

Л.П. Агулова, В.Т. Сарычев, А.П. Ростов

**РЕЗОНАНС И ПЕРЕХОДНЫЕ ПРОЦЕССЫ – ВОЗМОЖНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
(на примере гипертонических кризов)**

В высокочастотном (HF) диапазоне спектра кардиоинтервалов у здоровых и больных гипертонической болезнью выделены резонансные частоты, близкие к частотам укачивания. Предполагается, на основании сходства симптоматики гипертонических кризов с симптоматикой болезни движения, а также сходства эффективных частот укачивания с частотами дыхательной аритмии сердечного ритма, что криз – это резонанс между колебаниями, генерируемыми в вестибулярной системе и в дыхательном и сосудодвигательном центрах. Для возникновения криза существенное значение имеют переходные процессы, такие как переход от ночного покоя к дневной активности, а также обеспеченность перехода адекватной вегетативной регуляцией.

Обострения хронических патологических процессов принято связывать либо с влиянием факторов среды (социальные и экологические), не отвечающих функциональным возможностям организма, либо с действием агентов, имеющих непосредственное патогенетическое отношение к данному заболеванию. Для сердечно-сосудистых заболеваний – это неумеренные физические и эмоциональные нагрузки, чрезмерное потребление соли, алкоголя, курение, ожирение. Роль этих факторов риска в обострении болезни не подлежит сомнению, однако наряду с ними следует иметь в виду циклическую природу биохимических и физиологических процессов, протекающих в живых организмах и подстроенных под социальные и экологические циклы.

Ранее [1, 2] мы предположили, что гипертонический криз – это резонанс. Криз [фр. *crize*] – внезапно наступающее обострение заболевания. Гипотеза была основана на сходстве у больных гипертонической болезнью спектров многодневных ритмов физиологических показателей между собой, со спектрами частоты возникновения гипертонических кризов и спектрами космических и геофизических индексов [3, 4]. Синхронизация биологических колебаний равной и кратной частоты в нескольких функциональных подсистемах организма может привести к высокоамплитудному резонансу, вылиться в криз. Благодаря близости ритмов организма и среды, при определенных условиях, вероятность криза возрастает.

В пользу резонанса свидетельствовало также внешнее проявление кризов, во время которых синхронно, а при симпатoadреналовых кризах внезапно, возникает и усиливается множество вестибуловегетативных и вегетососудистых симптомов. Среди этих симптомов можно выделить такие, как колебания артериального давления, головокружение, головная боль, шум и звон в ушах, тахикардия или брадикардия, затрудненное дыхание, нистагм, озноб, общая дрожь, потливость, покраснение или побледнение лица, тошнота, рвота, чувство страха и др. Состояние больного зависит во многих случаях от

положения тела в пространстве (горизонтальное – вертикальное), от положения и движения головы.

Но такие симптомы характерны не только для кризов. Они типичны и для болезни движения (укачивание). Сходство симптоматики не случайно. Расстройства функций вестибулярного лабиринта обычно диагностируются при обследовании больных с кризами наряду с дисфункцией гипоталамической области мозга и ретикулярной формации ствола мозга [5, 6]. Известно, что все эти структуры активно участвуют в регуляции кровообращения. Так, вестибулярный лабиринт является важнейшей рефлексогенной зоной, регулирующей тонус мозговых сосудов. С другой стороны, гипоталамо-лимбические структуры и ретикулярная формация мозгового ствола вносят существенный вклад в формирование управляющих и модулирующих влияний на вестибулярные реакции [7].

При изучении влияния на человека внешних переменных ускорений было выяснено, что болезнь движения возникает при действии ускорений в определенном диапазоне частот, т.е. существуют эффективные частоты укачивания [8]. По данным разных авторов, эффективными укачивающими частотами для человека являются: 0,167 Гц (5,99 с) [9]; 0,25 Гц (4 с) [10]; 0,33 Гц (3,03 с) [11]. Отмечается, что сдвиг частоты в большую или меньшую сторону приводит к уменьшению укачивания, что характерно для резонансных явлений.

Интересно, что частоты укачивания лежат в пределах высокочастотного диапазона вариаций сердечного ритма (0,15–0,5 Гц или 6,7–2 с), сопряженного с дыхательной периодикой, так называемых дыхательных волн.

Осцилляции, генерируемые сердцем, создают в организме своего рода сейсмический и электромагнитный фон, который может быть зарегистрирован в различных органах и тканях. Они модулируют многие процессы в организме, в частности биоэлектрическую активность мозга [4, 12, 13].

Особенности регуляции ритма сердца позволяют использовать анализ variability сердечного ритма для неинвазивной количественной оценки вегетативного гомеостаза – симпатико-парасимпатических взаимоотношений в норме и патологии [14].

В связи с тем, что возникновение кризов рассматривается в первую очередь как срыв вегетативного гомеостаза [5], целью нашего исследования была дальнейшая разработка резонансной гипотезы гипертонических кризов с учетом особенностей вегетативной регуляции у больных с кризовым течением болезни.

В задачи исследования входило сравнение спектральных характеристик кардиоинтервалов у здоровых и больных гипертонической болезнью (ГБ) с кризами и без кризов в анамнезе.

Объект и методы исследования

Изучали спектральные характеристики сердечного ритма у 15 здоровых и 54 больных ГБ в покое (клиностаз) и при активном ортостазе. У 6 человек проведены многодневные исследования спектральных характеристик сердечного ритма. Средний возраст здоровых $44 \pm 2,45$ лет; больных ГБ –

44,8±1,52. У 36 человек гипертоническая болезнь протекала без выраженных обострений, стабильно (ГБс), у 18 человек с ГБ отмечались кризы в анамнезе (ГБк).

Больные исследовались однократно до начала лечения в одно время (8–9.30 утра) в условиях основного обмена. Многодневные измерения проводили в течение 3,5 недель один раз в сутки в то же самое время. В многодневных исследованиях участвовали 4 человека с кризами и 2 со стабильным течением болезни.

После 10-минутной адаптации в положении лежа на спине (клиностаз) у пациентов регистрировали артериальное давление на правой руке стрелочным сфигмоманометром и записывали 200 кардиоинтервалов методом, описанным ранее [2]. Затем пациенту предлагали встать и сразу после вставания вновь измеряли давление и записывали 200 кардиоинтервалов.

Методы анализа данных. Проводили спектральный анализ кардиоритмограмм методом максимальной энтропии [15] на отрезках, соответствующих первым 60 отсчетам и преобразованных с помощью линейной интерполяции в эквидистантные. Спектр мощности вычислялся в диапазоне от 0 до 1 Гц. Спектр, полученный таким образом, был разделен на 9 диапазонов: T_1 (2–6 с), T_2 (6–14 с), T_3 (14–20 с), T_4 (20–28 с), T_5 (30–37 с), T_6 (40–45 с), T_7 (50–55 с), T_8 (62–71 с), T_9 (> 83 с).

Детализация ритмической структуры биологических функций приводит, как правило, к увеличению информационной значимости регистрируемой характеристики. Вследствие совпадения части диапазона 0,05–0,5 Гц с эффективными частотами учаивания подробное изучение этого участка спектра представляло особый интерес для поиска возможных механизмов возникновения гипертонических кризов.

Оценивали спектр «резонансных» частот в диапазоне 0,05–0,5 Гц. Детальный анализ указанного частотного диапазона был проведен для каждого пациента. В спектре, разделенном на 18 участков (1–2 с; 2–3 с ... 19–20 с), отмечали экстремальные точки и среди экстремумов отбирали только «резонансные», к которым относили диапазоны с максимальной мощностью. Затем из выделенных «резонансных» диапазонов строили суммарные спектры (гистограммы) частоты и средней мощности для разных групп пациентов.

Спектр вариаций кардиоинтервалов принято делить на три спектральные области: высокочастотную или дыхательную (High Frequency – HF, 0,15–0,5 Гц), низкочастотную (Low Frequency – LF, 0,05–0,15 Гц) и очень низкочастотную (Very Low Frequency – VLF, 0,005–0,05 Гц). Границы областей в настоящее время условны, установлены нечетко.

Общепризнано, что прямым источником дыхательной модуляции частоты сердечных сокращений (HF-диапазон) являются циклические сдвиги вагусной импульсации [14, 16–18]. Происхождение LF-диапазона точно не определено. Полагают, что эти колебания являются маркером активности стволowego кардиоваскулярного осциллятора и симпатических, барорефлекторно модулируемых механизмов регуляции кровообращения [19–22]. Возникновение VLF волн также дискутируется. Обсуждается их связь с терморегуляцией, которая реализуется через изменение периферического кровотока [23, 24], и с

вазомоторной активностью более высокого порядка, чем LF волны [25, 26]. Они рассматриваются как проявление преимущественно симпатoadренальных влияний на ритм сердца [27].

Результаты

Спектры резонансных частот вариаций кардиоинтервалов у здоровых и больных ГБ в покое и при нагрузке

В диапазоне HF выделены 4 резонансные частоты сравнительно высокой мощности ($\geq 10 \text{ с}^2$), набор которых в покое и при ортостатической нагрузке отличался в разных группах обследованных (табл. 1). Резонансные частоты оказались близки к частотам укачивания, несмотря на довольно грубую детализацию спектра. У здоровых в покое хорошо выражены все частоты укачивания. При ортостазе мощность их значительно падает. У больных ГБк также представлены все частоты, однако они сохраняют высокую мощность и при ортостазе. По сравнению со здоровыми у больных ГБ спектры сместились в область высоких частот (рис. 1, а). Особенно четко эффект смещения был выражен при нагрузке. В результате в покое у больных ГБ преобладающими стали колебания ($T \approx 4,5 \text{ с}$), характерные для здоровых при ортостазе. По этому параметру покой больных был равносителен нагрузке здоровых. Регуляция сердечного ритма осуществлялась у них с напряжением. Вследствие сдвига, у больных ГБ проявилась еще одна «резонансная» частота, близкая к эффективной частоте укачивания ($\sim 3,5 \text{ с}$ или $\sim 0,286 \text{ Гц}$). У больных ГБк вероятность встречаемости и мощность этой частоты была самой высокой.

Таблица 1

Резонансные частоты HF-диапазона спектра кардиоинтервалов у здоровых и больных гипертонической болезнью со стабильным и кризовым течением

Эффективные частоты укачивания [8]	Резонансные частоты HF-диапазона с мощностью $\geq 10 \text{ с}^2$					
	Здоровые		ГБс		ГБк	
	Клиностаз	Ортостаз	Клиностаз	Ортостаз	Клиностаз	Ортостаз
–	0,15 Гц (6,5 с)	–	–	–	–	–
0,17 Гц (5,99 с)	0,18 Гц (5,5 с)	–	–	0,18 Гц (5,5 с)	0,18 Гц (5,5 с)	0,18 Гц (5,5 с)
0,25 Гц (4 с)	0,22 Гц (4,5 с)	–	0,22 Гц (4,5 с)	0,22 Гц (4,5 с)	0,22 Гц (4,5 с)	0,22 Гц (4,5 с)
0,33 Гц (3,03 с)	0,29 Гц (3,5 с)	–	–	–	0,29 Гц (3,5 с)	0,29 Гц (3,5 с)

В диапазоне LF у исследованных из всех групп хорошо выражен ритм с периодом 9–10 с или 10–11 с (рис. 1, а). Этот ритм совпадает с основной частотой вазомоторного осциллятора, расположенного в нижнестеволовых отделах ретикулярной формации [28, 29]. Активность этого ретикулярного ритма тесно связана с импульсацией от барорецепторов, имеющих те же частотные характеристики.

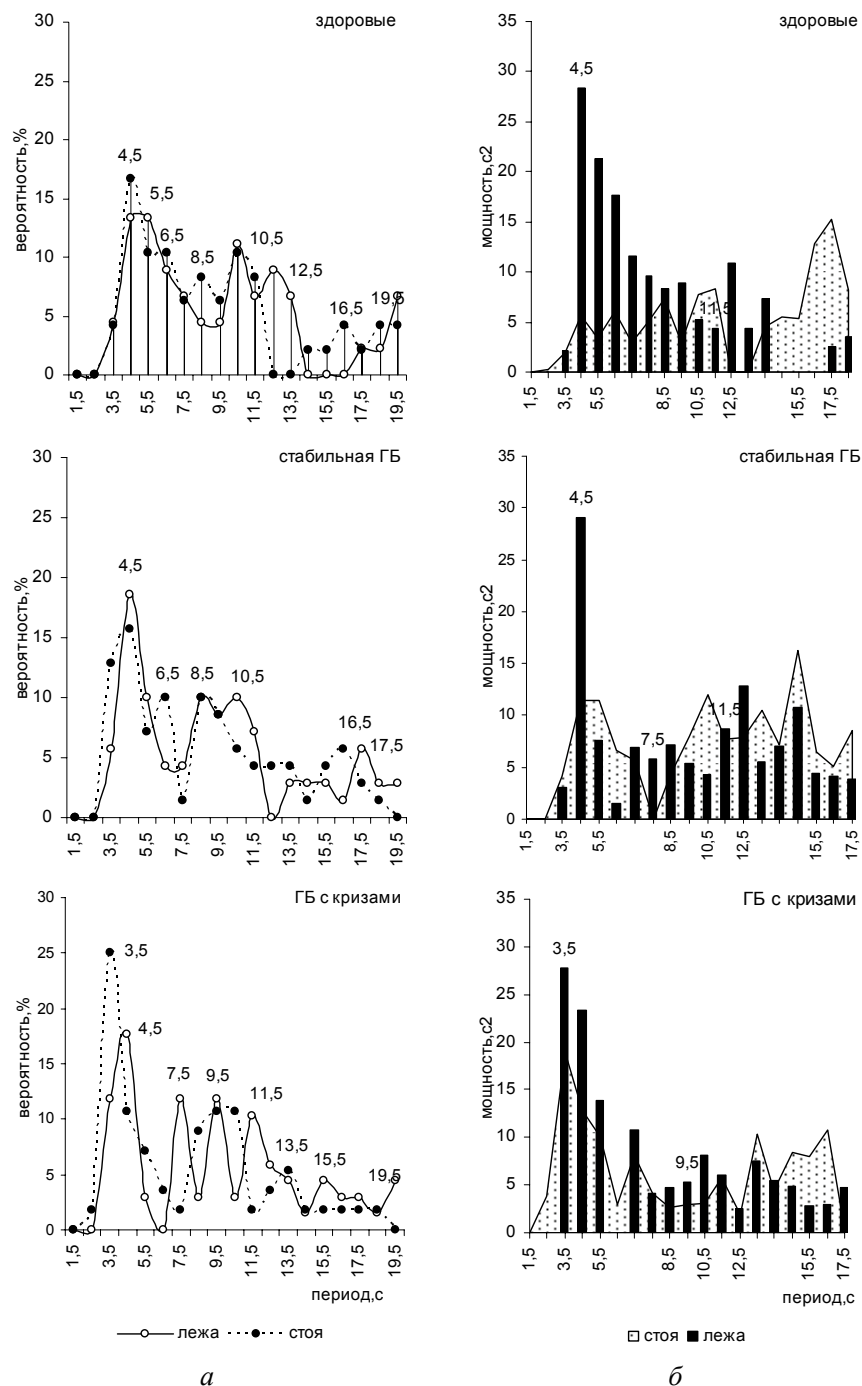


Рис. 1. Спектры (а) и средняя мощность (б) резонансных частот в диапазоне 0,05–0,5 Гц кардиоритма у здоровых и больных гипертонической болезнью стабильного и кризового течения

При этом LF-спектр в диапазоне (6–14 с), так же как и HF-спектр, у больных ГБ по сравнению со здоровыми смещен в область более высоких частот. Смещение резонансных частот LF-диапазона в высокочастотную область у больных ГБ можно расценивать, вероятно, как компенсаторную реакцию, направленную на увеличение частоты эфферентной импульсации на сердце, вследствие снижения чувствительности барорецепторов.

У пациентов ГБк отмечается ярко выраженный дискретный спектр LF в диапазоне 0,07–0,17 Гц (6–14 с), тогда как в других группах вероятность встречаемости соседних частот этого диапазона отличается не так явно. Возможно, что барорефлекторные механизмы регуляции кардиоритма у этих больных, в отличие от других групп, работают в более ограниченном диапазоне частот, более стереотипно. Ослабление барорефлекторного рефлекса при артериальной гипертензии отмечено в целом ряде работ [30–33]. Снижению барорефлекторной активности отводится значительное место в возникновении фибрилляции желудочка и внезапной сердечной смерти в случае ишемии миокарда [34]. При снижении барорефлекторной активности отмечалось повышение частоты опасных для жизни аритмий [35]. Барорефлекс, по-видимому, играет важную роль и в возникновении гипертонических кризов.

Мощность резонансных частот

У всех исследованных групп в покое отмечается высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, о чем свидетельствует мощность спектра резонансных частот в HF-диапазоне (см. рис. 1, б). Характерным и необходимым проявлением вегетативного компонента системного ответа организма на ортостатическое воздействие является активация симпатoadrenalовой системы при снижении мощности HF-спектра [14, 27]. У здоровых и пациентов с ГБс отмечается именно такой типичный вариант изменения мощности «резонансных» частот LF-спектра при ортостазе (см. табл. 1). Переход из горизонтального положения в вертикальное сопровождался в этих группах уменьшением мощности HF-спектра, особенно заметным (в 4 раза) у здоровых, и возрастанием мощности LF. У пациентов ГБк мощность в HF-диапазоне уменьшилась всего на 26%, а исходно самая низкая во всех из трех группах обследованных мощность LF-спектра в среднем не изменилась, что еще раз подтверждает ослабление барорефлекторного рефлекса у больных ГБ, особенно у больных с кризами (табл. 2).

Таким образом, в HF-диапазоне кардиоритма у здоровых и больных ГБ присутствуют частоты, близкие к частотам укачивания. Мощность этих частот при ортостатической нагрузке у больных ГБ, особенно с кризовым течением, остается высокой. Учитывая ограничения барорефлекторной активности у больных ГБк, это создает предпосылки для возникновения у них резонанса (криза) с синдромом укачивания.

Пример изменения ряда физиологических показателей у одного из пациентов группы ГБк в дни до гипертонического криза, зафиксированного в истории болезни, и в последующие дни приведен на рис. 2.

Т а б л и ц а 2

Мощность спектра резонансных частот (c^2) в высокочастотном (HF) и среднечастотном (LF) диапазонах у разных групп исследованных

Группа	Положение в пространстве	HF	LF	LF/HF
Здоровые	Клиностаз	11,57	5,2	0,45
	Ортостаз	2,86	6,6	2,3
ГБс	Клиностаз	6,87	5,72	0,83
	Ортостаз	5,6	6,6	1,2
ГБк	Клиностаз	10,9	4,2	0,39
	Ортостаз	8,08	4,2	0,52

Гипертонический криз – переходный процесс

За три дня до криза, случившегося на 7-й день пребывания в стационаре, началось снижение уровня упорядоченности в ряду кардиоинтервалов (отношение сигнал/шум), характеризующее информацией Кульбака ($\ln$) [2], которая в день криза достигла минимального значения. При ортостатической пробе в дни предшествующие и особенно в день криза отмечался очень высокий прирост этого коэффициента в ответ на нагрузку. Возможно, что такую гиперкомпенсаторную реакцию можно расценивать как попытку организма перейти на другой порядок функционирования с более высоким уровнем упорядоченности процесса. В этот период зарегистрированы переходные процессы у целого ряда физиологических показателей (рис. 2): переход от эйтонии к ваготонии и обратно, межполушарный переход, который проявляется в перераспределении мощности α -ритма в пользу правого полушария, коэффициент межполушарной асимметрии становится меньше 1, а затем снова мощность левого полушария повышается. В положении лежа отмечаются максимумы спектральной мощности HF-, LF-, VLF-диапазонов, максимум вариационного размаха и минимум амплитуды моды, характеризующие состояние парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы соответственно, происходит переход пульсового кровенаполнения мозга от одной околонеделной волны к другой и т.д.

Обсуждение результатов

В вестибулярном аппарате, как и в других сенсорных системах, явление резонанса играет, по-видимому, важную функциональную роль [36]. Об этом свидетельствует наличие эффективных (резонансных) частот укачивания. Сходство симптоматики, отмечаемой при гипертонических кризах и при болезни движения, и сходство эффективных частот укачивания с резонансными частотами HF-спектра кардиоинтервалов позволяют предполагать, что при гипертоническом кризе возникает резонанс между колебаниями, генерируемыми вестибулярной системой, и близко расположенными друг к другу дыхательным и сосудодвигательным центрами.

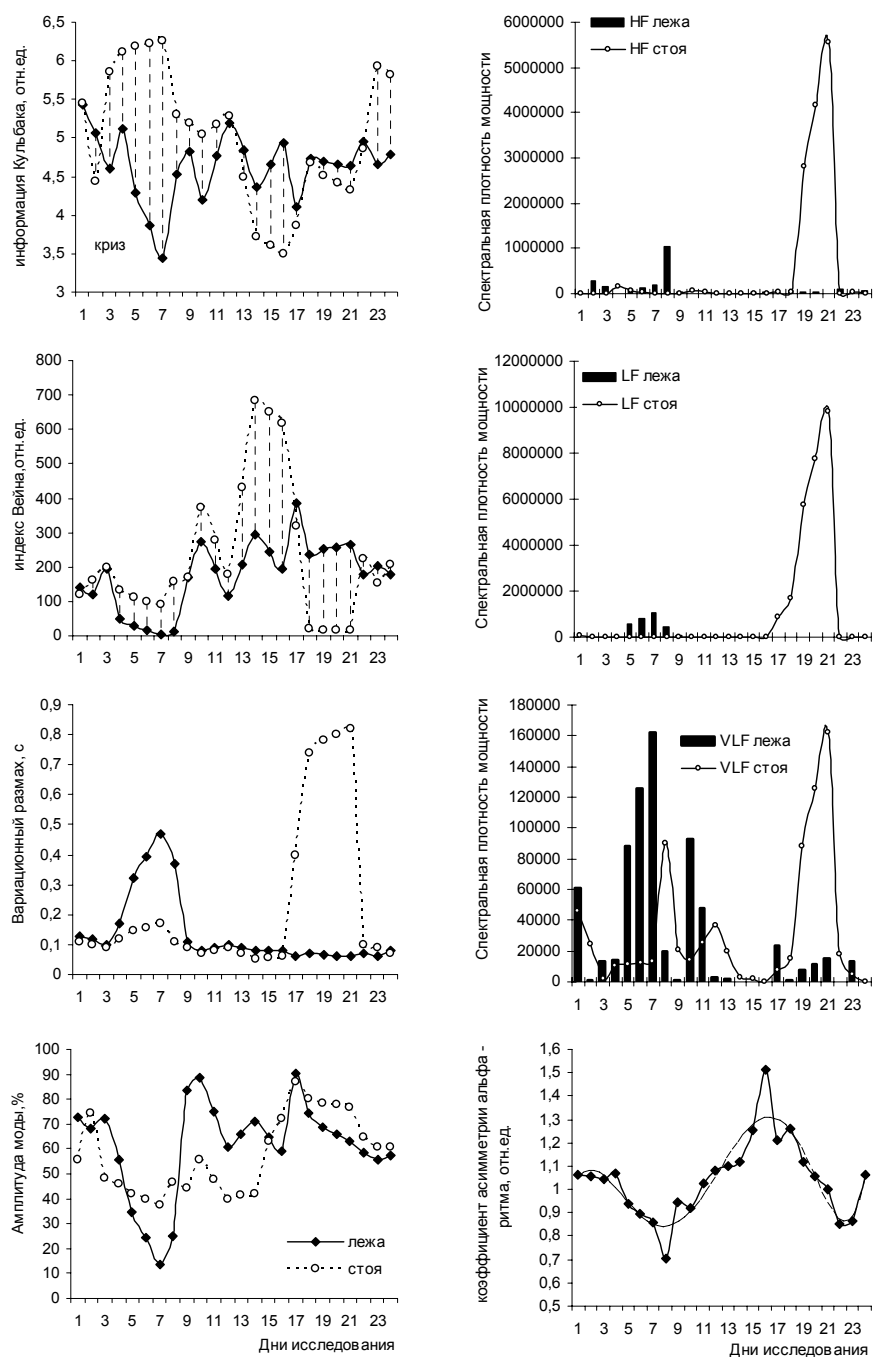


Рис. 2. Изменение физиологических показателей у больного с кризовым течением гипертонической болезни в период криза, а также в предшествующие и последующие дни

Как известно, между вестибулярной системой и центральными нервными образованиями имеются сложные взаимоотношения. Они определяются тем, что вестибулярные ядра имеют связи (*tractus vestibulo-reticularis*) с важнейшими центральными отделами вегетативной нервной системы. Посредством этого нервного пути осуществляется влияние вестибулярной системы на дыхательный и сосудодвигательный центры. От вестибуло-ретикулярного пути идут многочисленные коллатерали к ядрам ретикулярной формации – неспецифические пути вестибулярного анализатора. Существуют вестибуло-вегетативные связи и в коре головного мозга [37].

Вестибулярная система, как и другие анализаторы, является коллектором неспецифических для нее влияний. Здесь происходит широкая конвергенция вестибулярных, сомато-висцеральных, слуховых, зрительных афферентов, что важно для поддержания позы и пространственной ориентации. Влияние на активность нейронов вестибулярных ядер коры мозга, ретикулярной формации и мозжечка носит преимущественно тормозной характер [7]. Снятие тормозящих влияний на вестибулярные ядра приводит к значительному увеличению импульсации в первичных вестибулярных волокнах, широкой иррадиации ее в ЦНС и в конечном итоге к развитию синдрома болезни движения. Вероятно, у больных с гипертоническими кризами, как во всех патологических системах, в отличие от физиологических, существует патологическая детерминанта – гиперактивная детерминантная структура, основу которой составляет генератор патологически усиленного возбуждения, возникающий из популяции нейронов с нарушенными тормозными связями. Эта детерминанта создает устойчивый дисбаланс между активирующими и тормозящими влияниями на вестибулярный лабиринт в пользу гиперактивации.

Вестибулярная система с ее первичной гравирецепторной функцией во многом определяет реакцию организма на вертикальную ориентацию тела в пространстве. Анализ литературы показывает, что ортостатическая поза имеет, возможно, существенное значение для возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Так, один из пиков обострения сердечно-сосудистых заболеваний, а именно гипертонических кризов [38–41], инфаркта миокарда [42], внезапной сердечной смерти [43, 44], преходящей миокардиальной ишемии, в том числе безболевой [45–48], аритмий [49, 50] и цереброваскулярных нарушений [51], приходится на утренние часы, когда происходит подготовка или переход организма от покоя к активности, т.е. переход из горизонтального положения в вертикальное. Известно, что от положения тела в пространстве и времени суток зависит регуляция сердечно-сосудистой системы. В горизонтальном положении и в ночное время преобладает вагусная импульсация. Вагусное влияние защищает сердечно-сосудистую систему от повреждений. Предполагается, что вагусное влияние повышает порог фибрилляции и обеспечивает антиаритмическую защиту (возможно, за счет снижения возбудимости кардиомиоцитов). Симпатическое влияние, возрастающее в ранние утренние часы [52], снижает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям. В утренние часы (8–12 ч), критические для возникновения перечисленных выше осложнений, обнаруживается взаимосвязь между усилением прессорной регуляцией артериального давления и ортостатикой. В этот период отмечается, при

непрерывной прямой телеметрической регистрации, повышение уровня артериального давления в связи с переходом из горизонтального положения во время сна к вертикальному [53]. Более того, по мнению Г.С. Белканиа [37, 54], существует тесная связь между гиперреактивным состоянием антигравитационной функции организма и развитием артериальной гипертонии.

При рассмотрении причин возникновения сердечно-сосудистых осложнений в период перехода от покоя к активности, из горизонтального положения в вертикальное заслуживает внимания аспект, связанный с подстройкой эндогенных часов организма относительно суточных датчиков времени. В.Б. Чернышев [55] обратил внимание на то, что сверка часов организма с сигналами «точного» времени происходит только в определенные промежутки времени. Период любого ритма складывается из времени активности и времени покоя. В конце каждого из этих состояний (активности и покоя) возникает готовность к переходу в альтернативное состояние. Только в течение этого времени внешние условия играют роль сигнала, способного задержать или ускорить переход от активности к покою или обратно. Этот интервал времени был назван временем потенциальной готовности (ВПГ).

ВПГ имеет большое биологическое значение. С одной стороны, благодаря ВПГ организм сопротивляется несвоевременным случайным изменениям условий, с другой – это своеобразный люфт, позволяющий организму лабильно приспосабливаться к конкретным условиям, а с третьей – эта же приспособительная реакция в случае патологии может вызвать обострение заболеваний. Обострение происходит, вероятно, потому, что ВПГ – переходный процесс.

Мысль о том, что обострение болезни – переходный процесс, далеко не нова. Даже фибрилляция желудочков и внезапная сердечная смерть, по мнению А.Л. Гольдберга [56], также представляют собой переходные процессы, попытку организма резко выйти на новый уровень функционирования. В связи с этим возникает вопрос, так что же такое обострение заболеваний – резонанс или переход? Феноменологически резонанс в сложных нелинейных системах с большим числом степеней свободы неотличим от неравновесного перехода. По крайней мере, когда речь идет о колебательных системах, очень трудно найти критерии отличия, если они существуют вообще, этих двух явлений. Так, системам, совершающим переходы, свойственно коллективное поведение вследствие образования длинноволновых корреляций между отдельными пространственными областями системы, но и в случае резонанса в системах со многими степенями свободы возможен суммарный отклик всех или многих степеней свободы, т.е. то же самое коллективное поведение. Переходы обычно совершаются скачком – «внезапные изменения на макроскопических масштабах» [57]. Резкое скачкообразное возрастание амплитуды колебаний – отличительная черта резонанса.

Литература

1. Агулова Л.П. Резонансная гипотеза гипертонических кризов // Корреляции биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами: Тезисы докладов. Пушино, 1996. С. 15–16.

2. Агулова Л.П., Сарычев В.Т., Коняева Е.Б., Цыплухин К.А. Оценка соотношения сигнал/шум – «информации Кульбака» – в спектрах кардиоинтервалов у больных артериальной гипертензией в зависимости от космофизических факторов // *Биофизика*. 1998. Т. 43, вып. 4. С. 659–665.
3. Агулова Л.П. Биоритмологические закономерности формирования компенсаторно-приспособительных реакций у человека в состоянии хронического стресса // *Вестник Томского государственного университета. Приложение. Серия «Биологические науки»*. 2003. № 8. С. 5–12.
4. Агулова Л.П. Биоритмологические закономерности формирования компенсаторно-приспособительных реакций в условиях клинической модели стресса: Дис. ... д-ра биол. наук. Томск, 1999. 250 с.
5. Эрина Е.В., Некрасова А.А., Першакова Л.П. и др. Состояние гипоталамо-гипофизарных механизмов и ряда гуморальных систем при артериальной гипертензии, протекающей с кризами // *Артериальная гипертензия*. М.: Медицина, 1980. С. 259–271.
6. Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. Киев: Здоровья, 1987. 168 с.
7. Райцес В.С., Шляховенко А.А. Центральный контроль реакций вестибулярной системы // *Успехи физиологических наук*. 1990. Т. 21, № 2. С. 56–67.
8. Лычаков Д.В. Болезнь движения: резонансная гипотеза // *Успехи физиологических наук*. 1990. Т. 21, № 3. С. 125–128.
9. O'Hanlon I.F., McCauley M.E. Motion sickness incidence as a function of the frequency and acceleration of vertical sinusoidal motion // *Aerospace Md*. 1974. Vol. 45, № 4.
10. Money K.E. Motion sickness // *Physiol. Rev*. 1970. Vol. 50, № 1. P. 1–39.
11. Potvin A.R., Sadoff M., Billingham J. Motion sickness and otolith sensitivity: a pilot study of habituation to linear acceleration // *Aviat Space Environ Med*. 1977. Vol. 48, № 11. P. 1068–1075.
12. Novak P., Lepicovska V., Dosstalek C. Periodic amplitude modulation of EEG // *Neurosci. lett*. 1992. Vol. 136, № 2. P. 213–215.
13. Novak P., Novak V., Li Z., Remillard G. Time- frequency analysis of slow cortical activity and cardiovascular fluctuations in a case of Alzheimer's disease // *Clin. Auton. Res*. 1994. Vol. 4, № 3. P. 141–148.
14. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине. // *Физиология человека*. 2002. Т. 28, № 2. С. 70–82.
15. Сарычев В.Т. Некоторые проблемы спектрального оценивания // *Изв. вузов. Радиофизика*. 1997. Т. XL, № 7. С. 925–930.
16. Katona P.G., Jih R. Respiratory sinus arrhythmia: a noninvasive measure of parasympathetic cardiac control // *J. Appl. Physiol*. 1975. Vol. 39. P. 801.
17. Akselrod S., Eliash S., Oz O., Cohen S. Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis // *Am. J. Physiol*. 1987. Vol. 253. P. 176–183.
18. Малкин В.Б., Гора Е.П. Участие дыхания в ритмических взаимодействиях в организме // *Успехи физиологических наук*. 1996. Т. 27, № 2. С. 61–77.
19. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog // *Circ. Res*. 1986. Vol. 59. P. 178–193.
20. Koepchen H.R., Abel H.H., Kluessendorf D. Integrative neurovegetative and motor control: phenomena and theory // *Funct. Neurol*. 1987. Vol. 2, № 4. P. 389.
21. Guzzetti S., Piccaluda E., Casati R. et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // *J. Hypertens*. 1988. Vol. 6, № 9. P. 711.
22. Кузьмин А.И., Медведев О.С., Аносова О.Б., Вихерт И.А., Быков А.В., Лецинский П.М., Титов В.Н., Арабидзе Г.Г. Подавление симпатического компонента барорецептивного рефлекса у больных артериальной гипертензией // *Физиология человека*. 1989. Т. 15, № 2. С. 78–84.
23. Sayers S.M. Analysis of heart rate variability // *Ergonomics*. 1973. Vol. 16. P. 17.

24. *Kitney R.J., Fulton N., McDonald A.N., Linkens D.A.* Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man // *J. Biomed. Eng.* 1985. Vol. 7. P. 217.
25. *Hyndman B.W., Kitney R.J., Sayers B.M.* Spontaneous rhythms in physiological control systems // *Nature*. 1971. Vol. 233. P. 233.
26. *Kamath M.V., Fallen E.L.* Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function // *Critical Revs. Biomed. Eng.* 1993. Vol. 21, № 3. P. 245.
27. *Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 222 с.
28. *Langhorsi P., Shults G., Lamberts M.* Oscillating neuronal network of the «Common Brainstem Systems» // *Mechanisms of blood pressure waves*. Tokyo, 1984. P. 257.
29. *Koepchen H.R., Abel H.H., Kluessendorf D.* Integrative neurovegetative and motor control: phenomena and theory // *Funct. Neurol.* 1987. Vol. 2, № 4. P. 389.
30. *Шляхто Е.В.* Барорефлекторный механизм регуляции центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при гипотензивной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. 16 с.
31. *Su D.F., Cerutti C., Barres C. et al.* Blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious hypertensive rats of Lyon strain // *Am. J. Physiol.* 1986. Vol. 251, № 6, pt. 2. P. 1111–1117.
32. *Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А.* Барорецепторные рефлексы. Л.: Наука, 1988. 143 с.
33. *Цырлин В.А., Плисс М.Г., Галустьян Г.Э.* Характер барорецепторных рефлексов при экспериментальной артериальной гипертензии // *Физиол. журн. СССР*. 1988. Т. 74, № 11. С. 1564–1570.
34. *Billman G.E., Schwartz I.J., Stone H.L.* Baroreceptor reflex control of heart rate: A predictor of sudden cardiac death // *Circulation*. 1982. Vol. 66. P. 874–877.
35. *La Rovere M.T., Specchia G., Mazoleni C. et al.* Baroreflex sensitivity in post – myocardial infarction patients. Correlation with physical training and prognosis // *Circulation*. 1986. Vol. 74. (Suppl. II). P. 11–15.
36. *Кратин Ю.Г.* Принцип фильтрации и резонансной настройки циклических нервных контуров в теории высшей нервной деятельности // *Успехи физиологических наук*. 1986. Т. 17, № 2. С. 31–55.
37. *Белкания Г.С.* // Проблемы космической биологии. Функциональная система антигравитации. М.: Наука, 1982. Т. 45. 288 с.
38. *Скоций П.Г.* Значение некоторых метеорологических факторов в развитии заболевания сосудов сердца и мозга // *Врачеб. дело*. 1961. № 10. С. 18–22.
39. *Кохановский В.В.* Влияние сезонов года на формирование суточного ритма при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Биологические ритмы*. Горький, 1970. С. 41–42.
40. *Гавронский С.С., Мартынюк П.Г.* Влияние метеорологических факторов на частоту и тяжесть гипертонических кризов // *Врачеб. дело*. 1982. № 2. С. 52–53.
41. *Азулова Л.П., Наумова А.Г., Стукс И.Ю., Цыплухин К.А.* Гипертонические кризы в Туве: околосуточная, многодневная, сезонная, многолетняя периодичность динамики // *Кардиология*. 1995. № 12. С. 66–68.
42. *Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G. et al.* Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. P. 1315–1322.
43. *Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N. et al.* Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death // *Circulation*. 1987. Vol. 75. P. 131–138.
44. *Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., Tofler G.H., Stone P.H., Muller J.E.* Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 801–806.
45. *Nademanee K., Intarachot V., Josephson M.A., Singh B.N.* Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 494–498.

46. Rocco M.B., Barry J., Campbell S. et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. // *Circulation*. 1987. Vol. 75. P. 395–400.
47. Коняева Е.Б., Косенко А.И., Дубов П.Б., Юренев А.П. Безболевого снижения сегмента ST при суточном мониторировании ЭКГ у больных гипертонической болезнью // *Терапевтический архив*. 1991. Т. 63, № 4. С. 40–44.
48. Зяблов Ю.И., Плотникова Н.Д., Сыркина И.В. Суточный хроноритм безболевого ишемии миокарда у больных ИБС по данным мониторирования ЭКГ в амбулаторных условиях // *Актуальные проблемы кардиологии: Тезисы докладов* / Под ред. Р.С. Карпова. Томск, 1994. С. 60.
49. Lucente M., Rebuzzi A.G., Lanza G. A., Tamburi S., Cortelessa M.C., Coppola E., Iannarelli M., Manzoli U. Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 1988. Vol. 62. P. 670–674.
50. Raeder E.A., Hohnloser S.H., Graboys T.B., Podrid P.J., Lampert S., Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia // *Amer. Coll. Cardiol*. 1988. Vol. 12. P. 656–661.
51. Marler J.R., Price T.R., Clark G.L., Muller J.E., Robertson T., Mohr J.P., Hier D.B., Wolf P.A., Caplan L.R., Foulces M.A. Morning increase in onset of ischemic stroke // *Stroke* 1989. Vol. 20. P. 473–476.
52. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S., Tinelli M., Baselli G., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Continuous 24 – Hour Assessment of the Neural Regulation of Systemic Arterial Pressure and RR Variabilities in Ambulant Subjects // *Circulation*. 1990. Vol. 81, № 2. P. 537–546.
53. Bevan A.T., Honour A.J., Stoff F.H. Direct arterial pressure recording in unrestricted men // *Clin. Sci*. 1969. Vol. 18. P. 543–561.
54. Белкания Г.С., Дарцмелия В.А., Демин А.Н., Галустян М.В., Шеремет И.П., Курыкин Ю.П., Неборский А.Г. Эмоциональное напряжение, постуральная регуляция кровообращения и некоторые противоречия в представлениях о патогенезе артериальной гипертензии // *Успехи физиологических наук*. 1990. Т. 21, № 1. С. 78–96.
55. Чернышев В.Б. Суточные ритмы // *Проблемы космической биологии. Биологические ритмы*. М.: Наука, 1980. Т. 41. С. 186–222.
56. Goldberger A.L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside // *Lancet*. 1986. Vol. 347. P. 1312–1314.
57. Хакен Г. Явления перехода и переходные процессы в нелинейных системах // *Синергетика: Сб. статей / Пер с англ.; Под ред. Б.Б. Кадомцева*. М.: Мир, 1984. С. 7–17.