

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.12-008.331.1

Гусева Е.С.², Давыдов С.О.^{1,2}, Кузник Б.И.^{1,2}, Смоляков Ю.Н.^{1,2}, Терешков П.П.¹, Фефелова Е.В.¹, Цыбикив Н.Н.¹

Взаимосвязь системы гемостаза с деятельностью сердечно-сосудистой системы у женщин с эссенциальной гипертензией в зависимости от методов применяемой терапии

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»,

672000, Чита, Россия, ул. Горького, д. 39а;

²Инновационная клиника «Академия здоровья»,

672038, Чита, Россия, ул. Коханского, д. 13

Цель исследования – изучение взаимосвязи между вариабельностью сердечного ритма (BCP) системой гемостаза и гемодинамическими функциями у женщин больных эссенциальной гипертензией (ГБ) в зависимости от методов применяемой терапии. **Методика.** Под наблюдением находились 72 женщины, страдающие гипертонической болезнью. Обследовано 2 группы пациенток: 1-я группа (ГБ-1) находилась на медикаментозной терапии, 2-я (ГБ-2) – наряду с медикаментозной терапией регулярно на протяжении 2-3 лет проходила не менее 3 полутромбических курсов кинезитерапии. Для изучения гемодинамики был использован датчик динамического рассеяния света (miniature Dynamic Light Scattering – mDLS) от Elfi-Tech (Rehovot, Israel), измеряющий сигналы, инициированные кожным кровотоком и использующий методику разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками. Из пульсовой компоненты mDLS сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов, и рассчитывались индикаторы вариабельности сердечного ритма. Изучали показатели свёртывающей системы крови: активированное парциальное тромбопластиновое время – (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ) с вычислением МНО, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, факторов II (протромбин), III (тромбин), IX и X [10]. Кроме перечисленных методов исследования определялся пространственный рост фибринового сгустка, осуществляемый с помощью прибора «Регистратор Тромбодинамики Т-2». Достоинством способа является его объективность и то, что программой предусмотрена фоторегистрация роста сгустка через 5, 15 и 30 мин. **Результаты.** Как в группе ГБ-1, так и ГБ-2 выявлены многочисленные корреляционные связи между различными показателями BCP, системы гемостаза и гемодинамических. Данные представленные в виде матрицы свидетельствуют о том, что сдвиги в системе гемостаза и гемодинамики у больных ГБ-1, обусловленные деятельностью сердца и осуществляемые при участии как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС способствуют возникновению тромботических осложнений. В то же время у больных ГБ-2 BCP практически не коррелирует с показателями системы гемостаза и в меньшей степени связана с гемодинамическими функциями, благодаря чему состояние гемостаза и гемодинамики приближается к показателям здоровых женщин. Между тем, выявленные взаимосвязи между системой гемостаза и гемодинамическими функциями как у больных ГБ-1, так и ГБ-2 направлены на предотвращение внутрисосудистого свёртывания крови.

Заключение. Применение систематической умеренной физической нагрузки на протяжении 2 – 3 лет способствует нормализации взаимоотношений между BCP, системой гемостаза и гемодинамическими функциями у больных ГБ и способствует более устойчивой нормализации кровяного давления.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; кинезитерапия; вариабельность сердечного ритма; гемостаз; гемодинамика

Для цитирования: Гусева Е.С., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбикив Н.Н. Взаимосвязь системы гемостаза с деятельностью сердечно-сосудистой системы у женщин с эссенциальной гипертензией в зависимости от методов применяемой терапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 10-21.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.10-21

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, e-mail: bi_kuznik@mail.ru**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О.; сбор и обработка материала – Гусева Е.С.; статистическая обработка – Смоляков Ю.Н.; написание текста – Кузник Б.И.; редактирование – Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбикив Н.Н.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.11.2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Guseva E.S.², Davydov S.O.^{1,2}, Kuznik B.I.^{1,2}, Smolyakov Yu.N.^{1,2}, Tereshkov P.P.¹, Fefelova E.V.¹, Tsybikov N.N.¹

Relationship of the hemostatic system with the activity of the cardiovascular system in women with essential hypertension depending on the methods of applied therapy

¹Chita State Medical Academy,

Gorkogo St. 39a, Chita 672000, Russian Federation;

²Innovative Clinic Academy of Health,

Kokhanskogo St. 13, Chita 672038, Russian Federation

Aim. To study the relationship between heart rate variability (HRV), hemostasis, and hemodynamic functions in women with essential hypertension (EH), depending on the method of therapy.

Methods. 72 women with hypertension were monitored. Two patient groups were evaluated: the first group (EH-1) had received only drug therapy and the second group (EH-2), in addition to drug therapy, had regularly participated in at least three 1.5 mos long courses of kinesitherapy over a 2-3 years period. To study hemodynamics, we used a miniature Dynamic Light Scattering (mDLS) sensor from Elfi-Tech (Rehovot, Israel), which measures signals initiated by skin blood flow and uses a technique for decomposing the signal into frequency components associated with different hemodynamic sources. Information on the variability of RR intervals was extracted from the pulse component of the mDLS signal, and parameters of heart rate variability were calculated. Indexes of the coagulation system were studied, including activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PTT) with calculation of INR, thrombin time (TT), concentrations of fibrinogen and factors II (prothrombin), IIIa (thrombin), IX, and X [10]. In addition, spatial fibrin clot growth was determined with a Thrombodynamics Registrator T-2 apparatus. The method benefits are its objectivity and a possibility of photorecording of the clot growth at 5, 15 and 30 min.

Results. Both in the EH-1 and EH-2 groups, numerous correlations were detected between various parameters of HRV, the hemostatic system, and hemodynamic functions, as well as between the parameters of the hemostatic system and hemodynamic functions. The data are presented in the form of a matrix. The data indicate that shifts in the hemostatic and hemodynamic systems of EH-1 patients induced by cardiac activity and resulting from activities of both the sympathetic and parasympathetic sections of the autonomic nervous system (ANS) are aimed at enhancing the hemostatic properties of blood, and this contributes to thrombotic complications. At the same time, in EH-2 patients, HRV had practically no effect on the hemostatic system and to a lesser extent was related with the hemodynamic function. Due to this, the state of hemostasis and hemodynamics in EH-2 patients approaches the state found in healthy women. In addition, the relationship between the hemostatic system and hemodynamic function in both EH-1 and EH-2 patients are aimed at preventing intravascular coagulation.

Conclusion. The use of systematic, moderate physical activity for 2 to 3 years helps hypertensive patients to normalize the relationship between HRV, the hemostatic system, and hemodynamic functions. This contributes to a more normal and stable blood pressure.

Keywords: essential hypertension; kinesitherapy; heart rate variability; hemostasis; hemodynamics

For citation: Guseva E.S., Davydov S.O., Kuznik B.I., Smolyakov Yu.N., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Effect of moderate physical exercises on the relationship of variability of the heart rhythm with the level of blood pressure and hemodynamic functions in women with essential hypertension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): -. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.10-21

For correspondence: Kuznik Boris Ilyich, MD, Professor of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Contribution: concept and design of the study – Kuznik B.I.; Guseva E.S., Davydov S.O.; collection and processing of the material – Guseva E.S.; statistical processing – Smolyakov Yu.N.; writing the text – Kuznik B.I.; editing – Kuznik B.I., Smolyakov Yu.N., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Guseva E.S., <https://orcid.org/0000-0001-6212-6571>

Davydov S.O., <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

Kuznik B.I., <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>

Smolyakov Y.N., <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>

Tereshkov P.P., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Fefelova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Tsybikov N.N., <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Received 20.11.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Известно, что симпатическая и парасимпатическая нервная система играют ведущую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе сократимости и напряжения сосудистой стенки. Они работают совместно, оптимально приспособляя деятельность ССС в условиях нормы и патологии к различным физиологическим состояниям организма, в том числе к физической нагрузке [1]. В то же время от тонуса симпатического и парасимпатического отдела во многом зависит течение гипертонической болезни (ГБ), приводящей в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности и даже летальным исходам. Эндотелиальная дисфункция и воспаление, сопутствующие ГБ и сердечной недостаточности также связаны с активностью симпатического нерва. Дисфункция вегетативной нервной системы может быть фактором риска сосудистых заболеваний, а гиперактивность симпатического отдела оказывает отрицательное влияние на гемодинамику [2, 3]. Важную роль в этих реакциях при ГБ принадлежит состоянию системы гемостаза и гемодинамическим функциям [4]. Между тем, нашими предыдущими исследованиями [5, 6] установлено, что у женщин, страдающих ГБ и находящихся на медикаментозной терапии (группа ГБ-1), развивается гиперкоагуляция, о чем свидетельствуют наличие тромбинемии, а также показатели, характеризующие тромбодинамические свойства сгустка: сокращение времени задержки роста сгустка, увеличение начальной и стационарной скорости образования тромба, увеличение его размеров и плотности. Кроме того, у больных ГБ-1, по сравнению со здоровыми, сгусток в 4,5 раза чаще начинал расти не только от субстрата тканевого фактора (ТФ), но и центра кюветы (спонтанный рост сгустка). Если же больные наряду с медикаментозной терапией на протяжении ряда лет принимали регулярные курсы кинезитерапии (умеренная, целенаправленная, строго индивидуально дозируемая физическая нагрузка, группа ГБ-2), то у них, по сравнению со здоровыми, отмечалось лишь незначительное сокращение времени задержки роста сгустка. Более того, у больных ГБ-2 появление сгустка в центре кюветы выявлялось в 2,5 раза реже, чем при ГБ-1 [5, 6].

Выраженные различия обнаружены нами у больных ГБ-1 и ГБ-2 в гемодинамических показателях. Так, у больных ГБ-1 проявлялось общее снижение микроциркуляторной динамики. Нормированные же величины показателей, характеризующих состояние кровотока, свидетельствовали о значимом повышении скоростных процессов, ассоциированных с осевым током крови. Следовательно, баланс распределения ско-

ростей в артериях и микроциркуляторном русле у женщин с ГБ-1 изменяется в сторону центрососудистых сдвигов. Кроме того, в этой группе больных в области промежуточных осцилляций выявляются значимые отклонения крайне медленных осцилляторных индексов *MAYER_H12*.

Что касается больных, систематически принимающих курсы кинезитерапии (группа ГБ-2), то у них значимые отличия от здоровых женщин выявлялись в пристеночном или эндотелиальном кровотоке [7].

Следует указать, что до сих пор остается мало изученной роль автономной нервной системы в механизме развития гиперкоагуляции и нарушениях гемодинамических функций у больных ГБ. Так же остается **неясным**, чем обусловлены столь выраженные различия в гемокоагуляции и гемодинамике у женщин ГБ-1 и ГБ-2 групп. Более того, в доступной литературе мы практически не встретили работ, в которых бы детально исследовалась взаимосвязь между показателями системы гемостаза и основными тестами, характеризующими состояние гемодинамики.

В то же время существует легкодоступный неинвазивный способ, позволяющий судить о балансе симпатического и парасимпатического (вагусного) отделов автономной нервной системы (АНС) как в условиях нормы, так и патологии. Им является метод, получивший наименование «вариабельности сердечного ритма» (ВСР) [7--9]. Пользуясь этим методом, можно с достаточной долей вероятности ответить на вопрос, какую роль играет АНС в регуляции системы гемостаза и гемодинамики у больных ГБ-1 и ГБ-2.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между вариабельностью сердечного ритма (ВСР) системой гемостаза и гемодинамическими функциями у женщин с эссенциальной гипертензией (ГБ) в зависимости от методов применяемой терапии.

Методика

Наблюдения проведены на 72 женщинах, страдающих ГБ. Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Протокол исследования одобрен этической комиссией Читинской государственной медицинской академии.

Диагноз ГБ всем пациенткам был выставлен на основании признаков поражения органов—мишеней: ги-

пертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии, локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты и сонных артерий. Критериями исключения были ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела более $40,0 \text{ кг/м}^2$, прием дезагрегантов, антикоагулянтов.

Все пациентки были разделены на 2 группы. В первую (ГБ-1) вошли 37 женщин страдающих артериальной гипертензией II стадии с высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ гда, ИМТ $28,6 \pm 4,4 \text{ кг/м}^2$. Больные группы ГБ-1 получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов.

Во вторую группу (ГБ-2) были включены 35 женщин (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ $28,2 \pm 4,3 \text{ кг/м}^2$), также страдающих артериальной гипертензией II стадии с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, регулярно проходивших на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. В качестве медикаментозного лечения пациенткам обеих групп были назначены бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II. При этом количество женщин, получающих бета-блокаторы, было сопоставимо в обеих группах.

Длительность заболевания в группах составляла в среднем 6–7 лет. В каждом конкретном случае в зависимости от состояния больных, уровня АД, степени физической тренированности и наличия сопутствующих заболеваний назначался индивидуальный курс кинезитерапии на специальных тренажерах. При этом расход энергии не превышал 200–300 килокалорий за одно занятие.

К моменту исследования, в группе находившейся на медикаментозной терапии (ГБ-1) у 31 пациентки был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 – цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. В конечном итоге на момент начала исследования в этой группе больных АД составляло $135,7 \pm 11,5/79,4 \pm 9,3 \text{ мм рт. ст.}$ У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-2),

коррекция АД потребовалась лишь 1 больной. В группе ГБ-2 АД в начале исследования в среднем соответствовало $127,5 \pm 9,2/76,9 \pm 6,8 \text{ мм рт. ст.}$

Нами изучались следующие показатели, характеризующие состояние свёртывающей активности крови: активированное парциальное тромбопластиновое время – (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ) с вычислением МНО, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, факторов II (протромбин), IIa (тромбин), IX и X [10]. Кроме перечисленных методов исследования определялся пространственный рост фибринового сгустка, осуществляемый с помощью прибора «Регистратор тромбодинамики Т-2» [11]. При использовании данного метода регистрируются следующие параметры: T_{lag} – задержка роста сгустка, V_i – начальная скорость его роста, V_s – стационарная скорость роста, D – его плотность, C_{30} – размер основного сгустка на 30-й мин исследования. Достоинством способа является его объективность и то, что программой предусмотрена фоторегистрация роста сгустка через 5, 15 и 30 мин.

Для исследования кровотока использовался датчик, работа которого основана на явлении динамического рассеяния света (DLS, Dynamic Light Scattering) инфракрасного (840 нм) лазера от потока эритроцитов в подкожном микроциркуляторном русле. Сдвиговые скорости относительно движения слоев разделялись на отдельные компоненты, характеризующиеся частотой доплеровского сигнала отражения [12, 13].

Активность движения в определенном диапазоне скоростей сдвига (частоты доплеровских сигналов) оценивалась в виде гемодинамических индексов (НИ – Hemodynamic Index). Частотные диапазоны могут быть ассоциированы с диаметром сосуда, скоростью тока крови, вязкостью и другими процессами внутрисосудистого взаимодействия.

Индекс НИ, связанные с низким диапазоном частот (НИ1), определяет медленные межслоевые сдвиги (большой диаметр сосуда, медленное пристеночное взаимодействие с эритроцитами). Высокочастотная область (НИ3) характеризует быстрое межслоевое движение (в сосудах малого диаметра, высокую скорость течения, поток в центре сосуда). НИ2 ассоциируется преимущественно с прекапиллярным и капиллярным кровотоком. Каждый НИ дополняется мерой медленных колебаний тока крови – осцилляторными гемодинамическими индексами (ОНИ): $0,005\text{--}0,05 \text{ Гц}$ – движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), $0,05\text{--}0,15 \text{ Гц}$ – движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), $0,15\text{--}0,6 \text{ Гц}$ – движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и $0,6\text{--}3 \text{ Гц}$ – пульсовыми толчками (PULSE) [11].

Для оценки характеристик ВСП применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ) [13]. Из пульсовой компоненты mDLS сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов, и рассчитывались ВСП индикаторы [6, 7]. Измерения производились в течение 3 мин.

Использованы следующие временные показатели: HR (Heart Rate) – частота сердечных сокращений (ЧСС) [уд/мин]; SDRR (Standard Deviation of RR intervals) – стандартное отклонение всех интервалов RR [мс] (отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность); RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей RR интервалов [мс] (относится к изменениям в краткосрочном периоде и отражает отклонения в тоне автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными).

Частотный анализ представлен индексами: LF – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) [мс²], обусловлена активностью симпатического отдела и отражает время задержки барорефлекторной петли; HF – мощность в диапазоне высоких частот (0,16-0,5 Гц) [мс²], связана с дыхательными движениями и главным образом обусловлена вагусной активностью; PWR – сумма низкочастотной LF и высокочастотной компонент HF [мс²]; LF/HF – отношение мощностей (отражает общий симпатовагусный баланс). Анализ нелинейной вариабельности содержит: CVI (Cardiac Vagal Index) – нелинейный парасимпатический индекс; CSI (Cardiac Sympathetic Index) – нелинейный симпатический индекс [14].

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.6.2. Расчет корреляционных матриц произведен функцией `corr.test`, входящей в состав пакета `psych`. Рассчитанные матрицы визуализированы функцией `corrplot` (пакет `corrplot`). Для оценки взаимной связи между показателями ВСП, АД гемодинамическими тестами применен непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в формате $M \pm SD$.

Полученные данные представлены графически на рисунке комбинированной корреляционной матрицей в виде двух полуматриц, отражающих корреляционные взаимосвязи исследуемых показателей. В правом верхнем углу (отделяемом диагональю) расположена полуматрица корреляций в группе ГБ-1, в левом нижнем ГБ-2. Дополнительными квадратами обозначены кластеры, характеризующие взаимодействие показате-

телей в пределах одного из использованных методов исследования. Остальное поле матрицы занимают кластеры корреляционных связей между параметрами, полученными различными методами. На рисунках отображены только значимые взаимосвязи ($p < 0,05$). Также исключены диагональные взаимосвязи показателей самих с собой.

Результаты исследований

В первой серии наблюдений было изучено, как взаимодействуют между собой показатели, ВСП и тесты, характеризующие состояние системы гемостаза (рис. 1).

Проведенные исследования показали, что у больных ГБ-1 существуют отрицательные связи HR с ПТВ и ТВ ($r = -0,36$; $p = 0,05$; $r = -0,38$; $p = 0,037$), а также положительные значимые HF с концентрацией фибриногена ($r = 0,41$; $p = 0,028$). Кроме того, выявляются тесные положительные взаимосвязи SDNN, SDDSD, RMSSD, HF и CVI с концентрацией тромбина ($r = 0,61$; $p = 0,0003$; $r = 0,62$; $p = 0,0003$; $r = 0,54$; $p = 0,004$; $r = 0,61$; $p = 0,0003$; $r = 0,57$; $p = 0,0008$, соответственно) и отрицательные – с CSI ($r = -0,57$; $p = 0,0008$).

В то же время у больных ГБ-1 существует положительная связь RMSSD с начальной ($r = 0,72$; $p = 0,016$), а между RMSSD ($r = 0,79$; $p = 0,004$), PWR ($r = 0,70$; $p = 0,018$) и HF со стационарной скоростью ($r = 0,79$; $p = 0,004$) образования фибринового сгустка. Одновременно выявлены положительные связи между RMSSD и HF и размером образуемого фибринового сгустка ($r = 0,69$, $p = 0,019$; $r = 0,745$, $p = 0,008$). Полученные сведения говорят о том, что сдвиги в системе гемостаза у больных ГБ-1, обусловленные деятельностью сердца и осуществляемые при участии как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС, направлены на усиление гемостатических свойств крови, что способствует возникновению тромботических осложнений.

В группе женщин с ГБ-2 обнаружены отрицательные взаимосвязи RMSSD и положительные CVI с ПТВ ($r = -0,59$; $p = 0,003$; $r = 0,53$; $p = 0,007$, соответственно). Кроме того, выявлена положительная взаимосвязь между LF/HF и концентрацией фибриногена ($r = 0,527$; $p = 0,007$), а также положительная связь SDDSD и отрицательная CSI с фактором IX ($r = 0,42$; $p = 0,032$; $r = -0,422$; $p = 0,032$, соответственно). В то же время значимых связей между показателями ВСП и тестами, характеризующими пространственный рост сгустка (тромбодинамические показатели), нам обнаружить не удалось.

Приведенные данные говорят о том, что АНС у больных ГБ-2 с учетом применяемой гипотензивной

терапии (в том числе β -блокаторов) практически не оказывает воздействий на систему гемостаза. Всё это приводит к тому, что состояние системы гемостаза у больных ГБ-2 приближается к показателям здоровых женщин [5, 15, 16]

В следующей серии исследований было решено выяснить, какие взаимосвязи существуют между тестами, характеризующими ВСР и гемодинамическими показателями, свидетельствующими о состоянии кровотока (рис. 2).

При ГБ-1 имеются значимые тесные положительные взаимосвязи между общим числом сердечных сокращений (HR) и гемодинамическими индексами H11 ($r=0,41$; $p=0,019$), H12 ($r=0,38$; $p=0,03$), RH12 ($r=0,50$; $p=0,003$) и отрицательная с RH13 ($r=-0,48$; $p=0,004$). Полученные данные позволяют говорить о том, что чем больше число сердечных сокращений, тем сильнее пристеночный (эндотелиальный) и промежуточный (между осевым и эндотелиальным) кровотоки и тем относительно слабее осевой кровотоки. Кроме того, отмечается отрицательная взаимосвязь между по-

казателем RMSSD и RH13 ($r=-0,37$; $p=0,043$) Нами также выявлена положительная взаимосвязь RMSSD с отношением H11/H13 ($r=0,39$; $p=0,034$). Обнаруженные взаимосвязи носят закономерный характер и преимущественно обусловлены вагусными влияниями. И, наконец, обнаружена отрицательная взаимосвязь между HF и H11/H13 ($r=-0,38$; $p=0,04$).

Корреляционные взаимосвязи у больных ГБ-2 значительно отличаются от тех, что наблюдались в группе ГБ-1. В частности, у пациентов ГБ-2 выявлена отрицательная связь между SDNN и RH11 ($r=-0,37$; $p=0,048$), а также между PWR и RH11 ($r=-0,403$; $p=0,030$). Одновременно обнаружены положительные взаимосвязи между PWR и H12 ($r=0,40$; $p=0,03$), H13 ($r=0,41$; $p=0,03$). Так же найдены положительные взаимосвязи PWR с RH12 ($r=0,39$; $p=0,04$), HF и RH13 ($r=0,38$; $p=0,04$), и отрицательные HF с отношением H11/H13 ($r=-0,44$; $p=0,02$) и с RH11 ($r=-0,46$; $p=0,01$). Кроме того, выявлены отрицательные взаимосвязи между соотношением LF/HF и RH13 ($r=-0,55$; $p=0,002$), CSI и RH13 ($r=-0,39$; $p=0,03$), положитель-

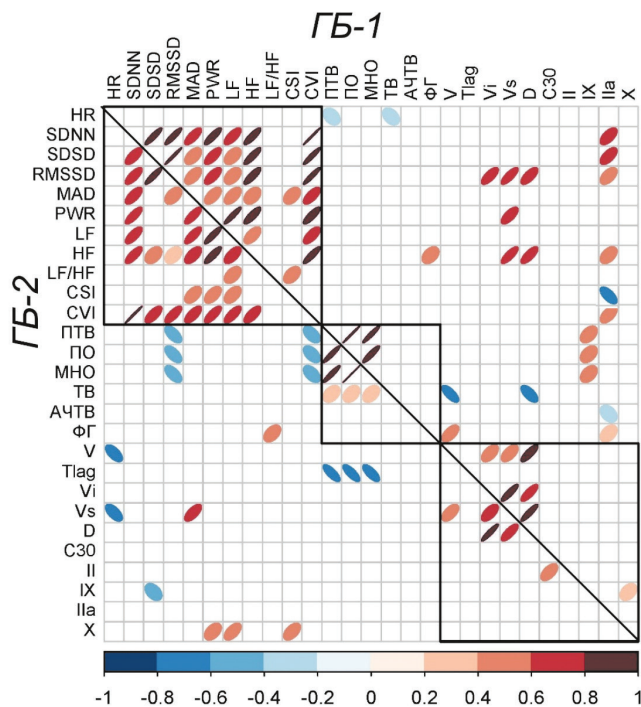


Рис. 1. Комбинированная корреляционная матрица показателей variability сердечного ритма и гемостаза у больных ГБ-1 (правый верхний треугольник) и ГБ-2 (левый нижний треугольник). ● – значимая ($p<0,05$) положительная корреляция. ● – значимая ($p<0,05$) отрицательная корреляция.

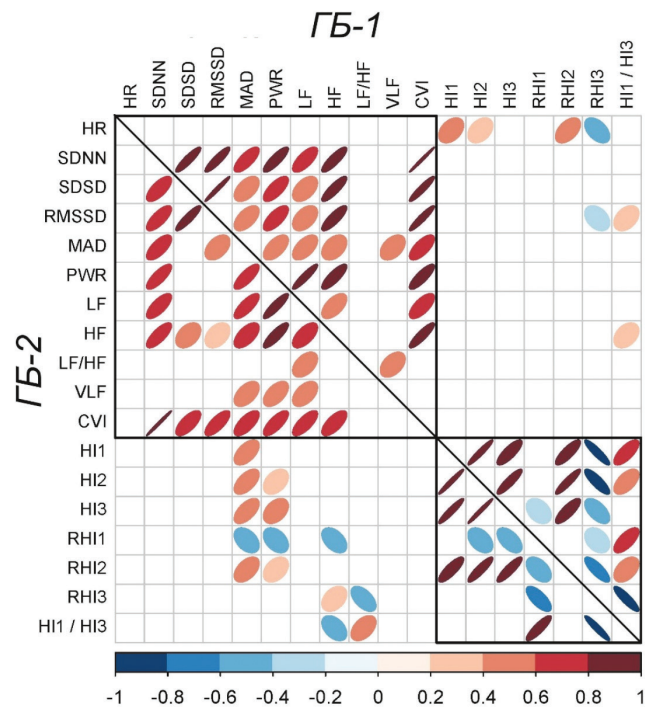


Рис. 2. Комбинированная корреляционная матрица показателей variability сердечного ритма и гемодинамических индексов у больных ГБ-1 (правый верхний треугольник) и ГБ-2 (левый нижний треугольник). ● – значимая ($p<0,05$) положительная корреляция. ● – значимая ($p<0,05$) отрицательная корреляция.

ная LF/HF с Н11/Н13 ($r=0,472; p=0,01$). Представленные данные во многом зависят от соотношения активности симпатической и парасимпатической АНС и в основном определяются значительным превалированием вагусных влияний [17, 18]. Не исключено, что более интенсивными воздействиями блуждающего нерва обусловлена более быстрая и наиболее устойчивая нормализация кровяного давления у больных ГБ-2.

Следует указать, что полученные нами данные во многом согласуются с результатами других исследователей [19], обнаруживших у больных ГБ, находящихся в условиях высокогорья, положительные взаимосвязи между LF и основными тестами, характеризующими состояние гемодинамики, что объясняется превалированием вагусных влияний.

Одной из задач наших исследований явилось изучение взаимосвязи между ВСП и осцилляторными индексами, характеризующими состояние автономной регуляции гемодинамических функций (рис. 3).

Как видно из представленных в матрице данных, у больных ГБ-1 имеется значительное число как поло-

жительных, так и отрицательных взаимосвязей между ВСП и осцилляторными индексами, что не вызывает удивления, так как деятельность сердца и тонус сосудов, определяющие характер гемодинамики, регулируются одними и теми же нейрогуморальными факторами. Мы же считаем нужным остановиться на основных показателях, убрав из матрицы многочисленные связи между ВСП, дыхательными (RESP) и сердечными (PULSE) ритмами, ибо их взаимосвязь настолько очевидна, что не требует дополнительных разбирательств и разъяснений.

Прежде всего, бросается в глаза, что у больных ГБ-1 большинство показателей ВСП (SDNN, SDS, RMSSD, PWR, LF, HF, CVI) положительно коррелируют с NEUR_H11 ($r=0,49; p=0,004; r=0,38; p=0,03; r=0,38; p=0,04; r=0,52; p=0,003; r=0,37; p=0,04; r=0,45; p=0,01; r=0,451; p=0,007$, соответственно), тогда как с NEUR_H12 и NEUR_H13 (за исключением отрицательной взаимосвязи с LF/HF ($r=-0,38; p=0,04$)), подобные корреляции не обнаружены. Полученные данные говорят о том, что изменения сердечной деятельности, непосредственно или опосредованно обусловленные нейрорегуляторными механизмами, связанными с эндотелиальным кровотоком, в значительной степени обусловлены влияниями блуждающего нерва.

Особый интерес представляют взаимосвязи ВСП с ритмом MAYER, которые всегда усиливаются при симпатической активации [20]. Нами установлено, что у больных ГБ-1 имеются тесные прямые связи между SDNN; PWR, LF, HF и CVI с одной стороны и MAYER_H11 – с другой ($r=0,41; p=0,02; r=0,51; p=0,004; r=0,55; p=0,0009; r=0,4; p=0,03; r=0,451; p=0,007$, соответственно). Представленные сведения свидетельствуют о том, что ВСП оказывает воздействие на эндотелиальный кровоток за счет баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями.

Нами выявлены отрицательные взаимосвязи между сочетаниями LF/HF (соотношение, характеризующее симпатовагусный баланс), CSI (симпатический индекс) и MAYER_H12 ($r=-0,45; p=0,007; r=-0,38; p=0,03$, соответственно). Полученные данные позволяют предположить, что воздействие на промежуточный кровоток осуществляется через симпатический отдел автономной нервной системы. Наконец, установлена отрицательная связь между соотношением LF/HF и MAYER_H13 ($r=-0,39; p=0,03$).

Анализируя полученные сведения, мы можем предположить, что сдвиги в ВСП у больных ГБ-1 играют определённую роль в нейрогенных воздействиях на гемодинамику через пока еще мало изученный ритм

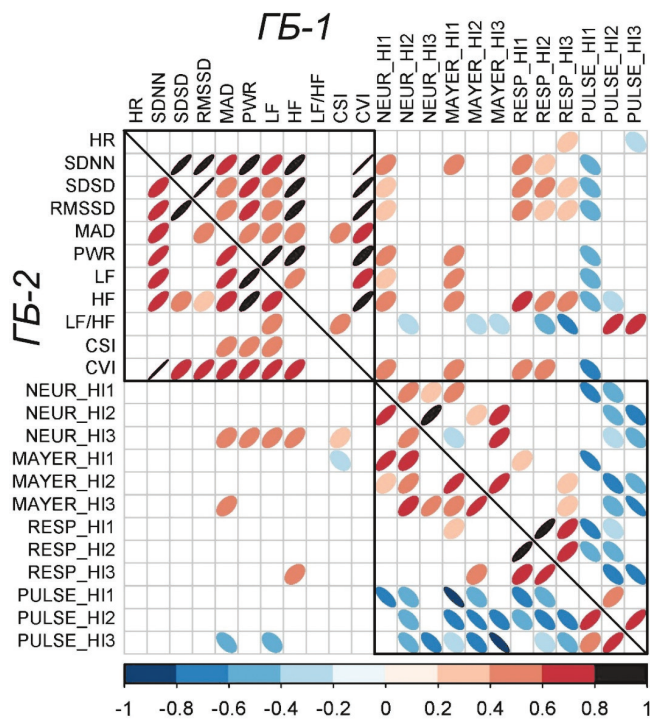


Рис. 3. Комбинированная корреляционная матрица показателей variability сердечного ритма и осцилляторных индексов у больных ГБ-1 (правый верхний треугольник) и ГБ-2 (левый нижний треугольник). ● – значимая ($p<0,05$) положительная корреляция. ● – значимая ($p<0,05$) отрицательная корреляция.

MAYER [20, 21]. В то же время не подлежит сомнению, что эти влияния должны быть обоюдными, ибо волны MAYER являются переходными колебательными реакциями на гемодинамические возмущения. Более того, амплитуда волн MAYER связана как с силой возбуждающих возмущений, так и чувствительностью симпатического компонента барорецепторного рефлекса, тогда как парасимпатические воздействия оказывают отрицательные влияния на их частоту и амплитуду [21].

В следующей серии исследований мы выяснили, каков характер взаимодействий между ВСР и осцилляторными индексами у женщин группы ГБ-2. При этом обнаружено лишь наличие положительных связей между показателями LF, HF и NEUR_H13 ($r=0,55$; $p=0,002$; $r=0,52$; $p=0,003$; $r=0,58$; $p=0,0009$, соответственно), что свидетельствует о сбалансировании симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции гемодинамических функций. Полученные данные свидетельствуют о том, что гемодинамические функции у больных ГБ-2 более устойчивы и практически не зависят от нейрогенных осцилляторных воздействий (рис. 4).

Одной из задач наших исследований явилось выяснение взаимосвязи между показателями, характеризующими состояние системы гемостаза и основными гемодинамическими индексами. Следует заметить, что это вопрос совершенно не освещен в литературе

Проведенные исследования показали, что в группе ГБ-1 существуют отрицательная связь ПТВ с RH12 ($r=-0,37$; $p=0,04$) и положительная – с RH13 ($r=0,39$; $p=0,03$). Кроме того, устанавливаются положительные связи концентрации фибриногена с H11, H12, H13 ($r=0,40$; $p=0,02$; $r=0,34$; $p=0,03$; $r=0,38$; $p=0,03$, соответственно).

Аналогичные взаимоотношения выявляются между тромбодинамическими и гемодинамическими показателями. У больных ГБ-1 выявляются положительные связи между начальной скоростью образования, а также размером сгустка и RH1 ($r=0,65$; $p=0,011$; $r=0,56$; $p=0,04$, соответственно) и отрицательные связи с RH13 ($r=-0,78$; $p=0,001$; $r=-0,69$; $p=0,006$; $r=-0,56$; $p=0,0001$; $r=0,73$; $p=0,003$ соответственно).

Представленные данные свидетельствуют об очень тесных взаимосвязях между показателями, характеризующими способность крови образовывать фибриновый сгусток и гемодинамическими функциями. Обращает на себя внимание, что эти изменения захватывают в основном сдвиги в пристеночном (H11, RH11) и осевом (H13, RH13) кровотоках. С большой осторожностью можно предположить, что обнару-

женные изменения носят приспособительный характер, ибо повышение концентрации плазменных факторов (особенно фибриногена), скорости образования и размера фибринового сгустка с одновременным усилением потоковых сдвигов (H11, H12, H13) должно препятствовать застою крови и, следовательно, тромбообразованию.

В группе ГБ-2 выявлена отрицательная связь ТВ с RH11 ($r=-0,4$; $p=0,04$) и положительная – с RH13 ($r=0,44$; $p=0,01$), а также обратная связь между ТВ и отношением H11/H13 ($r=-0,44$; $p=0,01$), что свидетельствует о преобладании отрицательных влияний ТВ на эндотелиальный (пристеночный) кровоток над положительными, связанными с центральным током крови. Кроме того, установлены положительные связи фактора IX с H11, H12, H13 и RH12 ($r=0,50$; $p=0,005$; $r=0,49$; $p=0,006$; $r=-0,50$; $p=0,006$; $r=0,42$; $p=0,02$, соответственно). В группе ГБ-2 отмечено наличие отрицательной связи времени задержки роста сгустка с H13 ($r=-0,57$; $p=0,04$), а также положительной – плотности сгустка с RH11 ($r=0,57$; $p=0,04$).

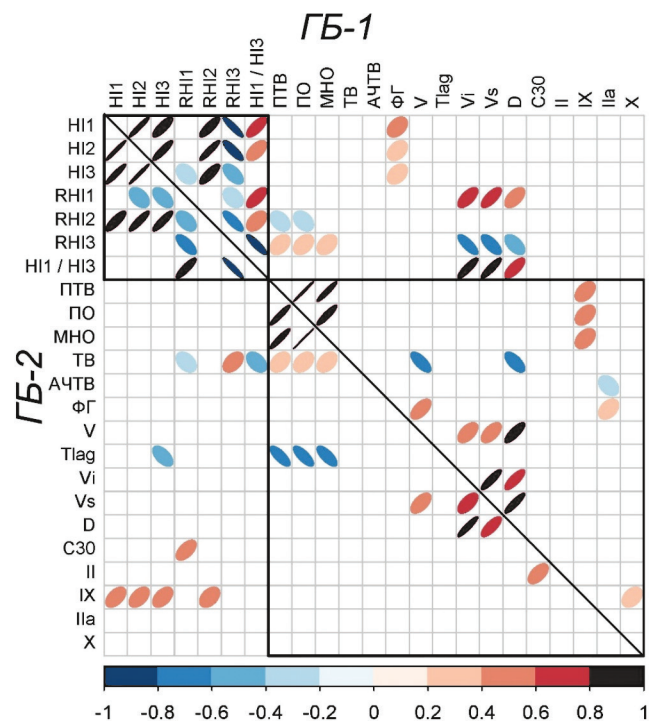


Рис. 4. Комбинированная корреляционная матрица гемодинамических индексов и показателей гемостаза у больных ГБ-1 (правый верхний треугольник) и ГБ-2 (левый нижний треугольник). ● – значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция. ● – значимая ($p < 0,05$) отрицательная корреляция.

Полученные данные позволяют высказать предположение, что выявленные взаимосвязи, как и в группе ГБ-1, носят приспособительный характер, так как препятствуют усилению тромбообразования.

Особый интерес представляет взаимосвязь системы гемостаза с осцилляторными индексами, так как позволяет судить о тонких механизмах регуляции и того, и другого процесса.

Оказалось, что в группе ГБ-1 имеются отрицательные взаимосвязи между ПТВ и RESP Н13 ($r=-0,36$; $p=0,04$); PULSE Н12 ($r=-0,40$; $p=0,02$) и PULSE Н13 ($r=-0,45$; $p=0,01$). Вместе с тем, концентрация фибриногена положительно коррелирует с NEUR Н1 ($r=0,443$; $p=0,011$) и MAYER Н13 ($r=0,367$; $p=0,039$). Уровень тромбина положительно связан NEUR с Н1 ($r=0,42$; $p=0,02$). Время задержки роста сгустка положительно связано с NEUR Н13 и MAYER Н13 ($r=0,6$; $p=0,03$; $r=0,71$; $p=0,005$, соответственно).

У больных группы ГБ-2 время задержки роста сгустка положительно коррелирует с NEUR Н13 ($r=0,62$; $p=0,02$), а начальная – скоростью образования и размером сгустка отрицательно связаны – с NEUR Н11, NEUR Н12, NEUR Н13 (для начальной скорости – $r=-0,59$; $p=0,03$; $r=-0,69$; $p=0,009$; $r=-0,72$; $p=0,005$, соответственно; для размера сгустка – $r=-0,71$; $p=0,006$; $r=-0,8$; $p=0,001$; $r=-0,81$; $p=0,0008$, соответственно). Наконец, проявляется положительная корреляция между стационарной скоростью образования сгустка и RESP Н11 ($r=0,66$; $p=0,01$).

С большой осторожностью можно говорить о том, что реакции на нейрогенные воздействия в группе ГБ-2 носят более тонкий приспособительный характер, ибо усиление NEUR Н11, NEUR Н12, NEUR Н13 должно сопровождаться уменьшением наклонности к тромбообразованию (связи носят отрицательный характер).

Почему же у женщин с ГБ-2 не только более благоприятно протекает заболевание, но и изменяется характер корреляционных связей между ВСР, показателями системы гемостаза и гемодинамики? Известно, что умеренные регулярные физические нагрузки снижают при гипертонической болезни АД, а в начальных стадиях способствуют её нормализации [22, 23]. При умеренной регулярной физической нагрузке у больных ГБ уменьшается частота сердечных сокращений [24]. В то же время высокий ритм сердечной деятельности, нередко наблюдаемый у больных ГБ, является дополнительным риском развития сердечно-сосудистых катастроф [2].

При регулярной физической нагрузке образуется значительное число биологически активных соедине-

ний (гормонов, цитокинов и др.), получивших наименование миокины и оказывающих благотворное влияние на состояние поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, в том числе кровеносных сосудов. К миокинам относятся IL4, IL6, IL7, IL15, миостатин, LIF (фактор, ингибирующий лейкемию), BDNF (нейротрофический фактор мозга), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста), FGF2 (фактор роста фибробластов 2), FGF21, FSTL1 (связанный с фоллистатинном белок 1), ирисин, EPO (эритропоэтин) и ВАИВА (β -аминоизомасляная кислота) [25].

Миокины в организме человека играют, прежде всего, иммунорегуляторную роль. Другим важным эффектом миокинов является, регуляция энергетического гомеостаза. Они также влияют на рост мышечных волокон и их регенерацию, стимулируют ангиогенез, участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и оказывают благотворное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [26]

Особую роль в регуляции деятельности ССС играет гормон ирисин, образуемый мышечной и жировой тканью при физической нагрузке [27], содержание которого при ГБ уменьшается, а при приёме кинезитерапевтических процедур возрастает [27]. Ирисин является регулятором термогенеза [28], под его воздействием улучшаются когнитивные функции [29] и деятельность сердечно-сосудистой системы [30]. Высказывается мнение, что ирисин может заменить целый комплекс физических упражнений [29].

Значительную роль в регуляции деятельности ССС играет гормон Meteorin-like (Metrl), синтез которого усиливается при физической нагрузке в клетках скелетной мускулатуры. Его концентрация резко снижается при патологии ССС. Уровень Metrl в сыворотке также уменьшался по мере увеличения количества стенозированных сосудов и повышения АД. Более того, чем ниже концентрация Metrl, тем выше риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф [31, 32].

Другим важным миокином является ВАИВА (β -аминоизомасляная кислота), содержание которой в плазме увеличивается при физической нагрузке и значительно уменьшается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [33]. Концентрация ВАИВА в крови обратно пропорциональна факторам риска сердечно-сосудистых катастроф [34].

За последние годы важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний отводят белку адрипину, экспрессируемому в печени, почках, сердце, эндотелии, жидкостях организма и ЦНС [35, 36]. Установлено, что чем выше уровень АД у больных эссенциальной гипертензией, тем ниже содержание адрипина

в крови [37]. При систематических физических нагрузках содержание андропина в крови возрастает [38]. В то же время при ГБ, сопровождаемой развитием эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и нарушениями пристеночного (эндотелиального) кровотока [19, 31], концентрация андропина в сыворотке резко падает [39]. Не исключено, что при ГБ-2 андропин играет не последнюю роль в нормализации деятельности ССС и системы гемостаза.

Разумеется, мы затронули лишь небольшую часть биологически активных соединений, главным образом миокинов, содержание которых возрастает при физической нагрузке и которые могут оказать влияние на состояние системы гемостаза и гемодинамики при ГБ у лиц, регулярно занимающихся физической нагрузкой. Безусловно, эта проблема заслуживает дальнейшего тщательного изучения.

Полученные данные намечают новые перспективы применения кинезитерапевтических процедур в комплексном лечении больных ГБ с целью нормализации не только кровяного давления, но и состояния системы гемостаза и гемодинамики. Более того, по результатам наших наблюдений напрашивается вывод, что в дальнейшем при увеличении числа наблюдений можно будет попытаться на основании исследований ВСР и показателей гемодинамики, разработать неинвазивные методы оценки основных показателей системы гемостаза.

Все представленные факты позволяют говорить о том, что под воздействием регулярных кинезитерапевтических процедур при ГБ не только может нормализоваться течение многих физиологических функций, в том числе гемостаза и гемодинамики, но и изменяться характер корреляционных отношений. Значение этих фактов для теории и практики клинической медицины требует проведения дополнительных методов исследования.

Литература

(п.п. 1-3; 9; 10; 13-15; 18; 19; 21-23; 26-28; 30-39

см. References)

- Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2003; 3; 13-27.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. Роль форменных элементов крови в формировании гемокоагуляционных сдвигов при гипертонической болезни. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 4: 84-92.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ройтман Е., Смоляков Ю.Н., Гусева Е., Степанов А.В. и др. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Врач*. 2019; 30(1): 3-9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-01>
- Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О. Вариабельность сердечного ритма у женщин, страдающих гипертонической болезнью, под воздействием регулярной умеренной физической нагрузки. *Системные гипертензии*. 2019; 16(4): 61-64. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190636>
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Степанов А.В., Смоляков Ю.Н., Файн И.В. и др. Влияние лейкоцитов на деятельность сердечно-сосудистой системы у женщин с повышенным артериальным давлением. *Физиология человека*. 2019; 45(6): 76-85. <https://doi.org/10.1134/S0131164619050084>
- Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия системы гемостаза*. М.: Ньюдиамед; 2008.
- Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И. *Практическая коагулология*. М.: *Практическая медицина*. 2011.
- Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н., Акатова Е.В., Кондрахин А.П., Романовская Г.А. Особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3(4): 20-7.
- Калоева А.Э., Басиева О.О., Калоев С.З., Кусова А.Б. Состояние факторов системного гемостаза у женщин с артериальной гипертонией в перименопаузе. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 337-9.
- Курданов Х.А., Бесланев И.А., Батырбекова Л.М., Курданова М.Х. Адаптационные возможности основных регуляторных систем у больных с артериальной гипертонией в условиях высокогорья. *Вестник РАМН*. 2014; 69(1-2): 26-31.
- Степанов А.В., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н. Влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию адгезивной молекулы JAM-A, эстрогена, прогестерона, пролактина и липидный обмен у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; 4: 122-7.
- Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Лузина А.В. Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов. *Доктор.Ру*. 2019; (2): 19-22. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22>
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. Роль мышечного гормона ирисина в регуляции физиологических функций в норме и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2018; 49(4): 59-80.

References

- Vivek K.N., Drisya R.C. Thrombotic Tendencies in Excess Catecholamine States, Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease. *Ahmet Ucar, IntechOpen*. 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81929>
- Pagano G., Corbi G., Ferrara N. Adrenergic Nervous System and Hemostasis. *J Hemaiol Thrombo*. 2014; 2(2): e108. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000e108>
- Sheng Y., Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018; 10(1): 17-28.
- Roytman E.V. Clinical hemorheology. *Trombоз, гемостаз и реология*. 2003; 3; 13-27. (in Russian)
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Smolyakov Yu.N., Stepanov A.V., Tsybikov N.N. The role of blood cells in the formation of hemocoagulation shifts in hypertension. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 4: 84-92. (in Russian)
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Roitman E., Smolyakov Yu.N., Guseva E.S., Stepanov A.V., et al. Protein GDF15 and the state of cardio-

- dynamic functions in women with hypertension. *Vrach*. 2019; 30(1): 3-9. (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-01>
7. Smolyakov Y.N., Kuznik B.I., Guseva E.S., Davydov S.O. Heart rate variability in women suffering from hypertension under the influence of regular moderate physical activity. *Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16(4): 61-4. (in Russian) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190636>
 8. Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Stepanov A.V., Smolyakov Y.N., Fayn I.V., et al. The influence of leukocytes on the activity of the cardiovascular system in women with high blood pressure. *Fiziologiya cheloveka*. 2019 45(6): 76-85. (in Russian) <https://doi.org/10.1134/S0131164619050084>
 9. Pinheiro N., Couceiro R., Henriques J., Muehlsteff J., Quintal I., Goncalves L., et al. Can PPG be used for HRV analysis? *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2016; 2945-49. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591347>
 10. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017; (5): 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
 11. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and controlled therapy of the hemostatic system. [Diagnostika i kontroliruemaya terapiya sistemy gemostaza]*. Moscow: N'yudiamed; 2008. (in Russian)
 12. Panteleev M.A., Vasiliev S.A., Sinauridze E.I. *Practical coagulology. [Prakticheskaya koagulologiya]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2011. (in Russian)
 13. Fine I., Kaminsky A.V., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIII. *SPIE Press*. 2016; 9707: 970705. <https://doi.org/10.1117/12.2212866>
 14. Fine I., Kaminsky A.V., Kuznik B.I., Kustovsya E.M., Maximova O.G., Shenkman L. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *Journal of Biomedical Optics*. 2012; 17(8): 2-7. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.087002>
 15. Barbieri R., Scilingo E.P., Valenza G. Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals. Springer. 2017.
 16. Martynov A.I., Avetyan N.G., Gorokhovskaya G.N., Akatova E.V., Kondrakhin A.P., Romanovskaya G.A. Hemostasis system in hypertensive patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; 3(4): 20-27. (in Russian)
 17. Kaloeva A.E., Basieva O.O., Kaloev S.Z., Kusova A.B. The state of factors of systemic hemostasis in women with arterial hypertension in perimenopause. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 2: 337-9. (in Russian)
 18. Bond V., Curry B.H., Adams R.G.; Pemminati S., Gorantla V.R., Millis R.M. Cardiovascular responses to an isometric handgrip exercise in females with prehypertension. *N Am J Med Sci*. 2016; 8: 243-9. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.185032>
 19. Lataro R.M., Salgado H.C. Vagal-Immune Interactions in the Control of Hypertension. *J Neurol Neuromed*. 2018; 3(6): 8-12.
 20. Kurdanov H.A., Beslaneyev I.A., Batyrbekova L.M., Kurdanova M.K. Adaptive capabilities of the main regulatory systems in patients with arterial hypertension in high altitude conditions. *Vestnik RAMN*. 2014; 69(1-2): 26-31. (in Russian)
 21. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular research*. 2006; 70(1): 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
 22. Lee C.J., Kim J.Y., Shim E., Hong S.H., Lee M., Jeon J.Y., et al. The effects of diet alone or in combination with exercise in patients with prehypertension and hypertension: a randomized controlled trial. *Korean Circ. J*. 2018; 8(7): 637-51. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0349>
 23. Ziemssen T., Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System. A Review. *Front. Neurol*. 2019; 10: 53. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00053>
 24. Stepanov A.V., Davydov S.O., Kuznik B.I., Guseva E.S., Smolyakov Y.N. The effect of moderate physical activity on the concentration of the adhesive molecule JAM-A, estrogen; progesterone; prolactin and lipid metabolism in women suffering from hypertension. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2019; 4: 122-7. (in Russian)
 25. Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Luzina A.V. Physical activity as a means of preventing cardiovascular disease in elderly patients. *Doctor.Ru*. 2019; (2): 19-22. (in Russian) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22>
 26. Jensen M.T., Suadicani P., Hein H.O., Gyntelberg F. Elevated resting heart rate; physical fitness and all-cause mortality: a 16-year followup in the Copenhagen Male Study. *Heart*. 2013; 99(12): 882-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303375>
 27. Stránská Z., Svačina Š. Myokines – muscle tissue hormones. *VnitřLek*. 2015; 61(4): 365-8. (in Czech)
 28. Zhang Y., Song H., Zhang Y., Wu F., Mu Q., Jiang M., et al. Irisin Inhibits Atherosclerosis by Promoting Endothelial Proliferation Through microRNA126-5p. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(9): e004031. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004031>
 29. Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V. The role of the muscle hormone irisin in the regulation of physiological functions in normal and pathological conditions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2018; 49(4): 59-80. (in Russian)
 30. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): 463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
 31. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014; 36(2): 995-1001. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9620-9>
 32. White J.P., Salogiannis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D., Spiegelman B.M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013; 18(5): 649-59. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
 33. Colaïanni G., Cuscito C., Mongelli T., New M.I., Zaidi M., Cinti S., et al. The myokineirisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci*. 2015; 112(39): 12157-162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
 34. Liu Z.X., Ji H.H., Yao M.P., Wang L., Wang Y., Zhou P., et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(1): 271-80. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13915>
 35. Roberts L.D., Boström P., O'Sullivan J.F., Schinzel R.T., Lewis G.D., Dejam A., et al. β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab*. 2014; 19(1): 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.003>
 36. Schnyder S., Handschin Ch. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015; 80: 115-25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
 37. Kumar K.G., Trevaskis J.L., Lam D.D., Sutton G.M., Koza R.A., Chouljenko V.N., et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008; 8(6): 468-81. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.011>

38. Gulen B., Eken C., Kucukdagli O.T., Serinken M., Kocyigit A., Kiliç E., et al. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(11): 2061-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.04.014>
39. Görgens S.W., Eckardt K., Jensen J., Drevon C.A., Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 135: 313-36. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.002>

Сведения об авторах:

Гусева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, заместитель директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе клиники «Академия здоровья», e-mail: guseva81@gmail.com;

Давыдов Сергей Олегович, доктор мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», руководитель инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: davydov-so@mail.ru;

Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: bi_kuznik@mail.ru;

Смоляков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: smolyakov@gambler.ru;

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, зав. лаб. экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: tpp6915@mail.ru;

Фефелова Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: fefelova.elena@mail.ru;

Цыбиков Намжил Намзатович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: thybikov@mail.ru