32$ ), а также ФВ с КСРЛЖ ( $p = 0.37$ ) и АоД ( $p = 0.14$ ). При этом усиливается отрицательная связь между  $V_{Em}$  и  $V_{Am}$  ( $p = 0.013$ ). Описанная картина корреляционных связей в условиях зимы относительно лета (Таблица 14), с функциональной точки зрения указывает во-первых, на понижение сопряженности активного расслабления стенок ЛЖ и ЛП с таковым задней стенки ЛЖ. Во-вторых, ослабляется зависимость сокращения задней стенки ЛЖ и скорости трансортального кровотока в корне аорты от расслабления задней стенки ЛЖ. В-третьих, фракция выброса утрачивает высокую зависимость от сокращения стенок ЛЖ и постнагрузки. В-четвертых, повышается отрицательная функциональная связь раннего и позднего диастолического кровенаполнения ЛЖ. Обобщая полученные данные, можно констатировать, что в зимний период года у лиц с АГ, при сохранении относительного постоянства систолической функции ЛЖ (ФВ, УО), его пассивного кровенаполнения ( $V_{Em}$ ), левопредсердная систола удлиняется ( $V_{Am}$ ) и, соответственно, увеличивается индекс Е/А (Таблица 13), что свидетельствует о проявлении диастолической дисфункции ЛЖ (Терещенко и др., 2000). Причем, судя по корреляционной плеяде (Таблица 14), это в значительной степени обуславливается нарушением сопряженности активного расслабления задней стенки ЛЖ с отдельными структурными, геометрическими и функциональными параметрами сердца.

Для изучения характера внутренней структурно-функциональной организации деятельности сердца в покое был проведен факторный анализ (Таблица 15).

Таблица 15 - Факторные структуры компонентов ЭхоКГ в покое и при действии  $\beta$ 1-адреноблокатора для летного и зимнего периодов года

Параметры	Факторные нагрузки					
	покой			$\beta$ 1-адреноблокатор		
	1-й фактор	2-й фактор	3-й фактор	1-й фактор	2-й фактор	3-й фактор
	<i>Лето</i>					
КДР ЛЖ	<b>0.7466</b>	-0.1283	-0.1817	0.5474	0.1884	<b>0.7481</b>
КСР ЛЖ	<b>0.7124</b>	-0.5440	-0.1427	0.6305	0.4658	0.562
ТМЖПд	<b>0.8633</b>	0.3417	0.1772	<b>0.8768</b>	-0.4112	-0.1193
ТМЖПс	<b>0.7946</b>	0.3296	0.1657	<b>0.8374</b>	-0.2842	-0.2041
ТЗС ЛЖд	<b>0.7512</b>	0.3106	-0.2695	<b>0.7352</b>	-0.3423	-0.0667
ТЗС ЛЖс	<b>0.7020</b>	0.0450	0.3077	<b>0.7162</b>	0.1266	-0.0401
дЛп	<b>0.9070</b>	-0.0151	0.1877	<b>0.8881</b>	0.1798	0.0036
VEм	-0.1607	0.2290	<b>0.8458</b>	0.1039	-0.1837	0.4682
VAм	0.3944	-0.4952	-0.3327	0.6158	-0.0017	-0.5519
АОд	0.2886	-0.6410	0.3558	0.3538	0.6107	-0.2646
VAо	0.4424	<b>0.7233</b>	-0.2297	0.4503	-0.6829	0.1865
ФВ	-0.2720	<b>0.8368</b>	-0.1287	-0.4799	-0.6555	0.2352
% объясненной дисперсии	<b>40.46</b>	<b>21.40</b>	<b>11.14</b>	<b>41.3</b>	<b>16.4</b>	<b>13.5</b>
	<i>Зима</i>					
КДР ЛЖ	-0.5385	-0.1580	<b>0.7076</b>	-0.5824	-0.5739	-0.3357
КСР ЛЖ	-0.4878	-0.4628	0.6393	-0.4419	<b>-0.7085</b>	-0.398
ТМЖПд	<b>-0.9032</b>	0.1032	-0.2267	<b>-0.8972</b>	0.2148	0.1575
ТМЖПс	<b>-0.8831</b>	0.0111	-0.3696	<b>-0.8489</b>	0.2288	0.2309
ТЗС ЛЖд	<b>-0.7307</b>	0.0271	-0.2025	<b>-0.779</b>	0.0585	0.013
ТЗС ЛЖс	<b>-0.7807</b>	-0.0177	-0.1591	-0.6694	-0.0719	-0.069
дЛп	<b>-0.8843</b>	-0.2264	0.1717	<b>-0.8977</b>	-0.2841	0.0693
VEм	-0.1281	<b>0.7239</b>	0.4909	-0.2616	0.5384	<b>-0.7107</b>
VAм	0.0013	-0.3859	-0.5575	0.0439	-0.2335	<b>0.8721</b>
АОд	-0.0959	<b>-0.7958</b>	0.0568	-0.1209	<b>-0.7849</b>	0.2723
VAо	-0.5308	0.6005	-0.2415	-0.5122	0.6774	0.3348
ФВ	-0.1104	0.6009	0.1603	-0.3507	0.3276	0.079
% объясненной дисперсии	<b>36.40</b>	<b>19.42</b>	<b>15.27</b>	<b>36.6</b>	<b>21.2</b>	<b>15.1</b>

Примечание: Жирным шрифтом выделены факторные нагрузки больше 0.7

Оптимальным послужило описание трех факторов, которые объясняли, в разные периоды исследования, на 71.1-73.0% общую дисперсию.

Из Таблицы 15 видно, что в летний период года состояние физиологического покоя детерминируется всеми наблюдаемыми структурными и геометрическими параметрами сердца в фазы диастолы и систолы, что характеризует первый фактор как “сократительный аппарат”. Вторым по значимости фактором является “систолическая функция левого желудочка”, судя по значимым параметрам ( $V_{Ao}$ , ФВ), входящим в этот фактор. Третий фактор может трактоваться как “ранняя диастолическая функция ЛЖ”, так как он описывается только скоростью раннего кровенаполнения ЛЖ. В условиях холодного периода года ослабляется связь диастолического и систолического размеров ЛЖ с 1-м фактором, что свидетельствует о понижении их функциональной роли в факторе “сократительный аппарат” (Таблица 15). Изменяется вид 2-го по значимости фактора, который детерминируется прямой связью с Е и обратной - с  $AoD$ , определяя название фактора - “обратная сопряженность ранней диастолической функции ЛЖ с постнагрузкой”. В 3-й фактор вошел только один параметр (КДРЛЖ), что обуславливает его наименование - “результатирующая активного расслабления стенок ЛЖ”.

Таким образом, существенным отличием перестройки структурно-функциональной организации деятельности сердца в условиях покоя зимой, относительно лета, у лиц с АГ является ослабление функциональной роли активного расслабления и сокращения стенок ЛЖ с сохранением ведущего фактора - “сократительный аппарат” левых отделов сердца. Также происходит смена второстепенного фактора - “систолическая функция ЛЖ” на “обратная сопряженность ранней диастолической функции ЛЖ с постнагрузкой”. Зимой изменяются детерминанты третьего по весомости фактора, когда вместо “ранней диастолической функции ЛЖ” летом, выступает “результатирующая активного расслабления стенок ЛЖ”.

Примечательно, что при исследовании ЭКГ у мужчин с АГ I ст., в отличие от практически здоровых, повышается ( $p < 0.025$ ) ЧСС, а у лиц с АГ II ст. (1-2 ст.) смещается ( $p < 0.01$ ) ЭОС влево и увеличивается ( $p < 0.025$ ) время деполяризации

миокарда желудочков (Q-S). Обнаруженные изменения кардиопотенциалов свидетельствуют, что на Севере у человека с начальной артериальной гипертензией увеличена симпатическая регуляция сердечной деятельности, а у мужчин с более выраженной АГ затрагивается биоэлектрическая активность миокарда желудочков (Орлов, 1983).

На основании полученных результатов мы предполагаем, что повышенная в холодное время года частота сердечно-сосудистых событий у человека с артериальной гипертензией может быть связана с особенностями сезонных адаптивных изменений в сердце.

В контексте установленных нами данных о деятельности сердечно-сосудистой системы у человека в условиях изменения гемодинамической нагрузки в холодное время года интерес представляют сведения, полученные зарубежными исследователями (Lorenzo et al., 1999). Так, ими было замечено, что при первоначальном контакте с холодной средой у группы мужчин отмечалось специфическая реакция кардиоваскулярной системы, сопровождающаяся повышением артериального давления. В последующем, после привыкания организма к повторным экспозициям холодного фактора, обнаружено снижение симпатической реакции на холод и при этом усиление вагусной реакции.

Известно, что коронарный кровоток зависит от гемодинамики в корне аорты, частоты сердечного ритма и метаболизма в миокарде. Установленные нами особенности функционирования сердца у человека с артериальной гипертензией зимой, относительно лета, могут лежать в основе возникновения ишемии миокарда. Предполагается, что в условиях холодного периода года, когда потребность в кислороде напряженного в систолу гипертрофированного миокарда возрастает, сниженная кардиогемодинамика не может обеспечить оптимальный коронарный кровоток и необходимый метаболизм в левом желудочке. По-видимому, дефицит кровоснабжения миокарда зимой может манифестировать, прежде всего, в условиях повышенных требований к организму, которые чаще наблюдаются при психоэмоциональных и физических нагрузках. Надо полагать, что при этом дополнительным усугубляющим фактором может являться и изменение давления и

температуры атмосферы, которая может влиять на парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе. Установленные зимой приспособительные изменения в сердце могут провоцировать не только сезонное обострение хронической патологии кардиоваскулярной системы, но и детерминировать дебют скрытой коронарной патологии у человека в холодное время года (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Условия для возникновения ишемии миокарда у человека с артериальной гипертонией в холодное время года

Как показали результаты исследований, на Севере в холодное время года у человека с артериальной гипертонией модифицируется внутрисердечный кровоток, системная гемодинамика, сократимость стенок миокарда. Установлено, что количество заболеваний органов кровообращения и осложнений патологии сердечно-сосудистой системы с наступлением холодного времени года возрастает не только на Севере (Green et al., 1994; Бойцов и др., 2013), но и в относительно



комфортных по температуре климатических условиях (Cheng, 1993; Gerber et al., 2006; Афанасьева и др., 2010; Yang et al., 2015) и даже в регионах средней Азии (Pham et al., 2014). Очевидно, что проблема негативного воздействия низкой температуры окружающей среды на сердечно-сосудистую систему человека актуальна для многих регионов, в которых климатические условия гораздо комфортнее, чем на Севере.

В этой связи перспективным является исследование сердечно-сосудистой системы у человека с артериальной гипертонией в годовом цикле не только в климатических условиях Севера России, но и в относительно комфортных по температуре природных условиях средней полосы и юга нашей страны. Сезонные исследования методом эхокардиографии морфофункциональных характеристик сердца необходимо провести не только у человека с разной степенью выраженности артериальной гипертонии, но и с разной формой гипертрофии миокарда. При этом повышенный интерес будут представлять сведения о систолическом напряжении гипертрофированной свободной стенки миокарда левого желудочка, а также кардиогемодинамика при разной степени артериальной гипертонии. В этом контексте интерес представляет дальнейшее изучение морфофункциональных параметров сердца у человека с артериальной гипертонией при воздействии на организм физической нагрузки, поструральной и холодной пробы в годовом цикле. Все это позволит расширить представление о сезонных адаптивных изменениях в сердечно-сосудистой системе у человека с артериальной гипертонией в природных условиях Европейского Севера России.

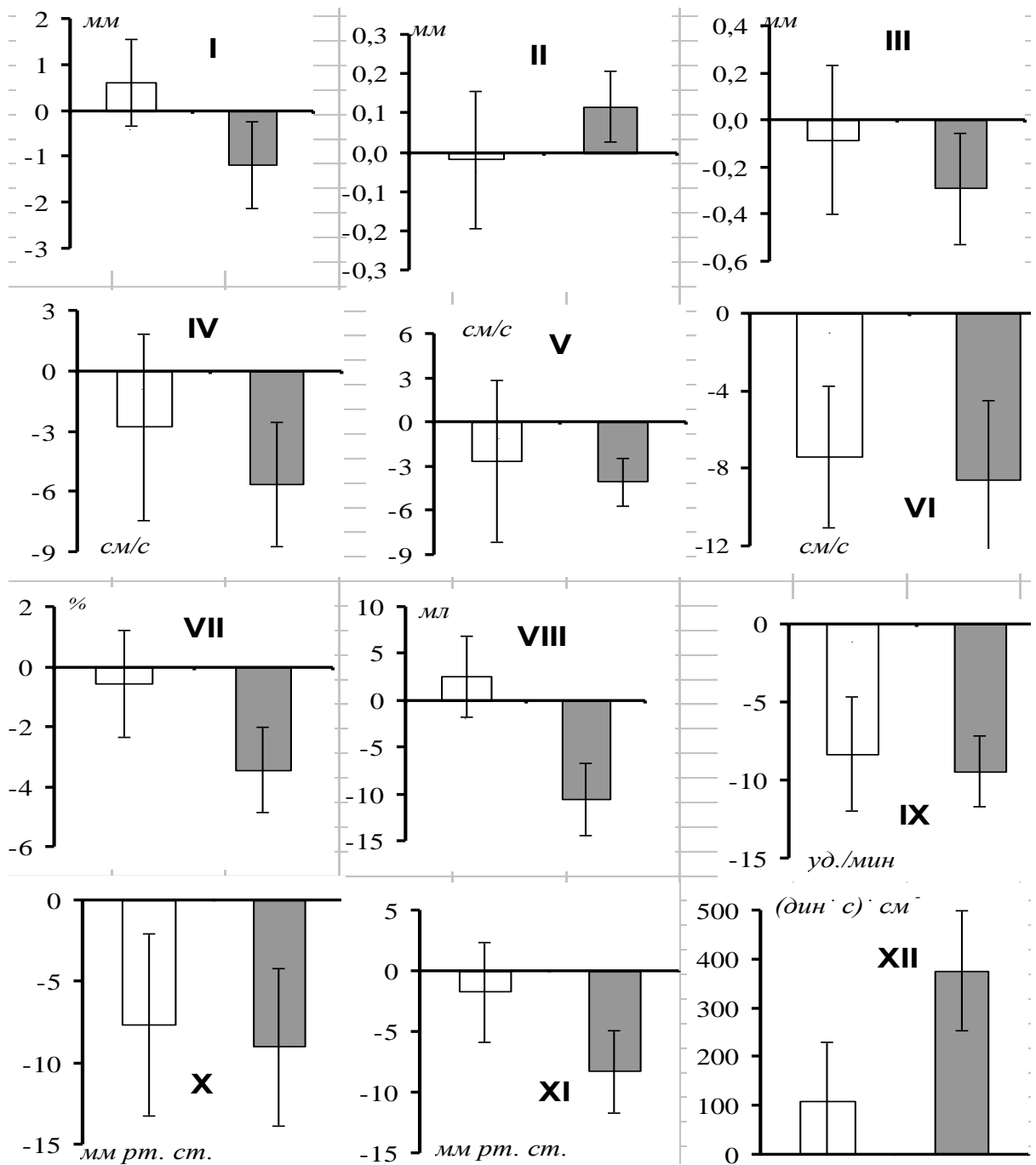
## 5.2 Реакция сердечно-сосудистой системы у человека с артериальной гипертонией на кардиоселективный $\beta_1$ – адреноблокатор в контрастные по температуре сезоны года

Особое значение представляло изучение реактивности кардиального и гемодинамического ответа у лиц с АГ в разные периоды года на однократное действие кардиоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора (БАБ) (Рисунок. 15).

Установлено, что летом БАБ приводил к достоверному уменьшению ТМЖПс ( $-0.66 \pm 0.25$  мм,  $p = 0.016$ ),  $VA_o$  ( $-7.37 \pm 1.74$  см  $s^{-1}$ ,  $p = 0.0004$ ), ЧСС ( $-8.3 \pm 1.73$  уд  $мин^{-1}$ ,  $p = 0.0001$ ), САД ( $-7.6 \pm 2.66$  мм рт. ст.,  $p = 0.009$ ) и МОК ( $-596.8 \pm 251.9$  мл,  $p = 0.026$ ). Другие измеряемые параметры значимо не изменялась (Рисунок 15).

Как видно из рисунка, летом у лиц с АГ кардиоселективный БАБ вызывает уменьшение сокращения межжелудочковой перегородки, что, по-видимому, приводит к уменьшению скорости трансаортального кровотока в корне аорты. При этом отмечается отрицательный хронотропный эффект сердца, обуславливая уменьшение минутного объема кровообращения. В силу уменьшения кинетической энергии сердечного выброса крови, судя по отклонению  $VA_o$ , существенно понижается систолическое артериальное давление. Обнаруженные изменения отдельных функциональных параметров сердца и системной гемодинамики следует считать типичными для действия кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов (Смоленская и др., 2002; Преображенский и др., 2009; Леонова, 2012; Терещенко и др., 2003; Терещенко и др., 2000; Aronow, 1996). Следует лишь отметить, что основную роль в инициации отрицательного инотропного эффекта сердца, по-видимому, играет снижение сократительной способности межжелудочковой перегородки.

В зимний период года БАБ вызывал более выраженные структурно-функциональные изменения деятельности сердца и системной гемодинамики (Рисунок 15). Так, относительно покоя достоверно увеличивалась ТМЖПд



*Примечание* - Отклонение структурно-функциональных параметров сердца и гемодинамики летом (светлые столбики) и зимой (темные столбики) в ответ на  $\beta$ -адреноблокатор относительно фона. I- КДРЛЖ, II-ТМЖПд, III- дЛп, IV и V- VEm и VAm, VI – VAo, VII – ФВ, VIII- УО, IX – ЧСС, X и XI – САД и ДАД, XII – ОПСС. Вертикальные линии на гистограммах – доверительные интервалы ( $\pm tmd$  при  $p=0.05$ ).

Рисунок 15. Отклонение сердечно-сосудистых компонентов на кардиоселективный адреноблокатор у человека зимой относительно лета

( $p = 0.0131$ ), уменьшались КДРЛЖ ( $p = 0.016$ ), расчетная величина ФУ ЛЖ на  $2.7 \pm 0.48$  абс.% ( $p = 0.00003$ ) и дЛп ( $p = 0.017$ ). Также значимо уменьшались функциональные параметры сердца -  $V_{Em}$  ( $p = 0.001$ ),  $V_{Am}$  ( $p = 0.00005$ ),  $V_{Ao}$  ( $p = 0.0003$ ), ФВ ( $p = 0.00007$ ), УО ( $p = 0.00002$ ), ЧСС ( $p = 0.00000$ ) и параметры системной гемодинамики - САД ( $p = 0.0009$ ), ДАД ( $p = 0.00007$ ), но нарастало ОПСС ( $p = 0.00000$ ). Зимой относительно лета достоверно уменьшались дисперсии ТМЖПд ( $p = 0.0137$ ),  $V_{Am}$  ( $p = 0.00001$ ), Е/А ( $p = 0.00003$ ) и увеличивалась - ТЗСЛЖс ( $p = 0.00024$ ).

Очевидно, в холодный период года у лиц с АГ однократный прием кардиоселективного БАБ вызывает более глубокие изменения структуры функционального ответа сердца и системной гемодинамики, чем летом. Это выражается в уменьшении активного расслабления межжелудочковой перегородки, диастолического размера полости ЛЖ и его систолического укорочения относительно диастолы. При этом уменьшается активное расслабление стенок ЛП. Очевидно, что понижение релаксации стенок ЛП и межжелудочковой перегородки сердца приводят к уменьшению пассивного кровенаполнения ЛЖ, судя по скорости раннего трансмитрального потока. Также надо полагать, что за счет понижения сократимости ЛП и повышенного диастолического давления в ЛЖ уменьшается скорость позднего кровенаполнения левого желудочка (Райдинг, 2010). Ограничивается и систолическая функция ЛЖ, о чем свидетельствуют уменьшение фракции выброса и более выраженное падение скорости трансаортального кровотока в корне аорты, чем летом. Также надо полагать, что за счет понижения сократимости ЛП и повышенного диастолического давления в ЛЖ уменьшается скорость позднего кровенаполнения левого желудочка (Райдинг, 2010). Ограничивается и систолическая функция ЛЖ, о чем свидетельствуют уменьшение фракции выброса и более выраженное падение скорости трансаортального кровотока в корне аорты, чем летом. Примечательно, что зимой, судя по дисперсиям наблюдаемых отклонений в ответ на БАБ, повышается внутригрупповая однородность расслабления межжелудочковой перегородки,

скорости активного диастолического кровенаполнения ЛЖ, а также отношение пассивного к активному диастолическому кровенаполнению левого желудочка, но увеличивается вариабельность изменения сокращения задней стенки левого желудочка. Следовательно, в холодный период года происходит повышение индивидуальной стабильности изменения активного расслабления и увеличение вариативности сокращения желудочка в ответ на БАБ.

По-видимому, наиболее выраженные отрицательные инотропный и хронотропный эффекты сердца при БАБ в зимний период года у лиц с артериальной гипертонией, а также ранее нами установленный отрицательный дромотропный эффект атриовентрикулярного проведения возбуждения при вызванном уменьшении венозного возврата крови (Бочаров и др., 2005) могут являться следствием усиления вагусного влияния на сердце (Физиология человека...1996) и уменьшения количества активно функционирующих  $\beta$ -адренорецепторов на сарколемме кардиомиоцитов (Маслов и др., 2013).

Как показали исследования, зимой, относительно лета, под влиянием БАБ больше уменьшаются ЧСС и производительность сердца. Также очевидно, что в силу понижения кинетической энергии сердечного выброса, о чем косвенно свидетельствуют уменьшение скорости трансаортального потока и ударного объема крови, происходит существенное понижение систолического и диастолического артериального давления крови. При этом ОПСС нарастает, что, по-видимому, напрямую не связано с действием кардиоселективного  $\beta$ 1-адреноблокатора, а обуславливается опосредованной перестройкой системных механизмов регуляции тонуса периферических сосудов. Здесь важно отметить, что БАБ может вызывать двухфазное действие на тонус сосудов, когда после первого приема препарата развивается рефлекторное повышение периферического сопротивления в ответ на уменьшение сердечного выброса, но при продолжающемся приеме препарата наблюдается постепенное понижение их тонуса (Терещенко и др., 2003).

При изучении корреляционных отношений структурно-функциональных параметров сердца под влиянием БАБ наблюдаются незначительные их изменения относительно покоя (Таблица 14). Так, летом уменьшаются

коэффициенты корреляции между ТЗСЛЖ в систолу и диастолу ( $p = 0.10$ ), а также между структурными и функциональными параметрами - ТМЖПс и VАо ( $p = 0.12$ ), но они становятся статистически значимыми для VАм с ТМЖП в диастолу ( $p = 0.021$ ) и систолу ( $p = 0.016$ ), и с АоД ( $p = 0.033$ ). В зимний период года основные отличия от покоя проявляются в ослаблении связи между структурами - ТМЖП и ТЗСЛЖ в систолу ( $p = 0.14$ ), в образовании новой связи - VЕм с АоД ( $p = 0.033$ ) и усилении зависимости VЕм с VАм ( $p = 0.002$ ).

Следовательно, действие кардиоселективного БАБ летом приводит к ослаблению функциональной сопряженности сокращения с активным расслаблением задней стенки ЛЖ, а также скорости трансортального кровотока с сокращением межжелудочковой перегородки. При этом усиливается зависимость скорости позднего кровенаполнения ЛЖ от активного расслабления и сокращения межжелудочковой перегородки и постнагрузки. Зимой на фоне действия БАБ уменьшается функциональная связь сокращения межжелудочковой перегородки с сокращением задней стенки ЛЖ, но повышается обратная связь интенсивности пассивного с активным диастолическим кровенаполнением ЛЖ, а также с постнагрузкой, оцениваемой по АоД.

В результате анализа факторной структуры компонентов ЭхоКГ при действии БАБ установлено (Таблица 15), что летом первый по значимости фактор относительно покоя сохраняет свое феноменологическое определение – «сократительный аппарат» сердца, за исключением ослабления связи с диастолическим и систолическим размерами полости ЛЖ. Второй фактор вообще не дифференцируется, кроме слабой связи с фракцией выброса, скоростью трансортального кровотока и диаметром корня аорты. Третий по значимости фактор также видоизменяется относительно покоя и может интерпретироваться как «результатирующая активного расслабления стенок ЛЖ».

Отличительной особенностью влияния БАБ на сердце в зимний период года относительно покоя является сохранение значимости первого фактора – «сократительный аппарат», с уменьшением роли сокращения задней стенки ЛЖ (Таблица 15). Второй фактор образуют параметры КСРЛЖ и АоД, определяя его

название – «сопряженность результирующей сокращения стенок ЛЖ с постнагрузкой». Изменяется и третий фактор, где доминируют с разной модальностью связи  $V_{Em}$  и  $V_{Am}$ , что обуславливает его наименование – «обратная сопряженность ранней с поздней диастолической функцией ЛЖ».

Таким образом, у лиц с артериальной гипертонией в холодный период года изменяется организация структурно-функционального ответа на однократный прием БАБ. Так, при сохранении ведущей роли процессов сокращения и расслабления стенок миокарда левых отделов сердца второстепенное значение приобретает фактор, образующий четкость взаимодействия результирующего сократительного эффекта стенок левого желудочка с постнагрузкой, обусловленной сопротивлением в корне аорты. При этом меньшую, но функционально важную, роль играют механизмы, обеспечивающие согласование раннего и позднего диастолического кровенаполнения левого желудочка. Все это указывает на то, что в зависимости от сезона года на Европейском Севере России кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор «Метопролол» по-разному влияет на внутреннюю организацию процессов ауторегуляции сердца, включая сократительный аппарат сегментов левого желудочка и предсердия, а также их функцию у лиц с артериальной гипертонией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у жителей Европейского Севера России с артериальной гипертонией, от легкой до умеренной степени гипертрофией левого желудочка и предсердия адаптация к холодному периоду года сопровождается в покое увеличением сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки относительно диастолы, а также отрицательным хронотропным эффектом сердца, замедлением скорости позднего диастолического кровенаполнения ЛЖ и скорости трансортального потока крови в корне аорты, обуславливая в 65% случаев уменьшение минутного объема кровообращения. Судя по увеличению индекса E/A, происходит диастолическая дисфункция ЛЖ. Нарушается связь сопряженности активного расслабления задней стенки ЛЖ с отдельными структурными, геометрическими и функциональными параметрами сердца. Образуются новые факторные доминан-

ты – «обратная сопряженность ранней диастолической функции ЛЖ с постнагрузкой» и «результатирующая активного расслабления стенок ЛЖ». Зимой, относительно лета, однократный прием селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора («Метопролол») вызывает уменьшение активного расслабления межжелудочковой перегородки, диастолического размера полости ЛЖ и его систолического укорочения относительно диастолы, а также уменьшение расслабления стенок ЛП. Это приводит к уменьшению скорости раннего и позднего диастолического кровенаполнения ЛЖ и его систолической функции - фракции выброса и трансортального потока крови. При этом уменьшается ЧСС, производительность сердца, больше понижается артериальное давление крови и рефлекторно нарастает ОПСС. Также характерно ослабление корреляции сокращения межжелудочковой перегородки с таковым задней стенки ЛЖ, но увеличение обратной связи скорости пассивного с активным диастолическим кровенаполнением ЛЖ и с постнагрузкой. В этих условиях сохраняется ведущий фактор «сократительный аппарат» и приобретают особое значение факторы «сопряженность результирующей сокращения стенок ЛЖ с постнагрузкой» и «обратная сопряженность ранней с поздней диастолической функцией ЛЖ».

Таким образом, очевидным является то, что при адаптации к холоду более выраженное реагирование структур левых отделов сердца, его функционального ответа и повышение гипотензивного эффекта при действии селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора у лиц с артериальной гипертонией может учитываться при обосновании индивидуальных схем дозирования подобных препаратов, при прочих условиях, с учетом сезонного изменения температурного режима окружающей среды.

Как было показано в актуальности, повышенная заболеваемость и увеличение числа осложнений патологии кардиоваскулярной системы наблюдается в сезон понижения температуры окружающей среды не только в Северных регионах, но и в средней полосе России. Кроме того, похожая картина сезонного увеличения сердечно-сосудистых событий наблюдается и в регионах Азии. В этой связи полученные сведения повышенного гипотензивного эффекта



$\beta_1$ -адреноблокатора у лиц с артериальной гипертонией в холодное время года могут представлять повышенный интерес для кардиологов и терапевтов, занимающихся профилактикой и лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы у человека, проживающего не только в климатических условиях Севера, но и в регионах с относительно умеренным и мягким климатом, где температура окружающей среды зимой выходит за пределы комфортной внешней среды для человека.

Как следует из полученных ранее сведений о детерминирующей роли высокой температуры окружающей среды в модификации фармакодинамики гипотензивных препаратов (Смирнова и др., 2017), так и на основании полученных нами данных о влиянии холода на изменение чувствительности адренергических структур миокарда к кардиоселективному адреноблокатору «Эгилок», представляется очевидным перспективность продолжения дальнейших исследований характера изменений фармакодинамики препаратов, широко используемых при лечении заболеваний органов кровообращения. Эти данные помогут понять не только специфику изменения чувствительности рецепторного аппарата сердца и сосудов при адаптации человека к холоду, но и пересмотреть принципы проведения профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы человека с учетом сезонной ритмики. При этом необходимо учитывать возраст испытуемых и гендерные особенности организма, а также выраженность проявления патологических нарушений органов кровообращения и сопутствующие заболевания.

Возможно, что такого рода исследования сезонного фармакологического эффекта кардио и ангиотропных препаратов могут быть экстраполированы и при изучении особенностей фармакодинамики при лечении заболеваний других систем организма у человека в природных условиях Севера, что в конечном счете даст лучший результат при лечении человека на Севере.

В этом контексте актуальным и перспективным исследованием представляется изучение фармакодинамики кардиоселективных и других гипотензивных препаратов в годовом цикле на Европейском Севере. Предполагается, что такого рода сведения

позволят оптимизировать базисную терапию, скорректировать профилактические подходы в упреждении рецидивов и осложнений течения патологии органов кровообращения у северян. Кроме того, сведения о сезонном изменении чувствительности адренергических структур сердца и сосудов к фармакопрепаратам позволят более эффективно использовать в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний немедикаментозные методы, такие как, к примеру, физиопроцедуры, лечебную физкультуру, сбалансированное питание и т.д.

Можно предположить, что со временем будут востребованы и разработаны сезонные подходы в коррекции заболеваний не только сердечно-сосудистой системы у человека на Севере, но и других систем, что позволит в комплексе с разработкой сезонного питания уменьшить риск возникновения заболеваний и осложнений патологии органов кровообращения северян.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что на Европейском Севере России зимой, при адаптации человека к холоду, возрастает влияние парасимпатического отдела нервной системы на сердечно-сосудистую независимо от уровня физической подготовленности и состояния здоровья организма. Полученные нами данные представлены в виде схемы (Рисунок 16) и



*Примечание:* на схеме серые блоки показывают установленную нами сезонную специфику деятельности сердца, которая дополняет концепцию минимизации напряжения висцеральных систем организма при адаптации человека к холоду.

Рисунок 16 – Схема функционирования сердца при дискретном воздействии холода на организм человека

согласуются с ранее выдвинутой концепцией о минимизации основного обмена и функционирования висцеральных систем при адаптации организма к низкой температуре окружающей среды (Пастухов и др., 2003; Максимов и др., 2009). Вместе с тем, эти сведения являются важным дополнением в существующую концепцию (Пастухов и др., 2003) и могут служить маркером адаптации организма к неблагоприятным условиям внешней среды.

Кроме того, полученные сведения о сезонной специфике вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у человека с разным физиологическим состоянием органов кровообращения не противоречат концепции конвергентной адаптации организма в экстремальных условиях окружающей среды (Максимов и др., 2017). Очевидно, что долговременная адаптация человека к сезонным природным условиям Европейского Севера России сопровождается оптимизацией деятельности сердечно-сосудистой системы как при донологическом, так и при патологическом состоянии органов кровообращения.

Установленный на Европейском Севере России в холодный сезон года пониженный фоновый уровень секреторной функции миокарда в ответ на гемодинамические нагрузки, по-видимому, имеет тесную взаимосвязь с сезонной спецификой вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

В условиях зимы, когда парасимпатическое влияние на сердце акцентировано, модулирующее воздействие натрийуретического пептида на синоатриальный узел снижается. Вероятно, при таком взаимодействии интимных механизмов кардиальной регуляции происходит ограничение избыточного угнетающего эффекта парасимпатического отдела на сердце.

Выявленное зимой увеличение систолического напряжения стенок миокарда левого желудочка у человека с артериальной гипертонией можно расценивать как компенсаторный эффект, направленный на обеспечение оптимальной гемоциркуляции организма в условиях повышения парасимпатического влияния на сердце.

На основании ранее полученных нами данных, свидетельствующих о замедлении зимой атриовентрикулярного проведения возбуждения, а так же

установленных в настоящей работе сведений о преобладании влияния парасимпатического отдела на сердце и повышении чувствительности  $\beta_1$ -адренергических структур миокарда к кардиоселективному адреноблокатору «Эгилок» можно предположить, что у человека при адаптации к холоду, модификация синергического влияния отделов вегетативной нервной системы на сердце сопровождается изменением количества активно функционирующих  $\beta_1$ -адренорецепторов на сарколемме кардиомиоцитов.

Выявленная в холодное время года специфика функционирования механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы у человека на Европейском Севере может лежать в основе снижения адаптационного потенциала кардиоваскулярной системы в условиях повышенных требований к организму.

Установленное зимой меньшее повышение гемодинамики в легочной артерии на физическую нагрузку может свидетельствовать об интегративном приспособлении респираторной и сердечно-сосудистой системы человека к холодной атмосфере.

Выявленное в холодный период года у высококвалифицированных спортсменов-лыжников увеличение кардиогемодинамики может свидетельствовать как о большей преднагрузке на миокард, так и о большем функциональном напряжении сердца в восстановительный период организма.

Замеченные зимой изменения биоэлектрических явлений в сердце у спортсменов-лыжников свидетельствуют о сезонных изменениях процессов деполяризации миокарда.

Установленные у мужчин, занимающихся баскетболом, сезонные отличия кардиогемодинамики при постуральном изменении кровотока свидетельствуют, что на Европейском Севере физические нагрузки затрагивают характер функционирования механизма миогенной ауторегуляции сердца при адаптации организма к холоду.

Установленный феномен сезонного повышения активности вагуса в регуляции системы кровообращения у человека с разным физиологическим

состоянием органов кровообращения может рассматриваться как маркер адаптации организма к экстремальным условиям окружающей среды.

Установленное зимой повышение тормозного влияния парасимпатического отдела на деятельность сердца при кратковременной физической нагрузке характеризует устойчивость феномена сезонного синергизма функционирования отделов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в условиях повышенных требований к организму.

Предполагается, что в холодное время года, когда увеличивается парасимпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему человека, избыточная и продолжительная физическая активность может способствовать возникновению диссонанса синергического влияния отделов вегетативной нервной системы на сердце, привести к срыву механизма адаптации с последующим увеличением риска возникновения кардиальной патологии.

Сниженная зимой реакция сердечно-сосудистой системы у человека на холодовую пробу характеризует адаптацию организма к низкой температуре окружающей среды и специфику сезонного ответа на острый низкотемпературный стресс.

Сниженная кардиогемодинамика и повышенное систолическое напряжение миокарда левого желудочка в холодное время года у человека с артериальной гипертонией может лежать в основе увеличения риска возникновения зимой острого коронарного синдрома и обострения хронической ишемии миокарда. В контексте полученных ранее сведений (Пастухов, др., 2003) о генерализации вазоконстрикторного эффекта в условиях воздействия на организм низкой температуры, актуальность выдвигаемой гипотезы для дальнейшего изучения специфики сезонного функционирования сердечно-сосудистой системы у человека на Севере возрастает.

Подтверждена гипотеза о дополнительной насосной функции мышечного клапана у птиц. Эти сведения позволяют расширить представление о функционировании сердца эндотермных животных, у которых имеются особенности строения кардиореспираторной системы.

Сложный путь развития предсердно-желудочкового клапана в правом сердце человека может лежать в основе широко распространенной в популяции сниженной барьерной функции интактного трикуспидального клапана.

Регургитация на интактном трикуспидальном клапане может способствовать увеличению волемиической нагрузки в правом предсердии и механическому раздражению предсердно-желудочкового пейсмейкерного кольца, в результате чего может повышаться риск возникновения нарушений кардиоритма, особенно во время гемодинамических нагрузок при занятиях спортом.

Феномен сниженной барьерной функции трикуспидального клапана может затрагивать механизмы ауторегуляции сердца в онтогенезе человека. В частности, в период гемодинамических нагрузок феномен реверсивного кровотока на трехстворчатом предсердно-желудочковом клапане может способствовать уменьшению волемиической нагрузки на сердечно-сосудистую систему путем повышения деятельности секреторного аппарата кардиомиоцитов и как следствие увеличения натрийуреза и уменьшения объема циркулирующей жидкости в организме.

Сниженный фоновый уровень секреторной функции миокарда при гемодинамических нагрузках на холоде может увеличивать риск образования патологических изменений в миокарде с ранним нарушением диастолической и систолической функции сердца у человека на Севере.

При адаптации организма к холоду распространенный вазоконстрикторный эффект, вызывающий повышение давления в малом круге кровообращения, может привести к сезонному увеличению реверсивного кровотока на интактном трикуспидальном клапане и, как следствие, затрагивать механизмы ауторегуляции сердца и увеличивать риск возникновения кардиальной патологии.

Выдвинутая гипотеза о насосной функции предсердно-желудочкового клапана в правом сердце эмбриона может затрагивать важный для дальнейшего изучения физиологии человека аспект – деятельность сердца эмбриона человека в период начала формирования системы кровообращения.

Выдвинутая гипотеза о систолической функции мышечного клапана в раннем эмбриогенезе человека может расширить представление о специфике формирования предсердно-желудочкового пейсмейкерного кольца правого сердца где, согласно современным представлениям, могут локализоваться источники эктопической активности, вызывающие различные нарушения кардиоритма. Кроме того, повышенный реверсивный кровоток на трикуспидальном клапане в период гемодинамических нагрузок, вызванных мышечной деятельностью или психоэмоциональным напряжением, может механически раздражать пейсмейкерное кольцо, увеличивая риск возникновения нарушений ритма сердца, особенно во время стрессов или занятий спортом в холодный сезон года.

Результаты выполненной работы дают основание предполагать, что одним из мало затратных и действенных методов профилактики ранней заболеваемости и осложнений патологии органов кровообращения у человека на Севре являются:

- а) ограничение избыточных спортивных и физических нагрузок в холодное время года,
- б) увеличение в холодное время года времени сна и периода для восстановления организма после физического и эмоционального напряжения,
- в) время активной деятельности организма и период его восстановления необходимо синхронизировать в соответствии поясному времени и природно-климатическим особенностям региона,
- г) на Севере зимой для сохранения здоровья человека рекомендуется укороченная рабочая неделя и рабочий день,
- д) следует обратить внимание на традиционный уклад жизни и питания аборигенов с целью перенять многолетний опыт выживания человека в экстремальных природных условиях Севера,
- е) в повседневной жизни северян следует шире использовать отдых в регионах с теплым климатом, а в холодный сезон чаще использовать прогревание организма путем посещения саун и других тепловых процедур.

При организации лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья жителей Севера, важен персонифицированный подход. При этом необходимо учитывать модальности к температурному фактору окружающей среды и особенности основного обмена организма.



Такой подход следует осуществлять дифференцировано к лицам, постоянно проживающим на Севере и прибывшим на работу вахтовым методом.

Для человека с повышенной чувствительностью к холоду, имеющего продолжительный стаж проживания на Севере, необходимо своевременно создать условия для переселения на постоянное место жительства с более комфортными природно-климатическими условиями.

На Севере в зимнее время года человеку с артериальной гипертонией следует обращать внимание на продолжительность времени пребывания на холоде. При этом необходимо избегать повышенных физических и эмоциональных нагрузок. В условиях экстремумов отрицательных температур и влажности атмосферы принять меры к ограничению нахождения человека в открытой внешней среде.

При назначении кардиоселективных препаратов - бета адреноблокаторов - больным с артериальной гипертонией на Севере следует учитывать повышенный его фармакологический эффект в холодный сезон года. Очевидно, что такого подхода целесообразно придерживаться при назначении и базисной гипотензивной терапии.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции возникла необходимость изучения деятельности сердца у человека в положении прон-позиции. Полученные на здоровых мужчинах данные позволяют утверждать, что изменение положения тела лежа на животе сопровождается физиологическими изменениями кардиогемодинамики левого и правого сердца. Однако, эти данные не дают ответа о характере изменений кардиогемодинамики у человека, находящегося длительной в прон-позиции. Вместе с тем установленные сведения могут лечь в основу рекомендации при оценке параметров кардиогемодинамики у человека, находящегося на лечении в положении прон-позиции. При этом важно заметить, что данные об изменении внутрисердечной гемодинамики характерны при непродолжительном нахождении человека в положении лежа на животе. Кроме того, следует помнить, что эти данные получены на молодых мужчинах. Таким образом, сведения об изменении кардиогемодинамики у человека в прон-позиции следует расширить путем дальнейшего изучения этого вопроса у мужчин и женщин разного возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Гемодинамическая нагрузка на сердечно-сосудистую систему человека на Европейском Севере России в холодное время года детерминирует характер внутрисердечной гемоциркуляции.
2. Увеличение гемодинамики зимой у мужчин, не занимающихся спортом, сопровождается меньшим, чем летом, повышением скорости систолического кровотока в легочной артерии.
3. Внутрисердечная гемодинамика у мужчин, не занимающихся спортом, зимой при воздействии холода на организм не меняется.
4. Постуральные изменения в кардиогемодинамике мужчин, не занимающихся спортом, не отличаются по контрастным сезонам года.
5. Время гемодинамики в легочной артерии и скорость диастолического кровенаполнения желудочков сердца у лыжников-гонщиков высокой квалификации увеличивается зимой.
6. Уровень секреторной функции миокарда у лыжников-гонщиков высокой квалификации снижен в холодное время года.
7. Для высококвалифицированных лыжников-гонщиков характерна умеренная регургитация на интактном трикуспидальном клапане.
8. Изменения в структурах сердца у высококвалифицированных лыжников-гонщиков не отличаются по контрастным сезонам года.
9. У человека с хронической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, вызванной артериальной гипертонией, зимой снижен внутрисердечный кровоток и повышено систолическое напряжение миокарда левого желудочка.
10. В условиях зимы у человека с хронической нагрузкой на сердце, обусловленной артериальной гипертонией, повышается отрицательный хронотропный, инотропный и гипотензивный эффект  $\beta_1$ -адреноблокатора.

11. При разработке мероприятий, направленных на сохранение здоровья человека на Севере следует придерживаться персонифицированного подхода, учитывая специфику гемодинамики в организме в холодное время года.

### Практические рекомендации

1. Для исследования вегетативной регуляции сердца предложено использовать сочетанную пробу Мартине-Кушелевского-Ашнера-Даньини. Патент № 574792.
2. Для исследования сердца предложен способ определения реакции кардиогемодинамики человека на постуральную пробу. Патент № 2547805
3. При исследованиях сердца следует учитывать, что у человека при гемодинамических нагрузках на холоде снижается фоновый уровень секреторной функции миокарда.
4. При назначении кардиоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора человеку с артериальной гипертонией необходимо учитывать повышенный фармакологический эффект препарата в зимний период года.

## Перспективы

В 2019 году на встрече с представителями общественности Президент РФ подчеркнул, что решение проблемы повышенной смертности населения от внешних и внутренних факторов является одной из приоритетных задач государства на ближайшую перспективу.

На необходимость поиска путей решения вопроса сохранения здоровья человека на Севере сосредоточили внимание ученые Российской Академии наук.

В документе № 645 от 26.10.2020 Правительства РФ определены пути и Стратегия развития приполярных регионов и Арктической зоны страны. При реализации Стратегии одна из задач должна быть направлена на «разработку технологий сбережения здоровья и увеличение продолжительности жизни населения Арктической зоны...».

В связи со всем вышеизложенным следует, что продолжение исследований, направленных на изучение механизмов адаптации, функциональных возможностей человека в климатических условиях Севера России являются крайне актуальными не только для современного этапа развития экологической физиологии и медицины, но и могут в дальнейшем представлять повышенный научный интерес при разработке новых технологий для улучшения здоровья и качества жизни северян.

Так для дальнейшего изучения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы при изменениях гемодинамической нагрузки у человека на Севере необходимо расширить эхокардиографические исследования. В частности, использовать метод цветового двумерного тканевого доплеровского режима и тканевой недоплеровской эхокардиографии. Кроме того, при исследовании структур сердца возможно использовать 3D модель, которая позволяет изучать сердце в трехмерном сечении. При дальнейшем изучении сезонных особенностей морфофункциональных параметров сердца рекомендуется использовать нагрузку на велоэргометрии лежа с записью на электронные носители участков миокарда и

параметров, отражающих деятельность сердца. Все это позволит наиболее точно и объективно сравнивать результаты сезонных исследований у одной и той же группы испытуемых.

Как показали настоящие исследования, использование тестов с физической нагрузкой, фармакологические и постуральные пробы, а также тесты с холодной пробой позволяют обнаружить скрытые особенности функционирования механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы в различные периоды года. Очевидно, что для продолжения исследований необходимо шире использовать апробированные тесты, или их модификации с учетом целей и задач.

В условиях изменения климата, смещения периодов межсезонья и сезонных проявлений метеофакторов важно проводить исследование в годовом цикле у человека на Севере. Учитывая, что природные особенности Арктической зоны, приполярных регионов Европейского Севера и Севера Сибири имеют существенные отличия, то необходимо проводить исследования сердечно-сосудистой системы у человека, проживающего в указанных климатических условиях. Все это позволит, с одной стороны, установить специфические особенности конвергентной адаптации у человека на Севере, а с другой - установить отличия, которые могут существенно влиять на здоровье северян.

Сердечно-сосудистая система тесно связана с психоэмоциональным состоянием человека. В этой связи при планировании исследований необходимо учитывать и стрессогенный фактор, который в современных условиях жизни оказывает негативное влияние на кардиоваскулярную систему человека. Возможно, это будут типовые или разработанные тесты, которые дадут возможность исключать или устанавливать влияние стрессового фактора на деятельность сердечно-сосудистой системы при сезонных исследованиях.

Таким образом, исследования сердечно-сосудистой системы у человека на Севере не ограничиваются существующими и полученными настоящими результатами, а имеет широкую перспективу. Для этого необходимо усовершенствовать подходы и использовать современные высокотехнологичные методы исследования.

Принимая во внимание модификацию волемиической нагрузки в малом круге кровообращения, функциональные изменения в респираторной системе у человека при воздействии на организм низкой температуры окружающей среды, необходимо дальнейшее изучение структур сердца и внутрисердечной гемодинамики при разном по времени положении тела человека в прон-позиции.

При этом важно не только разработать методику проведения исследования, но и провести исследования у здорового человека в прон-позиции в годовом цикле.

Все это даст возможность, с одной стороны, оценивать сезонные физиологические сдвиги гемоциркуляции в правом сердце в положении прон-позиции, а с другой - может служить критерием оценки эффективности проводимой терапии больных в положении лежа на животе в различные сезоны года.

**Список сокращений и условных обозначений**

АГ	-	артериальная гипертония
АД	-	артериальное давление
АоД	-	диаметр корня аорты
БАБ	-	кардиоселективный $\beta_1$ – адреноблокатор Метопролол
ВНС	-	вегетативная нервная система
ДАД	-	диастолическое давление
дЛег	-	диаметр легочной артерии
д.ПрЖ	-	диаметр полости правого желудочка
д.ПпПрПр	-	диаметр поперечный правого предсердия
д.ПрПрПр	-	диаметр продольный правого предсердия
ИММ	-	индекс массы миокарда
КГД	-	кардиогемодинамика
КДРЛЖ	-	конечный диастолический размер полости левого желудочка
КОП	-	клиноортостатическая проба
КПД	-	коэффициент полезного действия
КСРЛЖ	-	конечный систолический размер полости левого желудочка
ЛЖ	-	левый желудочек
Лп	-	переднезадний размер полости левого предсердия
ММ	-	масса миокарда
МОК	-	минутный объем кровообращения
НГ	-	нитроглицерин
ОКП	-	ортоклиноостатическая проба
ОПСС	-	общее периферическое сопротивление
ОТЗСЛЖд	-	относительная толщина задней стенки левого желудочка
ПВ	-	постуральное воздействие
ППТ	-	площадь поверхности тела



ТПрЖ	-	толщина свободной стенки правого желудочка
Прпр	-	размер правого предсердия
РЭГ	-	реоэнцефалография
САД	-	систолическое артериальное давление
СИ	-	сердечный индекс
ССС	-	сердечно-сосудистая система
СУ	-	систолическое утолщение сегментов миокарда
ТЗСЛЖд	-	толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ТЗСЛЖс	-	толщина задней стенки левого желудочка в систолу
ТЛег	-	время кровотока в легочной артерии
ТМЖПд	-	толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
ТМЖПс	-	толщина межжелудочковой перегородки в систолу
ТМКлд	-	толщина мышечного клапана в диастолу
ТМКлс	-	толщина мышечного клапана в систолу
ТССПржд	-	толщина свободной стенки правого желудочка в диастолу
ТССПржс	-	толщина свободной стенки правого желудочка в систолу
УО	-	ударный объем крови
УтЗСЛЖ	-	величина утолщения задней стенки левого желудочка
УтМЖП	-	величина утолщения межжелудочковой перегородки
ФВ	-	фракция выброса
ФН	-	физическая нагрузка
ФУ	-	фракция укорочения
ХП	-	холодовая проба
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭхоКГ	-	эхокардиография
Е/А	-	соотношение скоростей потоков $V_{Em}/V_{Am}$
Етр/Атр	-	соотношение скоростей потоков $V_{Etr}/V_{Atr}$
NT-proBNP	-	N - концевой пропептид
РЛег	-	градиент давления в легочной артерии

$P_{Tr}$	-	градиент давления регургитации на трикуспидальном клапане
$V_{Am}$	-	скорость позднего трансмитрального потока
$V_{Ao}$	-	скорость кровотока в корне аорты
$V_{Atr}$	-	скорость позднего транстрикуспидального потока
$V_{Em}$	-	скорость раннего трансмитрального потока
$V_{Etr}$	-	скорость раннего транстрикуспидального потока
$V_{Лег}$	-	скорость кровотока в корне легочной артерии
$V_{Tr}$	-	скорость регургитации на трикуспидальном клапане

**Список литературы**

1. Авцын, А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев. – М.: Медицина, 1985. 416 с.
2. Авцын, А.П. Проявление адаптации и дизадаптации у жителей Крайнего Севера / А.П. Авцын, А.Г. Марачев // Физиол. человека. - 1975. - Т.1, № 4. - С. 587-601.
3. Адаптация человека к условиям Арктического Заполярья / под. ред. Н.А. Агаджанян – М.: РУДН, 1994. - 156 с.
4. Авцын, А.П. Циркумпольярный гипоксический синдром / А.П. Авцын, А.Г. Марачев, Л.А. Матвеев // Вест. АМН СССР. – 1979. - № 6. - С. 32-39.
5. Агаджанян, Н.А. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции: монография / Н.А. Агаджанян, С.В. Нотова. – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2009. – С. 57-91.
6. Агаджанян, Н.А. Стресс и теория адаптации / Н.А. Агаджанян. - Оренбург, 2005. - 190 с.
7. Агаджанян, Н.А. Адаптация человека к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания / Н.А. Агаджанян, В.В. Гневушев, А.Ю. Катков. - М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1987. - 186 с.
8. Агаджанян, Н.А. Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. - М.: КРУК, 1997. - 208 с.
9. Агеев, Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т.3, №4. - С. 191-195.
10. Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера / отв. ред. Е.Р. Бойко. - Сыктывкар: УрО РАН, 2012. - 443 с.
11. Алехин М.Н., Сидоренко Б.А., Современные подходы к эхокардиографической оценке систолической функции сердца. Кардиология. 2007. №7. Т.47. С.4-12.

12. Алюхин, Ю.С. Энергетика сердца и температурная адаптация организма / Ю.С. Алюхин // Физиол. журн. СССР. - 1975. - Т. 61, №5. - С. 749-757.
13. Алюхин, Ю.С. Действие тироксина и 2,4 – динитрофенола на энергетику сердца / Ю.С. Алюхин // Физиол. журн. СССР. - 1976. - Т.62, №8. - С. 1182-1189.
14. Алюхин, Ю.С. Изменение теплопродукции сердца при температурной адаптации организма / Ю.С. Алюхин, К.П. Иванов // Доклад АН СССР. – 1974. - Т. 214, №5. - С. 1225-1227.
15. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1980. - 196 с.
16. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. - 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 326 с.
17. Архипова, Е.Н. Роль N- концевое натрийуретического пептида в диагностике некомпактного миокарда у детей / Е.Н. Архипова, И.В. Сильнова, Е.Н. Басаргина, И.В. Дворяковский, А.Б. Сугак, Н.А. Маянский, М.К. Умарова // Педиатрическая фармакология. - 2012. - Т. 9, № 5. - С. 65-69.
18. Аскарлова, З.Ж. Физиология кровообращения у людей в связи с адаптацией к климатическим условиям: методические рекомендации / З.Ж. Аскарлова. – Алма-Ата, 1982. - 39 с.
19. Афанасьева, Г.А. Сезонные колебания смертности от осложнений артериальной гипертензии в г. Астрахани / Г.А. Афанасьева, Т.Н. Панова // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - № 5. - С. 134-138.
20. Афтанас, Л.И. Арктическая медицина в XXI веке. Доклад академика Л.И. Афтанаса, член-корреспондента РАН М.И. Воеводы, академика В.П., Пузырева, доктора биологических наук В.Н. Мельникова / Л.И. Афтанас, М.И. Воевода, В.П. Пузырев, В.Н. Мельников // Вестник Российской академии наук. - 2015. - Т. 85, № 5-6. - С. 501-506.
21. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Миradжян, Ю.А. Машаех. - Ставрополь: Принтмастер, 2002. - 112 с.

22. Баевский, Р.М. Введение в донозологическую диагностику / Р.М. Баевский, А.П. Береснева. - М.: «Слово», 2008. - 220 с.
23. Баженов, А.А. Влияние гелиофизических факторов на здоровье человека / А.А. Баженов, А.С. Аверина, М.В. Прикоп // Бюллетень ВСНЦ СО РАН. - 2016. - № 6. - С. 125-129.
24. Балашова, С.Н. Формирование нейтропении как следствие активации миграции нейтрофилов у практически здоровых людей на Севере / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева // Экология человека. - 2018. - № 8. - С. 41-45.
25. Барабанов, С.В. Физиология сердца: учеб. пособие / С.В. Барабанов, В.И. Евлахов, А.П. Пуговкин; под общ. ред. Б.И. Ткаченко. – СПб.: СпецЛит, 2001. - 143 с.
26. Барбараш, Н.А. Периодическое действие холода и устойчивость организма / Н.А. Барбараш // Успехи физиол. Наук. - 1996. - Т. 27, № 4. - С. 116-132.
27. Безпрозванная Е.А., Хаснулин В.И. Взаимосвязь адаптивно-восстановительного потенциала с функциональной асимметрией мозга у больных артериальной гипертонией жителей Севера // Труды III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов». Новосибирск. 2001. С. 39-42.
28. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепяхин. - М.: Универсум, 1993. - 397 с.
29. Бинги, В.Н. Общие характеристики магнитобиологических явлений / В.Н. Бинги // Влияние космической погоды на человека в космосе и на Земле: сб. науч. трудов Междунар. конференции ИКИ РАН (Москва, Россия, 4-8 июня 2012 г.) в 2 т.; под ред. А.И. Григорьева, Л.М. Зеленого. – Москва, 2012. – Т. 2. – С. 484-507.
30. Бичкаева, Ф.А. Резервные возможности эндокринной регуляции метаболических процессов у человека на Севере: автореф. ди. д-ра биол. наук / Ф.А. Бичкаева. –Архангельск, 2006.

31. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть у спортсменов / О.Л. Бокерия, А.Ю. Испирян // *Анналы аритмологии*. - 2013. - Т. 10, № 1. - С. 31-39.
32. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. - Екатеринбург: УрО РАН, 2005. - 190 с.
33. Бойцов, С.А. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климатогеографическими характеристиками / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, А.В. Концевая, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова, А.В. Капустина, В.Г. Кляшторный, М.Б. Худяков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2013. - Т 9, № 6. - С. 627-632.
34. Бочаров, М.И. Организация внутрисистемного ответа на локальное охлаждение у жителей Севера / М.И. Бочаров // *Физиологические механизмы природных адаптаций: тез. докл. 3-й всерос. с межд. участием симп.* – Иваново, 1999. - С. 16.
35. Бочаров, М.И. Физиологические проблемы защиты человека от холода: науч. докл.: сер. препр. Сыкт.ГУ № 34-04/ М.И. Бочаров. - Сыктывкар, 2004. - 40 с.
36. Бочаров, М.И. Звуковое восприятие при смене светового режима на Севере России / М.И. Бочаров // *Вестник Северного (Арктического) Федерального Университета: Серия “Медико-биологические науки”*. - 2013. - № 1. - С. 19.
37. Бочаров, М.И. Терморегуляция организма при холодových воздействиях / М.И. Бочаров // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. - 2015. - № 1. - С. 5-15.
38. Бочаров, М.И. Терморегуляция организма при холодových воздействиях / М.И. Бочаров // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. - 2015. - № 2. - С. 5-16.
39. Бочаров, М.И. Биоэлектрические процессы сердца при вызванной системной вазодилатации у мужчин в условиях Севера России / М.И. Бочаров, Б.Ф. Дерновой // *Физиология человека*. - 2005. - Т. 31, № 1. - С. 49-58.

40. Бочаров, М.И. Сердечно-сосудистая система и холод у человека на Севере / М.И. Бочаров, Н.Э. Истомина // Проблемы экологии человека: сб. науч. стат. всерос. конф. с междунар. участием. – Архангельск, 2000. - С. 32-37.
41. Бочаров, М.И. Фазовый анализ сосудистых терморегуляторных реакций при прессорно-холодовой пробе / М.И. Бочаров, А.А. Сорокин // Физиология человека. - 1992. - Т. 18, № 2. - С. 157-161.
42. Бочаров, М.И. Изменение температурной чувствительности у человека в процессе адаптации к холоду и гипоксии / М.И. Бочаров, С.И. Сороко // Физиология человека. - 1992. - Т. 18, № 3. - С. 157-160.
43. Боченков, А.А. Информативность холодовой нагрузки при оценке холодовой устойчивости организма военнослужащего / А.А. Боченков, Г.Г. Загородников // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. - 2011. - Т.12, № 1. - С. 178-183.
44. Буганов, А.А. Вопросы профилактической кардиологии в экологически нестабильном районе Крайнего Севера / А.А. Буганов, Л.Е. Уманская, Л.В. Саламатина. – Надым, 2000. – 204 с.
45. Букаускас, Ф.Ф. Межклеточное электрическое взаимодействие и процессы распространения возбуждения в сердце в норме и при гипоксии: автореф. дис. д-ра биол. наук / Ф.Ф. Букаускас. - Купавна, 1982. - 38 с.
46. Булыгина, Е.Н. Влияние холода на организм человека / Е.Н. Булыгина, О.Ю. Когина, А.Б. Гудков // Бюллетень Северного Государственного медицинского университета. - 2018. - № 1 (40). - С. 132-133.
47. Быченко, И.Г. АКТГ гипофиза в регуляции сердечно-сосудистой системы / И.Г. Быченко // Успехи соврем. биол. - 1980. - Т. 89, № 3. - С. 461-472.
48. Варламова, Н.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы жителей Европейского Севера / Н.Г. Варламова // Медицинская наука в Республике Коми. Вести Коми научного центра. - 2000. - Вып. 16. - С. 28-42.
49. Варламова, Н.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека на Севере: дис. канд. биол. наук / Н.Г. Варламова. – Сыктывкар, 2001. - 168 с.

50. Варламова, Н.Г. Годовой цикл электрокардиограммы у женщин Европейского Севера / Н.Г. Варламова, Е.Р. Бойко // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. - 2018. - № 1. - С. 57-64.
51. Величковский, Б.Т. Причины и механизмы снижения коэффициента использования кислорода в легких человека на Крайнем Севере / Б.Т. Величковский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 2. - С. 97-101.
52. Вершинина, А.М. Особенности некоторых патогенетических механизмов и методы коррекции артериальной гипертензии в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. д-ра мед. наук / А.М. Вершинина. – Томск, 2000. – 56 с.
53. Ветошкин, А.С. Эффективность хронотерапии артериальной гипертензии с учетом клинико-патогенетических особенностей хроноструктуры артериального давления в условиях вахтового режима труда в Заполярье: автореф. дис. д-ра мед. наук / А.С. Ветошкин. – Томск, 2014. – 40 с.
54. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии; [пер. с нем.] / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М.: Мед. лит., 2007 – 249 с.
55. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии / У. Вилкенсхоф, И.М. Крук. - 2007. - 240 с.
56. Виллорези, Дж. Влияние межпланетных и геомагнитных возмущений на возрастание числа клинически тяжелых случаев медицинских патологий (инфарктов миокарда и инсультов) / Дж. Виллорези, Т.К. Бреус, Л.И. Дорман, Н. Ючи, С.И. Рапопорт // Биофизика. - 1995. - Т.40, № 5. - С. 983-994.
57. Виноградов, А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней / А.В. Виноградов. – М.: Медицина, 1987. - 268 с.
58. Гаврилова, Е.А. Внезапная смерть в спорте: причины, частота возникновения, профилактика / Е.А. Гаврилова, О.А. Чурганов // Наука в олимпийском спорте. - 2014. - №4. - С. 36-41.



59. Гаврилова, М.К. Районирование (зонирование) Севера Российской Федерации: / М.К. Гаврилова // Сбор. науч. трудов по материалам всерос. конф. с междунар. участием – Якутск, 2007. – С. 64-98.
60. Гапон, Л.И. Артериальная гипертония в условиях Тюменского Севера. Десинхронизация и гиперактивность организма как факторы формирования болезни / Л.И. Гапон, Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Д.Г. Губин. – М.: «Медицинская книга», 2009. – 208 с.
61. Гембицкий, Е.В. Артериальная гипотензия / Е.В. Гембицкий // Клиническая медицина. -1997. - Т. 75, № 1. - С. 56-60.
62. Гимаев, Р.Х. Влияние антигипертензивной монотерапии лозартаном на процессы электрического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертонией / Р.Х. Гимаев // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2015. - № 2. - С. 15.
63. Горячева, Т.В. Внезапная смерть в спорте / Т.В. Горячева, О.И. Шепелева // Актуальные вопросы и перспективы медицины: сборник трудов конференц. – Омск, 2016. - С. 30-32.
64. Грибанов, А.В. Церебральный энергообмен как маркер адаптивных реакций человека в природно-климатических условиях арктической зоны Российской Федерации / А.В. Грибанов, Н.Ю. Аникина, А.Б. Гудков // Экология человека. -2018. - № 8. - С. 32-40.
65. Грибанов, А.В. Некоторые особенности гемодинамики у северян трудоспособного возраста / А.В. Грибанов, А.А. Коробицын, Н.В. Тимохова // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы X междунар. симпоз. - Москва, 2001. - С. 138-139.
66. Григорьева, Е.А. Функциональное состояние левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией с различными типами гипертрофии левого желудочка в покое и при ручной изометрической нагрузке / Е.А. Григорьева, А.С. Празднов // Кардиология. - 1999. - №7. - С. 20-25.
67. Григорьева, Е.А. Сезонная динамика показателей смертности населения города Биробиджана / Е.А. Григорьева, А.Б. Суховеева // Известия

- Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. - Т. 15, № 3 (6). - С. 1756-1759.
68. Гудков, А.Б. Физиологическая характеристика нетрадиционных режимов организации труда в Заполярье: автореф. дис. д-ра. мед. наук / А.Б. Гудков. - Архангельск, 1996. - 32 с.
69. Гудков, А.Б. Физиологическая характеристика нетрадиционных режимов организации труда в Заполярье / А.Б. Гудков, Ю.Р. Теддер, Ю.Л. Пацевич. – Архангельск: Издат. Центр АГМА, 1998. – 208 с.
70. Гудков, А.Б. Лыжники массовых спортивных разрядов в условиях Европейского Севера / А.Б. Гудков, И.В. Мануйлов, В.И. Торшин, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. - 2016. - №7. - С. 31-36.
71. Гудков, А.Б. Сезонные изменения гемодинамических показателей у спортсменов-лыжников на Европейском Севере России / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, И.В. Мануйлов // Вестник Северного Арктического университета. - 2014. - № 1. - С. 56-63.
72. Гудков, А.Б. Новоселы на Европейском Севере. Физиолого-гигиенические аспекты: монография / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2012. – 285 с.
73. Гудков, А.Б. Реакция системы внешнего дыхания на локальное охлаждение у молодых лиц трудоспособного возраста / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Б.А. Скрипаль // Медицина труда и промышленная экология. - 2009. - № 4. - С. 26-30.
74. Гудков, А.Б. Реакции кардиореспираторной системы нефтяников на экспедиционный режим труда в заполярье / А.Б. Гудков, А.С. Сарычев, Н.Ю. Лабутин // Экология человека. - 2005. - № 8. - С. 43-48.
75. Гудков, А.Б. Характер метаболических изменений у рабочих при экспедиционно-вахтовом режиме труда в Заполярье / А.Б. Гудков, Ю.Р. Теддер // Физиология человека. - 1999. - № 3. - С. 138-142.

76. Гудков, А.Б. Физиологические реакции системы кровообращения на локальное охлаждение кожи конечностей у юношей и девушек – уроженцев Европейского Севера / А.Б. Гудков, И.П. Уварова, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова, В.П. Пащенко // Экология человека. - 2017. - № 2. - С. 22-26.
77. Гудков, А.Б. Адаптивные реакции организма моряков рыбопромышленного флота: монография / А.Б. Гудков, Ф.А. Щербина, И.Л. Мызников. - Архангельск: изд-во Северного государственного медицинского университета, 2011. – 241 с.
78. Гундаров, И.А. Изучение региональных различий в заболеваемости и смертности населения с позиций синдрома географической широты / И.А. Гундаров, Н.Л. Зильберт // Вестн. АМН СССР. - 1991. - № 11. - С. 52-56.
79. Гуревич, М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения / М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. - 2005. - № 6. - С. 56-57.
80. Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. - М.: Эльф-3, 2004. - 168 с.
81. Давиденко, В.Д. Ранняя диагностика, клиника, лечение и профилактика пограничной артериальной гипертонии у пришлого населения Крайнего Севера и Сибири / В.Д. Давиденко, Н.Р. Деряпа, С.А. Дарянина. – М.: Новосибирск, 1989. – 25 с.
82. Данишевский, Г.М. Патология человека и профилактика заболеваний на Севере / Г.М. Данишевский. – Москва, 1968. – 412 с.
83. Демин, Д.Б. Возрастные особенности функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у подростков различных арктических территорий / Д.Б. Демин, Л.В. Поскотинова, Е.В. Кривоногова // Экология человека. - 2015. - № 7. - С. 27-32.
84. Демин, Д.Б. Роль сеансов кардиобиоуправления в формировании нейрофизиологических реакций на экспериментальное охлаждение организма человека / Д.Б. Демин, Л.В. Поскотинова, Е.В. Кривоногова, О.В.

- Кривоногова, М.А. Овсянкина // Журн. мед.-биол. исследований. - 2019. - Т. 7, № 3. - С. 261-271.
85. Демченко, И.Т. Метаболические факторы регуляции / И.Т. Демченко // Физиология кровообращения: регуляция кровообращения (руководство по физиологии). – Л.: Наука, 1986. - С. - 67-93.
86. Дерягина, Л.Е. Психофизиологические свойства личности и особенности регуляции сердечного ритма под влиянием трудовой деятельности / Л.Е. Дерягина, Т.В. Цыганок, Л.Г. Рувинова, А.Б. Гудков // Медицинская техника. - 2001. - № 3 -. С. 40-44.
87. Деряпа, Н.Р. Человек в Антарктиде / Н.Р. Деряпа, А.Л. Матусов, И.Ф. Рябинин. – Л.: Медицина, 1975. - 184 с.
88. Деряпа, Н.Р. Адаптация человека в полярных районах земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. – Л.: Медицина, 1977. - 296 с.
89. Джонсон, Н. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке. Методы обработки данных / Н. Джонсон, Ф. Лион. - М.: Мир, 1980. - 610 с.
90. Добродеева, Л.К. Экологическая зависимость иммунологической реактивности: научн. докл. КНЦ УрО РАН; Вып. 366 / Л.К. Добродеева. – Сыктывкар, 1995. - 20 с.
91. Добродеева, Л.К. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина // Физиология человека. - 2016. - Т. 42, №6. - С. 106-115.
92. Доршакова, Н.В. Особенности патологии жителей Севера / Н.В. Доршакова, Т.А. Карапетян // Экология человека. - 2004. - № 6. - С. 48-52.
93. Дубинин, К.Н. Роль гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера / К.Н. Дубинин, Е.В. Типисова // Известия Самарского НЦ РАН. - 2012. - Т. 14, № 5(2). - С. 330-332.

94. Душкова, Д.О. Экология и здоровье человека: региональные исследования на европейском Севере России / Д.О. Душкова, А.В. Евсеев. – Москва, 2011. - 192 с.
95. Евдокимов, В.Г. Формирование сезонной адаптации к холоду кардиореспираторной системы человека / В.Г. Евдокимов // Адаптация и резистентность организма на Севере (физиолого-биохимические механизмы). -Сыктывкар, 1990. - С. 42-54. (Тр. Коми НЦ УрО АН СССР. №115).
96. Евдокимов, В.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у человека на Севере: автореф. дис. д-ра биол. наук / В.Г. Евдокимов. -Сыктывкар, 2004. - 34 с.
97. Евдокимов, В.Г. Сезонные изменения кардиореспираторных показателей у человека на Севере / В.Г. Евдокимов, А.Т. Кеткин // Физиология человека. - 1982. - Т. 8, №3. - С. 481-488.
98. Евдокимов, В.Г. Модулирующее влияние факторов Севера на кардиореспираторную систему человека в онтогенезе / В.Г. Евдокимов, О.В. Рогачевская, Н.Г. Варламова. - Екатеринбург: УрО РАН. - 2007. - 257 с.
99. Евлахов, В.И. Основы физиологии сердца: учеб. пособие / В.И. Евлахов, А.П. Пуговкин, Т.Л. Рудакова, Л.Н. Шалковская. - СПб: СпецЛит., 2015. - 335 с.
100. Егорова, Н.А. Применение метопролола при стенокардии / Н.А. Егорова, О.А. Манешина // Фарматека. 2004.- № 8. - С. 3-5.
101. Еськов, В.М. Холодовые воздействия на Севере России и их влияние на двигательную активность мужчин / В.М. Еськов, А.Е. Баженова, Л.К. Ильяшенко, С.В. Григорьева // Экология человека. - 2019. - № 6. - С. 39-44.
102. Ефимова, Н.В. Эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций кардиореспираторной системы в годовом цикле у молодых лиц 18-22 лет, уроженцев Европейского Севера: дис. канд. мед. наук / Н.В. Ефимова. - Москва, 2013. - 16 с.

103. Жернакова, Ю.В. Роль  $\beta$  – адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Системная гипертензия. - 2015. - Т. 12, № 1. - С. 10-18.
104. Зенина, О.Ю. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы: обзор литературы / О.Ю. Зенина, И.И. Макарова, Ю.П. Игнатова, А.В. Аксенова // Экология человека. – 2017. - № 1. - С. 25-33.
105. Зенченко, Т.А. Характеристика индивидуальных реакций сердечно-сосудистой системы здоровых людей на изменение метеорологических факторов в широком диапазоне температур / Т.А. Зенченко, А.Н. Скавуляк, Н.И. Хорсева, Т.К. Бреус // Геофизические процессы и биосфера. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 22–43.
106. Зефирова, А.Л. Ионные каналы нервного окончания / А.Л. Зефирова, Г.Ф. Ситдикова // Успехи физиол. Наук. - 2002. - Т.33, № 4. - С.3-33.
107. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник) / под ред. Т.С. Виноградовой М.: Медицина, 1986. - 416 с.
108. Истомина, Н.Э. Функциональный ответ сердечно-сосудистой системы на холод у молодых людей на Европейском Севере: автореф. дис. канд. биол. наук. / Н.Э. Истомина. - Архангельск, 2000. - 19 с.
109. Кадин С.В., Баранов В.Л. Ремоделирование левого желудочка у больных первичным гипотиреозом в зависимости от уровня артериального давления // Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ. Санкт-Петербург, 2003. – СПб., изд. 2003. – С. 110.
110. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. - 192 с.
111. Казначеев, В.П. Клинические аспекты полярной медицины / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев. – М.: «Медицина», 1986. – 206 с.
112. Карлов, В.А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - № 5. - С. 108-113.

113. Кандрор, И.С. Функциональное состояние организма в процессе акклиматизации в Арктике / И.С. Кандрор // Проблемы Севера. - 1962.- №6. - С. 34-48.
114. Кандрор, И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере / И.С. Кандрор. – М.: Медицина, 1968. - 280 с.
115. Карпин, В.А. Современные медико-экологические аспекты внутренних болезней на урбанизированном Севере / В.А. Карпин // Терапевтический архив. – 2003. - № 1. - С. 30-35.
116. Карпин, В.А. Сравнительный анализ и синтез показателей сердечно-сосудистой системы у представителей арктического и высокогорного адаптивных типов / В.А. Карпин, О.Е. Филатова, Т.В. Солтыс, А.А. Соколова, Ю.В. Башкатова, А.Б. Гудков // Экология человека. - 2013. - № 7. - С. 3-9.
117. Карпин, В.А. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера / В.А. Карпин, О.И. Шувалова, А.Б. Гудков // Экология человека. - 2011. - № 10. - С. 48-52.
118. Карпман, В.Л. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. – М.: Физкультура и спорт, 1988. - 208 с.
119. Карпман, В.Л. Величины сердечного выброса / В.Л. Карпман, В.В. Парин // Физиология кровообращения. Физиология сердца. - Л.: Наука, 1980. - С. 271-271.
120. Карпман, В.Л. Изменение сердечного выброса при некоторых физиологических состояниях / В.Л. Карпман, В.В. Парин // Физиология кровообращения. Физиология сердца. - Л.: Наука, 1980. - С. 275-280.
121. Катюхин, В.Н. Артериальная гипертензия на Севере / В.Н. Катюхин, Д.В. Бажухин, И.Ф. Бажухина. – М.: Сургут, 2000. - 131 с.
122. Киблер Н.А., Ахметзянова С.В., Нужный В.П. Взаимосвязь между длительностью реполяризации и сократительной функцией миокарда желудочков сердца собаки при антиортостатической гипокинезии. //Анналы аритмологии. 2016. Т.13.№4. С.240-248.

123. Ким, Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии / Л.Б. Ким. - Новосибирск: Наука, 2015. - 216 с.
124. Киселев-Романов, А.А. Повышение уровня смертности в зимний период / А.А. Киселев-Романов. – М.: ФедералПресс. МЗ. РФ, 5 сентября 2019.
125. Коболава, Ж.Д. Состояние плечевой артерии у больных артериальной гипертонией с разными вариантами ремоделирования левого желудочка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - №5. – С.24-29.
126. Козлов, В.И. Морфофункциональная перестройка сосудов микроциркуляторного русла под влиянием локального охлаждения / В.И. Козлов, М.В. Попов // Физиол. человека. - 1983. - Т. 9, № 4. - С. 627-633.
127. Козлов, И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология. - 2009. - Т. 5, № 1. - С. 89-97.
128. Койранский, Б.Б. Использование методики определения функциональной мобильности холодовых рецепторов при субнормальных температурах воздуха / Б.Б. Койранский, Л.Я. Уквальберг, М.В. Дмитриев // Методы исследования теплообмена и терморегуляции. - Киев, 1968. - С. 88-90.
129. Комадел, Л. Физиологическое увеличение сердца / Л. Комадел, Э. Барта, М. Коканец. - Братислава: Изд-во Словацкой А.Н., 1968. - 286 с.
130. Комаров, Ф.И. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. - 2005. - №8. - С. 3-6.
131. Коркушко, О.В. Клиническая кардиология в / О.В. Коркушко. - М.: Медицина, 1980. - 288 с.
132. Коркушко, О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст / О.В. Коркушко. - М.: Медицина, 1983. - 176 с.
133. Котовская, Ю.В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии / Ю.В. Котовская // Росс. Медицинский журнал. «Медицинское обозрение». - 2019. - № 10. - С. 34-39.



134. Красникова, Т.Л.  $\beta$ -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности / Т.Л. Красникова, С.А. Габрусенко // Успехи физиологических наук. - 2000. - Т. 31, № 2. - С. 35-50.
135. Кривошапкина, З.Н. Показатели липидного обмена у пришлых жителей Якутии в зависимости от сроков проживания на Севере / З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.И. Семенова // Якутский медицинский журнал. - 2018. - № 2. - С. 28-30.
136. Кривощеков, С.Г. Системные механизмы адаптации и компенсации при кратковременных стрессорных воздействиях / С.Г. Кривощеков // Рос. физиол. журн. Им. И.М. Сеченова. - 2004. - Т. 90, № 8. - С. 200.
137. Кривощеков, С.Г. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и метаболических показателей у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления / С.Г. Кривощеков, И.А. Пинигина, Н.В. Махарова // Бюллетень СО РАМН. - 2009. - № 6. - С. 100.
138. Купчинская Е.Г., Матова Е.А., Мищенко Л.А., Лизогуб И.В., Моспан М.П. Влияние гипертрофии левого желудочка на состояние его диастолической функции // Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ. Санкт-Петербург. 2003. – СПб., изд. 2003. – С. 154.
139. Кушаковский, М.С. Калиевая и индераловая пробы для дифференциации органических и функциональных изменений периода реполяризации электрокардиограмм / М.С. Кушаковский, К.Н. Медведева // Кардиология. - 1972. - № 2. - С. 33-42.
140. Лебедев, В.П. Бульбарно-спинальный уровень нервной регуляции сосудов / В.П. Лебедев // Физиология кровообращения: регуляция кровообращения (руководство по физиологии). – Л.: Наука, 1986. - С. 230-271.
141. Леонова, М.В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертонии: данные доказательной медицины и реальная практика / М.В. Леонова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. - Т. 8, № 1. - С. 75.

142. Ли, В.А. Физиологическая характеристика сезонных изменений адапционных реакций организма при разных уровнях артериального давления: дис. канд. мед. наук / В.А. Ли. - Москва, 2009. - 134 с.
143. Лукманова, Н.Б. Возрастные изменения гемодинамики у мужчин при локальных холодовых воздействиях: дис. канд. биол. наук / Н.Б. Лукманова. – Архангельск, 2000. - 18 с.
144. Максимов, А.Л. Современные проблемы адапционных процессов и экологии человека в приполярных и арктических регионах России: концептуальные подходы их решения / А.Л. Максимов // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2015. - № 1. - С. 131-143.
145. Максимов, А.Л. Перестройка кардиоритма и гемодинамики при ортостазе у аборигенов и европеоидов крайнего Севера с различными типами вегетативной регуляции / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова // Экология человека. - 2017. - №8. - С. 21-28.
146. Максимов, А.Л. Перестройка кардиогемодинамики, кардиоинтервалографии и микроциркуляции крови при локальной холодовой пробе у юношей уроженцев Севера / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова, А.В. Харин // Физиология человека. -2017. - Т. 43, №4. - С. 114-125.
147. Максимов, А.Л. Физиолого-морфологические особенности формирования тиреоидного статуса у аборигенов и приезжего населения Магаданской области / А.Л. Максимов, А.Л. Горбачев // Физиология человека. - 2001. - Т. 27, №4. - С. 130-136.
148. Максимов, А.Л. Инварианты морфометрической нормы щитовидной железы у взрослого населения Магаданского района: научно-практические рекомендации / А.Л. Максимов, А.Л. Горбачев, А.В. Ефимова. – Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2000. - 51 с.
149. Максимов, А.Л. Перестройка основного обмена у человека в экстремальных природно-климатических / А.Л. Максимов, В.Ш. Белкин, Е.Д. Кобылянский // Вестник СВНЦ ДВО РАН. - 2009. - №3. - С. 91-96.

150. Максимов, А.Л. Адаптивные изменения параметров кардиоритма мигрантов Крайнего Севера / А.Л. Максимов, В.Ш. Белкин, Н.Н. Максимова // Физиологические механизмы природных адаптаций: тез. докл. III всерос. симпозиум. – Иваново, 1999. – С. 105-106.
151. Максимов, А.Л. Структура капилляров и микроциркуляции у аборигенов и у коренных европеоидов – постоянных жителей крайнего Севера / А.Л. Максимов, А.В. Харин // Экология человека. - 2016. - №11. - С. 23-28.
152. Малиновская, Н.К. Роль мелатонина в организме человека / Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. - 1997. - №10. - С. 15-22.
153. Малявская, С.И. Особенности параметров фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25 (ОН)D у детей и подростков, проживающих в условиях арктической зоны Российской Федерации / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Стрелкова, А.В. Лебедев // Экология человека. - 2018. - №12. - С. 26-31.
154. Маляренко, Ю.Е. Вегетативное обеспечение хронотропной функции сердца / Ю.Е. Маляренко, Т.Н. Маляренко, А.В. Матюхов, Ю.А. Говша // Вестник Тамбовского университета. - 2001. – Т. 6, № 2. - С. 230-239.
155. Манешина, О.А. Современная антигипертензивная терапия: место  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола / О.А. Манешина, С.Б. Ерофеева, Ю.Б. Белоусов, А.В. Соколов, И.Ф. Тищенко // Consilium Medicum. - 2011. - Т.13, № 1. - С. 28-33.
156. Манешина, О.А. Состояние и функционирование бета-адренорецепторов и их модификация на фоне лечения бета-адреноблокаторами больных с артериальной гипертонией и с хронической сердечной недостаточностью / О.А. Манешина, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Российский кардиологический журнал. - 2005. - Т5, № 55. - С. 80-86.
157. Мануйлов, И.В. Сезонная динамика биоэлектрической активности миокарда у спортсменов лыжников на Европейском Севере / И.В. Мануйлов // Экология человека. - 2014. - №3. - С. 14-17.

158. Марков, А.Л. Чувствительность к атмосферным и геомагнитным факторам функциональных показателей организма здоровых мужчин жителей Севера России / А.Л. Марков, Т.А. Зенченко, Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2013. - Т. 47, № 2. - С. 29-32.
159. Марков, Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиол. наук. - 2001. - Т.32, № 3. - С. 49-65.
160. Маслов, Л.Н. Влияние долговременной адаптации к холоду на состояние сердечно-сосудистой системы / Л.Н. Маслов, Е.А. Вычужанова // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2013. - Т. 99, № 10. - С. 1113-1124.
161. Маслов, Л.Н. Влияние долговременной адаптации к холоду на состояние сердечно-сосудистой системы / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2015. - Т. 101, № 5. - С. 525-537.
162. Матвеев, Л.Н. Морфофункциональная характеристика сердца у жителей Севера / Л.Н. Матвеев, А.Г. Марачев // Научно-технический прогресс и приполярная медицина: тез. докл. - Новосибирск, 1978. - С. 34-35.
163. Медведев, В.И. Закономерности взаимодействия гормональных влияний и собственной активности клеток в процессе адаптации / В.И. Медведев, Н.И. Косенков // Физиол. человека. - 1989. - Т. 15, № 1. - С. 121-130.
164. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М.: «Наука», 1981. – 256.
165. Мерсер, Дж.Б. Сезонные изменения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / Дж.Б. Мерсер, М.И. Бочаров; под ред. М.И. Бочарова // Мат. междунар. науч.-практ. конф. – Архангельск, 1998. - С. 111-124.
166. Милованов, А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера / А.П. Милованов. – Новосибирск: Наука, 1981. - 172 с.
167. Минут-Сорохтина, О.П. Термическая чувствительность / О.П. Минут-Сорохтина // Физиология терморегуляции. - Л.: Наука, 1984. - С. 29-77.
168. Мироновская, А.В. Прогнозная оценка неотложной сердечно-сосудистой патологии у населения северной урбанизированной территории / А.В.

- Мироновская, Р.В. Бузинов, А.Б. Гудков // *Здравоохранение Российской Федерации*. - 2011. - № 5. - С. 66-67.
169. Миррахимов, М.М. Экологическая кардиология человека / М.М. Миррахимов // *Кардиология*. - 1979. - Т. 19, № 8. - С. 44-48.
170. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – 2-е изд., перераб. и доп. - Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2002. - 290 с.
171. Мойбенко, А.А. Рефлекторная регуляция / А.А. Мойбенко, В.М. Шабан // *Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии)*. – Л.: Наука, 1986. - С. 186-229.
172. Мохаммед, Т. Джабер Маяхи. Влияние даларгина на содержание гормонов гипофизарно-надпочечникового и гипофизарно-тиреоидного эндокринного комплексов в крови крыс при гипотермии / Т. Джабер Маяхи Мохаммед, Н.К. Кличханов // *Известия Самарского НЦ РАН*. - 2012. - Т.14, №5. - С. 273-277.
173. Мочалова, М.И. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у молодых мужчин, приехавших в Заполярье: автореф. дис. канд. мед. наук / М.И. Мочалова. - Архангельск, 1972. – 22 с.
174. Мур-Ид, М. Внутренняя временная упорядочность. Биологические ритмы: [пер. с англ.] / М. Мур-Ид, Ф. Салзмен; под ред. Ю. Ашоффа. – М.: «Мир», 1984. - Т.1. - С. 240-274.
175. Нагорнев, С.Н. Влияние климатогеографических факторов Арктики на здоровье человека: метаболические и патофизиологические аспекты / С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий, С.М. Юдин, В.В. Худов, М.Ю. Яковлев // *Российский журнал восстановительной медицины*. - 2019. - № 2. - С. 4-32.
176. Неберидзе, Д.В. Актуальные вопросы применения  $\beta$  – адреноблокаторов в клинической практике / Д.В. Неберидзе // *Системная гипертензия*. - 2016. - Т. 13, №3. - С. 21-23.

177. Неверова, Н.П. К вопросу о физиологических механизмах начального периода акклиматизации в Арктике / Н.П. Неверова, Т.И. Андропова // Адаптация человека. – Л.: Наука, 1972. - С. 191-196.
178. Ноздрачев, А.Д. Один из взглядов на управление сердечным ритмом: интракардиальная регуляция / А.Д. Ноздрачев, С.А. Котельников, Ю.П. Мажара, К.М. Наумов // Физиология человека. - 2005. - Т. 31, № 2. - С. 116-129.
179. Новиков, В.П. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности / В.П. Новиков, Т.Н. Новикова, С.Р. Кузьмина-Крутецкая, Е.В. Ироносков // Кардиология. - 2001. - №2. - С. 78-85.
180. Новиков, В.И. Эхокардиография: методика и количественная оценка / В.И. Новиков, Т.Н. Новикова - М.: МЕДпресс-информ, 2017. - 96 с.
181. Новиков В.С. Проблема адаптации в авиации и космонавтике / В.С. Новиков // Физиология летного труда. – СПб., 1997. – С. 89-106.
182. Овчаров, Е.А. Охрана здоровья нефтяников Западной Сибири в производственном объединении / Е.А. Овчаров // Здравоохранение РФ. – 1998 - №4. - С. 29-31.
183. Орлов, В.В. Влияние больших полушарий на систему кровообращения / В.В. Орлов // Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии). - Л.: Наука, 1986. - С. 289-316.
184. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – М.: Медицина, 1983. - 528 с.
185. Осипов, В.Н. Особенности адаптационных и восстановительных реакций системы кровообращения на физическую нагрузку у баскетболисток высшей лиги / В.Н. Осипов, Е.Н. Осипова // Физическое воспитание студентов (Харьков). - 2011. - № 4. - С. 60-63.
186. Панин, Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Панин Л.Е. – М.: Медицина, 1978. - 189 с.

187. Пантелеева, Н.И. Реполяризация желудочков сердца лыжников-гонщиков на разных этапах годичного тренировочного цикла / Н.И. Пантелеева, И.М. Рощевская // Физиология человека - 2018. - Т. 44.- №5. - С. 66-73.
188. Пастухов, Ю.Ф. Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии / Ю.Ф. Пастухов, А.Л. Максимов, В.В. Хаскин. – Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2003. – Т.1. – 373 с.
189. Поликарпов, Л.С. Артериальная гипертензия в экологических условиях Крайнего Севера у пришлого населения. Медико-санитарное обеспечение населения Крайнего Севера / Л.С. Поликарпов. – М.: Красноярск, 1982. - С. 104-108.
190. Поликарпов, Л.С. Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика / Л.С. Поликарпов, А.В. Лапко, И.И. Хамнагадаев, Н.А. Яскевич. – Новосибирск: Наука, 2005. – 196 с.
191. Попов, А.И. Распространенность некоторых факторов риска у лиц с артериальной гипертензией на Крайнем Севере / А.И. Попов, С.А. Токарев, В.Ю. Демиденко // Сборник резюме докладов итоговой научной конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 1-2 октября, 2003 г.). – СПб., изд. 2003. - 440 с.
192. Попов, В.А. О физиологических сдвигах в организме здоровых людей в Арктике / В.А. Попов // Клин. мед. - 1965. - №6. - С. 95-100.
193. Попова, О.Н. Характеристика адаптивных реакций внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, жителей европейского Севера: дис. д-ра мед. наук / О.Н. Попова. - Москва, 2009. - 254 с.
194. Попова, О.Н. Компенсаторно-приспособительная перестройка системы внешнего дыхания у жителей Крайнего Севера / О.Н. Попова, Н.А. Глебова, А.Б. Гудков // Экология человека. - 2008. - № 10. - С. 31-33.
195. Преображенский, Д.В. Бисопролол — высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор: Клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Д.В. Преображенский, И.Д. Вышинская, Н.И. Некрасова // Consilium medicum. - 2009. – Т. 11, № 10. - С. 121.

196. Проссер, Л. Сравнительная физиология животных / Л. Проссер. – М.: Мир, 1977. - 160 с.
197. Прошева, В.И. Принципы пейсмекерной организации предсердно-желудочкового соединений в сердце позвоночных: автореф. дис. д-ра биол. наук / В.И. Прошева. - Сыктывкар, 1997. - 43 с.
198. Прошева, В.И. Строение правого мышечного предсердно-желудочкового клапана в сердце птиц / В.И. Прошева, И.В. Рапота // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – Ленинград, 1989. - Т. ХСVI, № 1. - С. 50-55.
199. Пуликов, А.С. Фенотипические особенности морфогенеза сердца новорожденных детей в условиях высоких широт / А.С. Пуликов // Адаптация человека и животных: тез. докл. XI Всесоюз. симпоз. «Биологические проблемы Севера». - Якутск, 1986. - С. 41-42.
200. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство: [пер. с англ.] / Э. Райдинг. - М.: МЕДпресс-информ., 2010. - 280 с.
201. Ронжина, О.А. Артериальная гипертензия и миокардиальная дисфункция у спортсменов, тренирующих выносливость: дис. канд. мед. наук / О.А. Ронжина. - Кемерово, 2014. - 145 с.
202. Рощевский, М.П. Сезонные изменения параметров кардиореспираторной системы жителей Севера / М.П. Рощевский, В.Г. Евдокимов, А.С. Овсов // Физиология человека. - 1993. - Т. 19, № 6. - С. 44-50.
203. Рощевский, М.П. Сезонные и социальные влияния на кардиореспираторную систему жителей Севера / М.П. Рощевский, В.Г. Евдокимов, Н.Г. Варламова // Физиология человека. - 1995. - Т. 21, № 6. - С. 55-59.
204. Рощевский, М.П. Функциональная стабильность сердечной деятельности северных оленей при отрицательных температурах среды / М.П. Рощевский, Н.И. Коновалов, Д.Н. Шмаков // Экология. - 1977. - №2. - С. 96-98.
205. Рудык, Ю.С. ХСН и генетический полиморфизм: роль  $\alpha$ -адренорецепторов / Ю.С. Рудык // Серцева недостатність (Україна). - 2009. - № 2. - С. 20.
206. Рэйляну, Р.И. Особенности реакций центральной гемодинамики и регионарных систем кровотока человека на локальные холодовые



- воздействия разной мощности: автореф. дис. канд. биол. наук / Р.И. Рэйляну. – Архангельск, 2008. - 18 с.
207. Савенков, М.П. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертонии: претензии на лидерство / М.П. Савенков, С.Н. Иванов, М.Н. Палкин // *Consilium Medicum*. - 2011. - Т. 13, № 1. - С. 76-79.
208. Савенков, М.П. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертонией / М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Т.Е. Сафонова // *Трудный пациент*. - 2007. - Т.5, № 3. - С. 17-20.
209. Самойленко А.В., Юров А.Ю., Евлахов В.И., Поясов И.З. Актуальные вопросы регуляции венозного возврата. *Медицинский Академический журнал* 2010. №4, Т.10, С.7-20.
210. Сарычев, А.С. Оценка физиологических резервов у вахтовиков в полевых условиях заполярья / А.С. Сарычев, А.Б. Гудков // *Экология человека*. - 2011. - № 11. - С. 14-18.
211. Севостьянова, Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма у человека на Севере (Литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // *Бюллетень сибирской медицины*. - 2013. - № 1. - С. 93-100.
212. Сезонная динамика физиологических функций у человека на Севере / под ред. Е.Р. Бойко. - Екатеринбург: УрО РАН, 2009. - 221 с.
213. Семененя, И.Н. Функциональное значение щитовидной железы / И.Н. Семененя // *Успехи физиол. наук*. - 2004. - Т. 35, № 2. - С. 41.
214. Симонова Н.Н. Психология вахтового труда на Севере / Н.Н. Симонова. – Архангельск: Поморский государственный университет, 2010. – 359 с.
215. Слоним, А.Д. Об изучении и классификации сложных форм физиологических адаптаций / А.Д. Слоним // *Физиологические адаптации в природе и эксперименте*. - Фрунзе: Илим, 1978. - С. 9-26.
216. Смирнова, М.Д. Артериальная гипертония «urgency» против «emergency»: вопросы терминологии, дифференциальной диагностики и лечения / М.Д. Смирнова // *Росс. Медицинский журнал. «Медицинское обозрение»*. - 2019. - № 1. - С. 77-82.

217. Смирнова, М.Д. Эффективность фиксированной комбинации лозортана и амлодипина у больных артериальной гипертонией: сезонные особенности / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Н. Бланкова, М.В. Вицень, Т.В. Цыбульская, Ю.Ф. Дианова, Ф.Т. Агеев // Евразийский кардиологический журнал. - 2017. - № 2. - С. 34-41.
218. Смирнова, М.Д. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование) / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, Е.Б. Яровая, Ф.Т. Агеев // Кардиологический вестник. - 2016. - № 11. - С. 43-51.
219. Смирнова, М.И. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний / М.И. Смирнова, В.М. Горбунов, Г.Ф. Андреева, О.В. Молчанова, Е.Ю. Федорова, А.М. Калинина, М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, // Профилактическая медицина. - 2012. - № 6. - С. 76-86.
220. Смирнова, М.И. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Ч. 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов / М.И. Смирнова, В.М. Горбунов, Д.А. Волков, С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, А.Д. Деев, Я.Н. Кошелявская, Е.Н. Белова, А.М. Калинина, Г.Ф. Андреева, Е.В. Платонова, С.В. Романчук, О.А. Назарова, О.А. Белова, С.А. Рачкова, Н.С. Соколова, Е.А. Кравцова, П.В. Долотовская, П.Я. Довгалевский, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян // Профилактическая медицина. - 2015. - № 6. - С. 78-86.
221. Смоленская, О.Г. Эгилек в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС с нормальным и повышенным уровнем артериального давления / О.Г. Смоленская, И.В. Жданова, Н.М. Семянникова, Н.Н. Силкина // Российский кардиологический журнал. - 2002. - № 4. - С. 48.

222. Совершаева, С.Л. Особенности гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у жителей Европейского Севера СССР: автореф. дис. канд. мед. наук / С.Л. Совершаева. - М., 1984. - 21 с.
223. Совершаева, С.Л. Эколого-физиологическое обоснование механизмов формирования донозологических состояний у жителей Европейского Севера России: автореф. дис. д-ра мед. наук / С.Л. Совершаева. - Архангельск, 1996. - 37 с.
224. Соколов, А.Я. Параметры кардиогемодинамики у коренных и пришлых жителей Северо-Востока России / А.Я. Соколов, Л.И. Гречкина // Сборник резюме докладов итоговой научной конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 1-2 октября, 2003 г.). - СПб., изд., 2003. - С. 23-24.
225. Соколов, А.Я. Биоэнергетика северного оленя / А.Я. Соколов, А.В. Кушнир. - Новосибирск: Наука, 1986. - 97 с.
226. Соколов, А.Я. Терморегуляция и биоэнергетика северного оленя / А.Я. Соколов, А.В. Кушнир. - Новосибирск: СО РАН, 1997. - 178 с.
227. Солонин, Ю.Г. Сезонные изменения физиологических функций у жителей Севера / Ю.Г. Солонин // Физиология человека. - 1995. - Т. 21, № 6. - С. 70-75.
228. Солонин, Ю.Г. Исследование по широтной физиологии (обзор) / Ю.Г. Солонин // Журнал Медико-биологических исследований. - 2019. - Т. 7, № 2. - С. 228-239.
229. Солонин, Ю.Г. Медико-биологические аспекты жизнедеятельности в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Арктика: экология и экономика. - 2015. - № 1(17). - С.70-75.
230. Солонин, Ю.Г. Сравнение результатов спутниковых исследований по проекту «МАРС-500» в Сыктывкаре и Алматы / Ю.Г. Солонин, А.Л. Марков, Е.Р. Бойко, А.А. Аканов, А.К. Ешманова // Физиология человека. - 2015. - Т. 41, №3. - С. 98-105.

231. Сороко, С.И. Нейрофизиологические механизмы индивидуальной адаптации человека в Антарктиде / С.И. Сороко. - Л.: Наука, 1984. - 152 с.
232. Сперелакис, Н. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток / Н. Сперелакис; под. ред. Н. Сперелакис // Физиология и патофизиология сердца. - 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. - Т. 1. - С. 241-277.
233. Судаков К.В. Информационный феномен жизнедеятельности / К.В. Судаков. – М., 1999. – 380 с.
234. Суханова, И.В. Особенности адаптации у юношей магаданской области: морфофункциональные перестройки / И.В. Суханова, А.Л. Максимов, С.И. Вдовенко // Экология человека. - 2013. - №8. - С. 3-10.
235. Талибов, А.Х. Характеристика ремоделирования сердца у спортсменов / А.Х. Талибов // Теория и методика физической культуры. - 2011. - № 2. - С. 91-99.
236. Теддер, Ю.Р. Показатели легочной вентиляции у девочек младшего школьного возраста (7-10 лет) г. Архангельска / Ю.Р. Теддер, В.С. Смолина, А.Б. Гудков; под. ред. Ю.Р. Теддера // Развитие и здоровье детей Европейского Севера: проблемы и решения: материалы науч. конф. (Архангельск, 29 мая 1997 г.). - Архангельск, 1997. - С. 100-102.
237. Теплов, С.И. Гипоталамический уровень регуляции. Лимбические структуры / Теплов С.И. // Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии). – Л.: Наука, 1986. - С. 272-288.
238. Терещенко, С.Н. Бета-адреноблокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению / С.Н. Терещенко, О.С. Акимова // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. - С. 55.
239. Терещенко, С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2000. – Т. 1, № 2. - С. 18.

240. Типисова, Е.В. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания / Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова, И.Н. Горенко, В.А. Попкова // Экология человека. - 2016. - № 2. - С. 36-41.
241. Тихомиров, И.И. Биоклиматология Центральной Антарктиды и акклиматизации человека / И.И. Тихомиров. - М.: Наука, 1968. - 200 с.
242. Ткачев, А.В. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере / А.В. Ткачев, Е.Р. Бойко, З.Д. Губкина. - Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 1992. - 156 с.
243. Ткачев, А.В. Эндокринная система у человека на Севере / А.В. Ткачев, С.Г. Суханов // Адаптация и резистентность организма на Севере. – Сыктывкар, 1990. - С. 5-18.
244. Тюков, Ю.А. Официальная медицинская статистика как основа управления здоровьем населения: возможности и ограничения / Ю.А. Тюков, Е.В. Ползик // Экономика здравоохранения. - 2000. - №7. - С. 33-39.
245. Умидова, З.И. Кардиология жаркого климата / З.И. Умидова, Х.И. Янбаева // Мед. журнал Узбекистана. - 1970. - № 10. - С. 34-36.
246. Умидова, З.И. Очерки кардиологии жаркого климата / З.И. Умидова, Г.А. Глезер, Х.И. Янбиева, Г.П. Королев. - Ташкент, 1975. - Вып. 10. - 397 с.
247. Унгурияну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгурияну, А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2011. - № 5. - С. 55-60.
248. Физиолого-биохимические механизмы обеспечения спортивной деятельности зимних циклических видов спорта / отв. ред. Е.Р. Бойко. - Сыктывкар: ООО «Коми республиканская типография», 2019. – 256 с.
249. Физиология человека; [пер. с англ.] / под ред. Р. Шмидта и Г.М. Тевса. - Мир, 1996. - Т 2. - 313 с.
250. Фомин И.В., Щербина Е.В., Фадеева И.П. Состояние проблемы артериальной гипертонии у людей трудоспособного возраста в

- Нижегородской области // Российский медицинский журнал. – 2002. Т. 10. – С. 6-10.
251. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. М.: Изд. Центр «Академия». 2004. 1072 с.
252. Хапаев, Б.А. Различные варианты повышения артериального давления у больных с артериальной гипертензией / Б.А. Хапаев, И.М. Екштанын, А.Н. Лобжанидзе, З.А. Герюгова // Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ. (Санкт-Петербург, 2003 г.). – СПб., изд. 2003. - С. 300.
253. Хаскин, В.В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду / В.В. Хаскин. – Новосибирск: Наука, 1975. – 200 с.
254. Хаснулин, В.И. Влияние метеорологических факторов в различные сезоны года на частоту возникновения осложнений гипертонической болезни у жителей Новосибирска / В.И. Хаснулин, В.В. Гафаров, М.И. Воевода, Е.В. Разумов, М.В. Артамонова // Экология человека. - 2015. - № 7. - С. 3-8.
255. Хаснулин, В.И. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах: обзор литературы / В.И. Хаснулин, М.И. Воевода, П.В. Хаснулин, О.Г. Артамонова // Экология человека. - 2016. - № 3. - С. 43-51.
256. Хаснулин, В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. - 2012. - № 1. - С. 3-11.
257. Хаснулин, В.И. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на Севере, подходы к профилактике и лечению / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина, И.И. Чечеткина // Экология человека. - 2009. - № 6. - С. 26-30.
258. Хаснулин, В.И. Основы медицинского отбора в высокие широты / В.И. Хаснулин, Л.А. Надточий, А.В. Хаснулина. – М.: Новосибирск, «СО РАМН», 1995. – 128 с.
259. Хрущев, Л.В. Здоровье человека на Севере / Л.В. Хрущев // Медицинская энциклопедия северянина. – М.: Новый Уренгой, 1994. – 508 с.

260. Хаютин, В.М. Сосудодвигательные рефлексy / В.М. Хаютин. – М.: Наука, 1964. - 376 с.
261. Хаютин, В.М. Регуляция кровеносных сосудов, порождаемая приложенными к ним механическими силами / В.М. Хаютин, А.Н. Рогоза // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения (руководство по физиологии). – Л. Наука, 1986. С. 37-66.
262. Цоколов, А.В. Стратификация риска и гипертрофия миокарда левого желудочка у лиц с артериальной гипертензией / А.В. Цоколов, А.В. Вертелкин, А.Я. Фисун // Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ (Санкт-Петербург, 2003 г.). – СПб., изд. 2003. – С. 308.
263. Чазов, Е.И. Будущее кардиологии в свете успехов медицинской науки // Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Е.И. Чазов. - 2004. - № 3., ч. 1. - С. 6-10.
264. Чазова, И.Е. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат ПРЕСТАНС) у больных артериальной гипертензией во время летней жары / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, Н.В. Агеева // Системные гипертензии. - 2014. - № 11. - С. 17-22.
265. Чазова, И.Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Аналитический вестник. - 2015. - № 44. - С. 4-8.
266. Чашин, В.П. Предикативная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, М.В. Чашин, О.Н. Попова // Экология человека. - 2017. - № 5. - С. 3-13.
267. Чашин, В.П. Воздействие промышленных загрязнений атмосферного воздуха на организм работников, выполняющих трудовые операции на открытом воздухе в условиях холода / В.П. Чашин, С.А. Сюрин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.Ю. Воронин // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 9. - С. 20-26.

268. Чермных, Н.А. Копытные животные в условиях Севера. Газоэнергетический обмен и сердечная деятельность / Н.А. Чермных, М.П. Рощевский, Э.А. Новожилова. – Л.: Наука, 1980. - 173 с.
269. Шеповальников, В.Н. Метеочувствительность человека / В.Н. Шеповальников, С.И. Сороко. – Бишкек: Илим, 1992. – 243 с.
270. Шестерикова, Н.В. Некоторые аспекты эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний среди коренного (малочисленного) и пришлого сельского населения Крайнего Севера / Н.В. Шестерикова, А.А. Буганов, Л.А. Уманская, Ю.Ю. Стрелкова, С.Г. Новокрестова // Сборник резюме докладов итоговой научной конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2003 г.). – СПб., изд. 2003. - С. 91.
271. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. - М., 1993. - 347 с.
272. Шишкин, Г.С. Особенности вентиляции легких при дыхании низкотемпературным воздухом / Г.С. Шишкин, С.А. Петрунев, В.К. Преображенский // Физиология человека. - 1995. - Т.21. - С. 61-66.
273. Шопин А.Н., Головской Б.В. Особенности ремоделирования левого желудочка у лиц с артериальной гипертонией в зависимости от типа гипертензивной реакции и степени артериальной гипертензии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. - №3. - С. 90-94.
274. Шорин, Ю.П. Возможные механизмы активации симпатoadреналовой системы в Заполярье / Ю.П. Шорин, О.В. Панфилова, В.Г. Селятицкая // Биологические проблемы Севера. Адаптация человека к условиям Севера: тез. докл. - Кировск, 1979. - С. 81-82.
275. Шуркевич, Н.П. Клинико-патогенетическая роль изменения структурно-функционального состояния клеточных мембран у больных гипертонической болезнью в условиях Тюменского Заполярья: автореф. дис. канд. мед. наук. / Н.П. Шуркевич. - Новосибирск, 1995. - 32 с.



276. Шустов, С.Б. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной variability артериального давления / С.Б. Шустов, А.В. Барсуков, М.Ш. Аль-Язиди, Т.Р. Локшина, Т.Е. Елисеева, А.Е. Коровин // Артериальная гипертензия. – 2002. -Т.8, № 2. – С. 18-24.
277. Якименко, М.А. Физиологические механизмы адаптации к холоду у человека и животных: автореф. дис. д-ра биол. наук / М.А. Якименко. – Л., 1981. - 32 с.
278. Якименко, М.А. Длительная адаптация организма человека и животных к холоду / М.А. Якименко // Физиология терморегуляции (руководство по физиологии). - Л., 1984. - С. 223-236.
279. Якимов, А.А. Трабекулы и межтрабекулярные пространства межжелудочковой перегородки сердца: анатомия, строение и развитие / А.А. Якимов // Морфология. – 2009. - Т. 135, № 2. - С. 83-90.
280. Яковлев, М.Ю. Психологический аспект влияния метеофакторов у пациентов с болезнями системы кровообращения / М.Ю. Яковлев, И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев, А.Д. Банченко, А.С. Гозулов // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. - 2018. - № 1. - С. 32-38.
281. Яковлев, М.Ю. Основные механизмы, обуславливающие развитие метеотропных реакций / М.Ю. Яковлев, М.М. Салтыков, А.Д. Банченко, Т.П. Федичкина, С.Н. Нагорнев, В.В. Худов, А.В. Балакаева, И.П. Бобровницкий // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - № 10. - С. 187-192.
282. Abbasi, Z.A. Intrarenal endothelin system and arterial hypertension / Z.A. Abbasi, S. Ellahham, J. Vinaver, A. Hoffman // J. News Physiol. - 2001. - Vol. 16. - P. 152-157.
283. Atlas, S.A. Relationship between plasma rennin and cortisol in hypertensive patients / S.A. Atlas, D.B. Case, J.E. Sealey // Clin. Sci. - 1981. - Vol. 61. - P. 265-268.

284. Anan, F. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients [In Process Citation] / F. Anan, N. Tarahashi, T. Ovie, K. Yufu, T.S aikawa, H. Yoshimatsu // *Hypertens Res.* - 2003. - Vol. 26. - P. 669-676.
285. Anderson, S.S. Age effects upon the harmonic structure of human blood pressure in clinical health / S.S. Anderson, G. Cornelissen, F. Halberg // *Second Annual IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems.* – Minneapolis, 1989. - P. 238-243.
286. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaëlsson K, Johan Sundström. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J.* 2013 Vol. 34. P. 3624–3631.
287. Apfeldorfer G. Pas de panique! Manuel a l'usage des phobiques, des angoisses et des peureux / G. Apfeldorfer. – Paris, 1992. – P. 285
288. Aronow, W.S. Prevalence of use of beta-blockers and of calcium channel blockers in older patients with prior myocardial infarction at the time of admission to a nursing home / W.S. Aronow // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 1996. – Vol. 44. - P. 1075.
289. Barnet, A.G. The effect of temperature on systolic blood pressure / A.G. Barnet, S. Sana, V. Salomaa // *Blood Press Monit.* - 2007. - Vol. 12 (3). - P. 195-203.
290. Barney, C.C. Changes in the beta-adrenergic responsiveness of rats during chronic colds exposure / C.C. Barney, M.J. Katovich, M.J. Fregly., P.E. Tyler // *J. Appl. Physiol.* - 1980. - Vol. 49. - P. 923-929.
291. Beau, S.L. Relative densities of muscarinic cholinergic and b-adrenergic receptors in the canine sinoatrial node and their relation to sites of pacemaker activity / S.L. Beau, D.E. Hand, R.B. Schuessler // *Circ. Res.* – 1995. - Vol. 77. - P. 957.
292. Benchamanon, R. Fetal tricuspid regurgitation in second trimester of pregnancies at risk for fetal chromosomal defects / R. Benchamanon, C. Suwanrath, S. Pranpanus // *J. Clin. Ultrasound.* - 2020. - Vol. 48(2). - P. 97-101.

293. Black, J.L. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists / J.L. Black, B.G. Oliver, M. Roth // *Chest*. - 2009. - Vol. 136(4). - P. 1095.
294. Boineau, J.P. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart / J.P. Boineau, T.E. Canavan, R.B. Schuessler // *Circulation*. - 1988. - Vol. 77. - P. 1221.
295. Boineau, J.P. Quantitative relation between sites of atrial muscle origin and cycle length / J.P. Boineau, R.B. Schuessler, W.R. Roeske // *Am. J. Physiol.* - 1983. - Vol. 245. - P. 781.
296. Bossonne, E. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension / E. Bossonne, M. Ruben, D. Bach, M. Ricciardi, W. Armstrong // *J. Amer. College of Cardiology*. - 1999. - Vol. 33, №6. - P. 1662.
297. Beker, B.M. Human physiology in extreme heat and cold / B.M. Beker, C. Cervellera, Ant. De Vito, C.G. Musso // *Int. Arch. Clin. Physiol.* - 2018. - Vol. 1. - P.1-8.
298. Brito, L.G. Влияние популяционных характеристик и характеристик протокола упражнений на гемодинамические детерминанты пост аэробной гипотонии / L.G. Brito, A.C. Queiroz, C.L. Forjaz // *J. Med. Biol. Res.* - 2014. – Vol. 47. - P. 626-636.
299. Burggren, W.W. Comparative cardiovascular physiology: future trends, opportunities and challenges / W.W. Burggren, V.M. Christoffels // *Journal Acta Physiologica*. - 2013. - P. 1-20.
300. Cabrera, S.E. Associations of Blood Pressure with Geographical Latitude, Solar Radiation, and Ambient Temperature: Results from the Chilean Health Survey, 2009-2010 / S.E. Cabrera, J.S. Mindell, M. Toledo, M. Alvo, C.J. Ferro // *Am. J. Epidemiol.* - 2016. - Vol. 183(11). - P. 1071-1073.
301. Cantin, M. Atrial natriuretic factor in the impulse-conduction system of rat cardiac ventricles / M. Cantin, G. Thibault, H. Haile-Meskel // *Cell. Tissue. Res.* - 1989. - Vol. 256. - P. 309.

302. Cassis, L. Cold exposure regulates the renin-angiotensin system / L. Cassis, A. Laughter, M. Fettinger, S. Akers, R. Speth, G. Burke, V. King, L. Dwoskin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* -1998. - V.286 (2). - P. 718-726.
303. Ceccato, F. Monogenic Forms of Hypertension / F. Ceccato, F. Mantero // *Endocrinol. Metab. Clin. Nort. Am.* - 2019. - Vol. 48. - P. 795-810.
304. Cohn, J.N. For the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothpracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure / J.N. Cohn, G.R. Johnson, R. Shabetai // *Circulation.* - 1993. - Vol. 87, №6. VI-5. VI-16.
305. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Pierro MD, Soria A et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(8): 765-774.
306. Chassain, A. Influence de l' air froid ventilation pulmonaire chez l' home / A. Chassain, E. Florentin // *J Physiol.* - 1964. - Vol. 56, №2. - P. 193-211.
307. Cheshire, WP. Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress / WP. Jr. Cheshire // *Auton Neurosci.* - 2016. - Vol. 196. - P. 91-104.
308. Chen, G.F. Effect of chronic cold on the endothelin system / G.F. Chen, Z. Sun // *J. Appl. Physiol.* - 2006. - Vol. 100. - P. 1719-1726.
309. Cheng, S. Investigation on the correlation between the mortality of cerebrovascular diseases and the meteorological factors in Zhanjiang City / S. Cheng // *Chung Hua. Liu. Hsing. Pring. Hseuh. Tsa. Chih.* - 1993. - Vol. 14(4). - P. 234-236.
310. Clerici, G. Fetal transient tricuspid valve regurgitation: sonographic features and clinical / G.Clerici, M. Romanelli, V. Tosto, V. Tsibizova, G.C. Di Renzo // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2019. - Vol. 25. - P. 1-5.
311. Daanen, H.A.M. Human whole body cold adaptation / H.A.M. Daanen and W.D. Van M. Lichtenbelt // *J. Temperature.* - 2016. - Vol. 3(1). - P. 104-118.

312. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Corrado D, et al. Right ventricular remodeling induced by exercise training in competitive athletes // *European Heart J. Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 17. P. 301-307.
313. DeSilva, R.A. The effect of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog / R.A. DeSilva, R.L. Verrier, B. Lown // *Am. Heart journal*. - 1978. - Vol. 95(2). - P. 197-203.
314. Dobrzynski H, Anderson RH, Atkinson A, Borbas Z, D'Souza A, Fraser JF, Inada S, Logantha SJ, Monfredi O, Morris GM, Moorman AFM, Nikolaidou T, Schneider H, Szuts V, Temple IP, Yanni J, Boyett MR. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 139 P. 260–288.
315. Donaldson, G.C. Excess winter mortality: influenza or cold stress? / G.C. Donaldson, W.R. Keatinge // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P. 89-90.
316. Douglas, P.S. Prevalence of multivalvular regurgitation in athletes / P.S. Douglas, G.O. Berman, M.L. O'Toole, W.D. Hiller, N. Reichek // *Am. J. Cardiol*. - 1989. - Vol. 15(64). - P. 209-212.
317. Douglas PS, O'Toole ML, Miller WD, Reichek N. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15. P. 64–69.
318. Downing, S.E. Cardiovascular responses to hypoxic stimulation of the carotid bodies / S.E. Downing, J.P. Remensnyder, J.H. Mitchell // *Circulat. Res*. - 1962. - Vol. 10, № 4. - P. 676- 685.
319. Duivenvoorden, J.J. Effect of transmural vagal stimulation on electronic current spread in the rabbit sinoatrial node / J.J. Duivenvoorden, L.N. Bouman, T. Opthof // *Cardiovasc. Res*. - 1992. - Vol. 26. P. 678.
320. Egorov, Y.V. Hypothermia-induced spatially discordant action potential duration alternans and arrhythmogenesis in non-hibernating versus hibernating mammals / Y.V. Egorov, A.V. Glukhov, I.R. Efimov, L.V. Rosenshtraukh // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2012. - Vol. 303. - P. H1035-H1046.
321. Eijsvogels, T.M.H. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic

- endurance exercise? / T.M.H. Eijssvogels, A.B. Fernandez, P.D. Thompson // *Physiol. Rev.* - 2016. – Vol. 96. - P. 99–125.
322. Engelmeier, R.S. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / R.S. Engelmeier, J.B. O'Connell, R. Walsh // *Circulation*. 1985. V. 72. P. 536-546.
323. Fregly, M.J. Activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during exposure to cold / M.J. Fregly // *Pharmacol. Ther.* - 1989. - Vol. 41(1-2). - P. 85-142.
356. Fregly, M.J. Development of hypertension in rats with chronic exposure to cold / M.J. Fregly, D.C. Kikta, R.M. Threatte, J.L. Torres, C.C. Barney // *J. Appl. Physiol.* - 1989. - Vol. 66. - P. 741-749.
357. Fregley, M.J. The effect of chronic treatment with prazosin and L-arginine on increased blood pressure under cold exposure / M.J. Fregley, F. Rossi, Z. Sung, N. Toomer, G.R. Kuid, D. Hegland, M. Jurekli // *Pharmacology*. - 1994. - Vol. 49. - P. 351-362.
358. Fregley, M.J. A role for thyroid hormones in cold-induced elevation of blood pressure and cardiac / M.J. Fregley, F. Rossi, J.R. Cade // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 72(9). - P. 1066-1074.
359. George KP, Gates PE, Whyte G, Fenoglio RA, Lea R Echocardiographic examination of cardiac structure and function in elite cross-trained male and female Alpine skiers. *Br J Sports Med*. 1999. Vol. 33. P. 93–99.
360. Georgiades A., Lemne C., Faire U. Stress induced laboratory blood pressure in relation to ambulatory blood pressure and left ventricular mass among borderline and normotensive individuals // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 28. - №4. – P. 641-646.
361. Gerber, Y. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002 / Y. Gerber, S.J. Jacobsen, J.M. Killian, S.A. Weston, V.L. Roger // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 287-292.

362. Grazioli G, Merino B, Montserrat S, Vidal B, Azqueta M, Pare C, Sarquella-Brugada G, Yangüas X, Pi R, Til L, Escoda J, Brugada J, Sitges M. Usefulness of echocardiography in preparticipation screening of competitive athletes. *Rev Esp Cardiol*. 2014. Vol. 67. P. 701-705.
363. Giang, P.N. The effect of temperature on cardiovascular disease hospital admissions among elderly people in Thai Nguyen Province, Vietnam / P.N. Giang, D.V. Dung, K.B. Giang, H.V. Vinh, J. Rocklo / *Glob Health Action*. – 2014. – Vol. 7 - P. 1-7.
364. Gilbert, E.M. Longterm  $\beta$ -blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo / E.M. Gilbert, J.L. Anderson, D. Deitchman // *Am. J. Med.* - 1990. - Vol.88. - P. 223-229.
365. Gjerdalen, G.F. Atrial size and function in athletes / G.F. Gjerdalen, J. Hisdal, E.E. Solberg, T.E. Andersen, Z. Radunovic, K. Steine // *Int. J. Sports. Med* - 2015. - Vol. 36. - P. 1170-1176.
366. Granberg, P.O. Human physiology under cold exposure / P.O. Granberg // *Arctic Med. Research*. - 1991. - Vol. 50(6). - P. 23-27.
367. Green, M.S. Excess winter mortality from ischemic heart disease and stroke during colder and warmer years in Israel / M.S. Green, G. Harari, E. Kristal-Boneh // *Eur. J. Public Health*. - 1994. - Vol. 4. - P. 3-11.
368. Gulyaeva, V.V. Seasonal variations in respiratory system in healthy inhabitants of west Siberia / V.V. Gulyaeva, G.S. Shishkin, O.V. Grislin // *Int. J. Circumpolar Health*. - 2001. - Vol. 60(2). - P. 334-338.
369. Hasnulin V.I. Geophysical perturbations as the main cause of Northern stress // *Alaska medicine*. 2007. Vol. 49. P. 237-244.
370. Hanes, W.G. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in norm and pathology / W.G. Hanes, D.J. Webb // *J. Hypertension*. - 1998. - Vol. 16. - P. 1081-1098.
371. Harmon K, Drezner J, Maleszewski J, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin J, Asif I, Klossner D, Ackerman M. Pathogenesis of sudden cardiac death in

- national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014. Vol. 7. P. 198-204.
372. Hector O. Ventura, Sandra J. Taler, Jhon E. Stroeck. Hypertension as a hemodynamic disease: The role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making // *Am. Journal of Hypertension.* 2005. Vol. 18. P. 26S-43S.
373. Helberg, F. Clinical relevance of about-yearly changes in blood pressure and the environment / F. Helberg, G. Cornelissen, E. Haus // *Int. J. Biometeorol.* - 1996. - Vol. 39(4). - P. 161-175.
374. Holmberg HC. Review. The elite cross-country skier provides unique insights into human exercise physiology. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 (Suppl. 4) P. 100–109.
375. Inou, Y. Seasonal variation in physiological responses to mild cold air in young and older men / Y. Inou, M. Nakao, H. Ueda // *Int. J. Biometeorol.* - 1995. - Vol. 38(3). - P. 131-136.
376. Irisava, H. The configuration of the P wave during mild exercise / H. Irisava, I. Seyama // *Am. Heart. J.* - 1966. - Vol. 71. - P. 467.
377. Jaglan A, Kaminski A, Payne A, Salinas PD, Khandheria BK. Focus, Not Point-of-Care, Echocardiography in Prone Position: It Can Be Done in COVID-19 Patients. *CASE (Phila)* 2021; 5(1): 53-55.
378. Jezzova, D. Low ambient temperature and neuroendocrine response to hypoglycemia in man / D. Jezzova, E. Jurankova, Kvetnansky // *Obes. Res.* - 1995. - Vol. 3(5). - P. 713S-719S.
379. Johansson, B.B. Stroke incidence circadian and circaseptan (about weekly) variations in onset / B.B. Johansson, B. Norrving, H. Widner et al. // *Chronobiology: its role in Clinical Medicine, General Biology and Agriculture (A).* – Wiley-Liss, 1990. - P. 427-436.
380. John, T. Effect of cold on the blood vessel wall / T. John, N.J. Shepherd, P.M. Rusch // *General Pharmacology: The vascular system.* - 1983. - Vol. 14(1). P. - 61-64.



381. Johns, M.S. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients / M.S. Johns, C. Stephenson // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P. 76-81.
382. Jozwiak M, Teboul JL, Anguel N, Persichini R, Silva S, Chemla D, Richard C, Monnet X. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(12): 1428-33.
383. Jun, Y. Cardiovascular mortality risk attributable to ambient temperature in China / J. Yang, Y. Peng, Z. Maigeng, Ou Chun-Quan, Y. Guo, A. Gasparrini, Y. Liu, Y. Yue, S. Gu, S. Sang, G. Luan, Q. Sun, Q. Liu // *Heart.* – 2015. - Vol. 101. - P.1966–1972.
384. Kristal-Boneh E, Fromm P, Harari G, Malik M, Ribak J. Summer-winter differences in 24 h variability of heart rate // *J Cardiovasc. Risk.* 2000. Vol. 7. P. 141-146.
385. Keatinge, W.P. Cardiovascular mortality in winter / W.P. Keatinge, G.C. Donaldson // *Arctic Med. Research.* - 1995. - Vol. 54(2). - P. 16-18.
386. Kolman, B.S. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle / B.S. Kolman, R.L. Verrier, B. Lown // *Circulation.* - 1975. - Vol. 52(4). - P. 578-585.
387. Kool, M.J. Diurnal variation in protein in relation to other humoral factors and hemodynamics / M.J. Kool, J.A. Wijnen, F.H. Derkx // *Am. J. Hypertens.* - 1994. - Vol. 7. - P. 723-730.
388. Kose S, Aytemir K, Can I, Iyisoy A, Kilic A, Amasyali B, Kursaklioglu H, Isik E, Oto A, Demirtas E. Seasonal variation of P-wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2002. Vol. 35. P. 307–311.
389. Kukkonen-Harjula, K. Health effects and risks of sauna bathing / K. Kukkonen-Harjula, K. Kauppinen // *Int. J. Circumpolar Health.* - 2006. - Vol. 65. - P. 195-205.
390. Kumar, A. Association between Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and risk of ischemic stroke in North Indian population^ a case-

- control study / A. Kumar, S. Misra, P. Kumar, R. Sagar, K. Prasad, A.K. Pandit, K. Chakravarty, P. Kathuria, A.K. Yadav // *Neurol. Res.* - 2016. - Vol. 38 (7). - P. 575-579.
391. La Gerche, A. Can intense endurance exercise cause myocardial damage and fibrosis? / A. La Gerche // *Curr Sports Med Reports.* - 2013. - Vol.12. - P. 63–69.
392. La Gerche, A. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes / A. La Gerche, A.T. Burns, D.J. Mooney, W.J. Inder, A.J. Taylor, J. Bogaert, A.I. Macisaac, H. Heidbuchel, D.L. Prior // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 998–1006.
393. Lamers, W.H. Formation of the tricuspid valve in the human heart / W.H. Lamers, S. Virágh, A. Wessels, A. Moorman, R.H. Anderson // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 111-121.
394. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F.A. Flachskampf, E. Foster, S.A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M.H. Picard, E.R. Rietzschel, L. Rudski, K.T. Spencer, W. Tsang, J.U. Voigt // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. - Vol. 28(1). - P. 1-39.
395. Lang, R.M. Рекомендации, по количественной оценке, структуры и функции камер сердца [пер. с англ.] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, F.A. Flachskampf, E. Foster, P.A. Pellikka, M.H. Picard, M.J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K.T. Spencer, M. St. J. Sutton, W. Stewart. // *Российский кардиологический журнал.* - 2012. – Т. 95, № 3. - С. 1-28.
396. Levin, E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // *N Engl. J Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 321-328.
397. LeBlanc, J. Adaptation of man to cold / J. LeBlanc; ed. L.C.H. Wang, J.W. Hunson // *Strategies in cold.* - N.-Y.: Acad. Press., 1978. - P. 965-715.
398. Levin, E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // *N Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 184. - P. 321-328.

399. Linc, M.S. Sudden cardiac death in the young: Epidemiology and overview / M.S. Linc // *Congenit Heart Dis.* - 2017. - Vol. 12. - P. 597-599.
400. Liu, J. The impact of cold and heat on years of life lost in a Northwestern Chinese city with temperate continental climate / J. Liu, Y. Ma, Y. Wang, S. Li, S. Liu, X. He, L. Li, L. Guo, J. Niu, B. Luo, K. Zhang // *Int. J. Environ Res Public Health.* - 2019. - Vol. 16. - P. E3529.
401. Liu, C. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges / C. Liu, Z. Yavar, Q. Sun // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2015. - Vol. 309 P. - H1793-H1812.
402. Logantha SJ, Kharche SR, Zhang Y, Atkinson AJ, Hao G, Boyett MR, Dobrzynski H. Sinus node-like pacemaker mechanisms regulate ectopic pacemaker activity in the adult rat atrioventricular ring. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. P. 11781.
403. Lorenzo, F. Cold adaptation and the seasonal distribution of acute myocardial infarction. / F. Lorenzo, V. Sharma, M. Scally, V.V. Kakkar // *QJM: An International Journal of Medicine.* - 1999. - Vol. 92. - P. 747-751.
404. Luomanmaki, K. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH) / K. Luomanmaki, J. Inkovaara, M. Hartikainen // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1992. - № 20. - P 296.
405. Mäkinen, T.M. Different types of cold adaptation in humans / T.M. Mäkinen // *Front Biosci.* - 2010. - P. 1047-1067.
406. Mäkinen, T.M. Seasonal changes in thermal responses of urban residents to cold exposure / T.M. Mäkinen // *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* - 2004. - Vol. 139(2). - P. 229-238.
407. Mackenzie, M.A. Effects of steady human poikilothermia / M.A. Mackenzie, W.R. Aengevaeren, T. Werf // *Arctic Med. Res.* - 1991. - Vol.6. - P. 67-70.
408. Mancina, G. Ambulatory blood pressure and clinical applications / G. Mancina // *J. Hypertens.* - 1990. - Vol. 8, №7. - P. 1-13.

409. Manus, M.K. Non-compaction cardiomyopathy in an asymptomatic athlete / M.K. Manus, S. Roy, R. Stag, D. Hyman // *BMJ Case Rep.* – 2016. - pii bcr 2016216339.
410. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006; 114. P.1633–1644.
411. Marra, A.M. Reference ranges and determinants of tricuspid regurgitation velocity in healthy adults assessed by two-dimensional Doppler-Echocardiography / A.M. Marra, R. Naije, F. Ferrara, O. Vriza, A.A. Stanziola, M. D'Alto, A. D'Andrea, L. Carannante, C.A. Eichstaedt, A. Cittadini, N. Benjamin, E. Grünig, E. Bossone // *Respiration; international review of thoracic diseases.* - 2018. - Vol. 96. - P. 425-433.
412. McIver, L. Health impacts of climate change in pacific island countries: A regional assessment of vulnerabilities and adaptation priorities / L. McIver, R. Kim, A. Woodward, S. Hales, Spickett // *Environ Health Perspect.* - 2016. - Vol. 124(11). - P. 1707-1714.
413. McCarthy, M. Rural West has highest rate of cold related deaths in US, CDC report shows / M. McCarthy // *BMJ.* - 2015. - Vol. - 350. P. h1211.
414. Mekontso Dessap A, Proost O, Boissier F, Louis B, Roche Campo F, Brochard L. Transesophageal echocardiography in prone position during severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2011; 37(3): 430-4.
415. Meredith, P. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy / P. Meredith, D. Perloff, G. Mancia, T. Pickering // *Blood Press.* - 1995. - Vol. 4. - P. 5-11.
416. Messner, T. No covariation between the geomagnetic activity and the incidence of acute myocardial infarction in the polar area of northern Sweden / T. Messner, I. Haggstrom, I. Sandahl, V. Lundberg // *Int. J. Biometeorol.* - 2002. - Vol. 46(2). - P. 90-94.
417. Meyer, T. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance

- athletes / T. Meyer, W. Herrmann, W. Kindermann // *Eur. J. Cardiovasc. Prev Rehabil.* - 2006. Vol. 13. - P. 388-397.
418. Mohammad, M.A. Association of Weather with Day-to-Day Incidence of Myocardial Infarction: A SWEDHEART Nationwide Observational Study / M.A. Mohammad, Koul, R. Rylance, O. Frobert, J. Alfredsson, A. Sahlen, N. Witt, T. Jernberg, J. Muller, D. Erlinge // *JAMA Cardiol.* - 2018. – Vol. 3. - P. 1081-1089.
419. Mulinari, R.A. Effects off vasopressin antagonist wit combined antipressor antidiuretic activity in rats with left ventricular dysfunction / R.A. Mulinari, I. Carvas, Y.X. Wang // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81. - P. 308-311.
420. Näyhä, S. Adjustment of Blood Pressure Data by Season / S. Näyhä // *Scand. J. Prim. Health Care.* - 1985. – N 3. - P. 99-105.
421. Näyhä, S. Cold and the risk cardiovascular diseases. A review / S. Näyhä // *Int. J. Circumpolar Health.* - 2002. - Vol. 61. - P. 373-380.
422. Obut, T.A. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on aldosterone level during stress exposures: role of  $\mu$ -opioid receptors / T.A. Obut, S.K. Saryg, M.V. Ovsukova, T.U. Dementeva, E.T. Obut, T.A. Erdinieva // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2012. - Vol. 152 (6). - P. 696-698.
423. Okeahialam, B.N. The cold dusty Harmattan: a season of anguish for cardiologists and patients / B.N. Okeahialam // *Environ Health Insights.* - 2016. - Vol. 10. - P. 143-146.
424. Ou, C.Q. Excess winter mortality and cold temperatures in a subtropical city Guangzhou, China / C.Q. Ou, YF. Song, J. Yang, P.Y. Chau, L. Yang, P.Y. Chen, C.M. Wong. - 2013. - Vol. 8. - e0077150.
425. Padua E, Negri K, Bragato RM, Cecconi M. Echocardiography during Prone-Position Mechanical Ventilation in Patients with COVID-19: A Proposal for a New Approach Enrico Giustiniano. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33(7): 905–906.
426. Patel, K.P. The Role of nitric oxide in Central sympathetic outflow / K.P. Patel, Y.F. Li, Y. Hirooka // *Exp. Biol. Med.* - 2001. - Vol. 226. - P. 814-824.

427. Pavlicek, J. Fetal tricuspid regurgitation / J. Pavlicek, T. Gruszka, D. Vatura, M. Petros, L. Jaburek // *Cesca Gynecol.* - 2011. - Vol. 76(4). - P. 306.
428. Pannier, B. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension / B. Pannier, P. Brunel, W. Aroussy // *Ibid.* - 1989. - Vol. 7. - P. 127-132.
429. Pappas, M. Thyroid hormone modulates the responsiveness of rat aorta to alpha1-adrenergic stimulation: an effect due to increased activation of beta<sub>2</sub>-adrenergic signaling / M. Pappas, K. Mourouzis, H. Karageorgiou // *Int. Angiol.* - 2009. - Vol 28 (6). - P. 474.
430. Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, Quattrini F, Dipaolo FM, Ciardo R, Di Giacinto B, Guerra E, De Blasiis E, Casasco M, Culasso F, Maron BJ. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 1619–1625.
431. Pereira, S. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in firsttrimester screening for major cardiac defects / S. Pereira, R. Ganapathy, A. Syngelaki, N. Maiz, Nicolaides K.H. // *Obstet Gynecol.* - 2011. - Vol. 117(6). - P. 1384-1391.
432. Persch H, Steinacker JM. Echocardiographic criteria for athlete's heart with cut-off parameters and special emphasis on the right ventricle. *Dtsch Z Sportmed.* 2020. Vol. 71. P. 151-158.
433. Plavcova, E. Effects of sudden air pressure changes on hospital admissions for cardiovascular diseases in Prague, 1994-2009 / E. Plavcova, J. Kysely // *Int. J. Biometejrol.* - 2014. - Vol. 58. - P. 1327-1337.
434. Ponjoan, A. Effect of extreme temperatures on cardiovascular emergency hospitalizations in a Mediterranean region: a self-controlled case series study / A. Ponjoan, J. Blanch, L. Alves-Cabrato, R. Marti-Lluch, M. Comas-Cufi, D. Parramon, M. Mar Garcia-Gil, R. Ramos, I. Pefersen // *Environmental Health.* - 2017. - Vol. 16 (32). - P. 2-9.
435. Popple E, George K, Somauroo J, Sharma S, Utomi V, Lord R, Cooper R, Malhotra A, Forster J, Oxborough D. Right ventricular structure and function in

- senior and academy elite footballers. *Scand J Med Sci Sports*. 2018. Vol. 28. P. 2617–2624.
436. Prosheva, V. Does the right muscular atrioventricular valve in the avian heart perform two functions? / V. Prosheva, B. Dernovoj, S. Kharin, N. Kaseva, F. Blyakhman, T. Shklyar // *Comp Biochem Physiol* - 2015. – Vol. 184. - P. 41-45.
437. Prosheva V, Kaseva N. Location and functional characterization of the right atrioventricular pacemaker ring in the adult avian heart. *J Morphol*. 2016.- Vol. 277. P. 363–369.
438. Ralph, M.R. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period / M.R. Ralph, R.G. Foster, F.C. Davis // *Science*. - 1990. - Vol. 247. - P. 975-978.
439. Roberts, L.A. Morphological study of the innervations pattern of the rabbit sinoatrial node / L.A. Roberts, G.R. Slocum, D.A. Riley // *Am. J. Anat.* - 1989. - Vol. 185. - P. 74.
440. Rocklov, J. The effect of temperature on mortality in Stockholm 1998-2003: A study of lag structures and heatwave effects / J. Rocklov, B. Forsberg // *Scand. J. Public. Health*. - 2008. - Vol. 36. - P. 516-523.
441. Rogers, J.H. Approaches to the management of functional tricuspid regurgitation / J.H. Rogers, S.F. Bolling // *J. Comp. Eff. Res.* - 2015. - Vol. 4(6). - P. 665-676.
442. Romero, S.A. The cardiovascular system after exercise / S.A. Romero, C.T. Minson, J.R. Halliwill // *J. Appl. Physiol.* - 2017. - Vol. 122. - P. 925-932.
443. Rosenthal, J. Analysis of adverse effects among patients with essential hypertension receiving an ACE inhibitor or a beta-blocker / J. Rosenthal, H. Bahrmann, K. Benkert // *Cardiology*. - 1996. - Vol. 87(5). - P. 409.
444. Rosso R, Kistler PM. Focal atrial tachycardia. *Heart*. 2010. Vol. 96. P. 181–185.
445. Rudski L, Lai W, Afilalo J, Hua L, Handschumacher M, Chandrasekaran K, Solomon S, Louie E, Schiller N. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010. Vol. 23. P. 685-713.

446. Rusch, N.J. The effect of cold on adrenergic neurotransmission in canine saphenous arteries and veins / N.J. Rusch, L.L. Aarhus, J.T. Shepherd // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1988. - Vol. 187(4). - P. 506-512.
447. Sadeghpour, A. Impact of severe tricuspid regurgitation on long-term survival / A. Sadeghpour, M. Hassanzadeh, M. Kyavar, H. Bakhshandeh, N. Naderi, B. Ghadrdoost, A.H. Talab // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2013. Vol. 2. - P. 121-126.
448. Santos-Martínez LE, Mendoza-Copa G, García-Cruz E, Álvarez-Álvarez RJ, Bucio-Reta RE, González-Ruiz FJ, Ramos-Enríquez Á, Hernández-Márquez MÁ, Baranda-Tovar FM. Feasibility in the echocardiographic estimation of parameters of the right ventricle in prone position. *Arch Cardiol Mex* 2020; 90(2): 116-123.
449. Sasaki, A. Involvement of simpatic nerves in cardiosuppressive effects of a-human atrial natriuretic polypeptide (a-hANP) in anaesthetized rats / A. Sasaki, O. Kida, K. Kangawa // *Eur. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 20. - P. 345.
450. Selye H. Present status of the stress concept / H. Selye // *Clin. Ther.* – 1977.
451. Scott, J. Cardiovascular consequences of completing a 160 km ultra maraphon / J. Scott, B. Esch, R. Shave, D. Warburton, D. Gaze, K. George // *Med. Sci Sports Exerc.* - 2009. - Vol. 41(1). - P. 26-34.
452. Shah, A.M. Paracrine modulation of heart cell function by endothelial cells / A.M. Shah // *Cardiovasc. Res.* - 1996. - Vol. 31. P. 847.
453. Shah, S. Multimodal imaging of the tricuspid valve: normal appearance and pathological entities / S. Shah, T. Jenkins, A. Marcowitz, R. Gilkeson, P. Rajiah // *Insights into Imaging.* - 2016. - Vol. 7. - P. 649-667.
454. Scharhag, J. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes / J. Scharhag, A. Urhausen, G. Schneider, M. Herrmann, K. Schumacher, M. Haschke, A. Krieg, T. Meyer, W. Herrmann, W. Kindermann // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* - 2006. - Vol. 13. - P. 388–397.
455. Sheth, T. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age / T. Sheth, C. Nair, J. Muller, Yusuf // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 33. - P. 1916-1919.



456. Schwarz, K. Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications / K. Schwarz, S. Singh, D. Dawson, M.P. Frenneaux // *Heart Lung Circ* - 2013. - Vol. 22. - P. 507-511.
457. Sidorov, P.I. Physiologic aspects of optimization of expedition and shifted working schedules in transpolar regions / P.I. Sidorov, A.B. Gudkov, Yu.R. Tedder // *Medsitsina truda i promyslennaiia ekologiia*. - 1996. – Vol. 6. - P. 4-7.
458. Sihm, I. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension / I. Sihm, P. Schroeder, C. Aelkjaer // *Amer. J. Hypertens.* - 1995. – Vol. 8. - P. 987.
459. Simon, E. Regional differentiation of vasomotor activity underlying thermoregulatory adjustments of blood flow / E. Simon // *Int. J. Biometeorol.* - 1971. - Vol. 15. - P. 219-224.
460. Skalic, R. Qualifying athletes for exercise / R. Skalic // *An article from the e-journal of the ESC council for Cardiology Practice*. - 2014. - Vol. 12(29).
461. Skutecki, R. UTCI as a bio-meteorological tool in the assessment of cold-induced stress as risk factor for hypertension / R. Skutecki, R. Jalali, E. Draganska, I. Cymes, J. Romaszko, K. Glinska-Lewczuk // *Sci Total Environ.* - 2019. - Vol. 688. - P. 970-975.
462. Sun, Z. Cardiovascular responses to cold exposure / Z. Sun // *Front Biosci (Elite Ed)*. -2010. - Jan.1: 2. - P. 495-503.
463. Sun, Z. Distribution of body fluids in rats with cold-induced hypertension / Z. Sun, R. Cade, M.J. Katovich, M.J. Fregly // *Physiol. Behav.* - 1999. - Vol. 65. - P. 879-884.
464. Sun, Z. Genetic deficiency of the *at1a* receptor weakens cold-induced hypertension / Z. Sun, R. Cade, X. Wang, C.E. Wood // *Am. J. Physiol.* - 2005. - Vol. 68. - P. 690-687.
465. Sun, Z. Angiotensinogen *Gogh*-knockout delays and attenuates cold-induced hypertension / Z. Sun, Z. Zhang, R. Cade // *Hypertension*. - 2003. - Vol. 41. - P. 322-327.

466. Sylvester, J.T. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / J.T. Sylvester, L.A. Shimoda // *Physiol. Reviews*. - 2012. - Vol. 92. - P. 367-520.
467. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008. Vol. 5. P. 1523-1527.
468. Tanaka, N. Digital vascular hunting reaction and changes in concentrations of plasma catecholamines during cold exposure in air / N. Tanaka, S. Hori, K. Yomada // *Int. J. Biometeorol.* - 1986. – Vol. 30(4). - P. 373-374.
469. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2009. Vol. 30. P. 969-977.
470. Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA, Chinnaivan KM, Gallagher MJ, deJong AT, Colar JM, Haines DE, McCullough PA. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol*. 2010. Vol. 108. P. 1148–1153.
471. Ugalde D, Medel JN, Romero C, Cornejo R. Transthoracic cardiac ultrasound in prone position: a technique variation description. *Intensive Care Med* 2018; 44: 986–7.
472. Un, S. Circadian rhythm of silent myocardial ischemia. Why morning is so risky for hypertensive patients / S. Un, J. Baulmann, B. Weisser // *MMW Fortschr. Med.* - 2003. – Vol. 145(47). - P. 8.
473. Vallerand, A.L. Rates of energy substrates utilization during human cold exposure / A.L. Vallerand, I. Jacobs // *Eur. J. Appl. Physiol.* - 1989. - Vol. 58. - P. 973-878.
474. Van Ooijen, A.M. Seasonal changes in metabolic and temperature responses to cold air in humans / A.M. Van Ooijen, W.D. Van Marken Lichtenbelt, A.A. Van Steenhoven, K.R. Westerterp // *Physiol. Behav.* - 2004. - Vol. 82(2). - P. 545-553.

475. Vanakoski, J. Effects of Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers / J. Vanakoski, T. Seppälä // *Eur J. Clin. Pharmacol.* - 1995. - Vol. - P. 133-137.
476. Wasfy, M.M. Sudden Cardiac Death in Athletes / M.M. Wasfy, A.M. Hutter, R.B. Weiner // *J. Methodist Debaque Cardiovasc.* - 2016. - Vol.12. - P. 76-80.
477. Watanabe E, Kuno Y, Takasuga H, Tong M, Sobue Y, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. Seasonal variation in paroxysmal atrial fibrillation documented by 24-hour Holter electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2007. Vol. 4. P. 27-31.
478. Weber, K.T. Cardio reparation and the concept of modulating cardiovascular structure and function / K.T. Weber, C.G. Brilla, J.G. Cleland // *Blood Press.* - 1993. - Vol. 2. - P. 6-21.
479. Wilkenshoff U, Kruck I. *Handbuch der Echokardiografie.* 2017. P 296.
480. Wilson T. E., Gao Z., Hess Kari L., and Monahan K.D. Effect of aging on cardiac function during cold stress in humans // *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010. Vol. 298 (6). P. 1627-1633.
481. Winderman W., Corrado D., Scharhang J. The right heart in athletes. Do we really have sufficient evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? // *Herzrhythmacherther Elektrophysiol.* 2012. Vol. 23. P. 144-5.
482. Yoshimitsu, I. Seasonal variation in physiological responses to mild cold air in young and older men / I. Yoshimitsu, N. Mikio, U. Hiroyuki, A. Tsutomu // *Int. J. Biometeorol.* - 1995. – Vol. 3. - P. 131-136.
483. Zipes, D.P. Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts / D.P. Zipes, C. Mendez // *Circulat. Res.* - 1973. - Vol. 32. - P. 447-454.

## Приложение

### Патенты на изобретения

1. Иржак Л.И., **Дерновой Б.Ф.** Способ определения реакции кардиогемодинамики человека на постуральную пробу. 2015. № 2547805.
2. Иржак Л.И., **Дерновой Б.Ф.** Способ исследования реакции сердца человека на тест Ашнера-Даньини. 2016. № 2574792.