

---

---

## ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

---

---

### ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО АЛЛОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Т.Ю.Зотова, А.А.Луканина, М.Л.Благодеров

*Кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов, Москва, РФ*

Определены критерии диагностики гемодинамического аллостаза и проведено его сопоставление с индексом аллостатической нагрузки у пациентов разного возраста, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией без метаболического синдрома. В исследование вошли 87 человек, разделённых на 3 группы: 1-я — пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте до 60 лет ( $N=31$ ), 2-я — пациенты старше 60 лет ( $N=41$ ), 3-я — здоровые добровольцы в возрасте от 25 до 69 лет ( $N=15$ ). Пациентам проводилось суточное мониторирование АД, данные которого обрабатывались методами линейного и нелинейного анализа ритма. На основе проведённого анализа были выделены показатели, позволяющие определить состояние аллостатического регулирования суточной динамики АД, а также показатели, определяющие аллостатическую гемодинамическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Полученные данные были сопоставлены с индексом аллостатической нагрузки у пациентов обеих групп. Регуляция гемодинамики пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома в обеих группах остаётся в рамках гемодинамического аллостаза, формирующего аллостатическую нагрузку на организм, которая не зависит от возраста пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; гемодинамический аллостаз; индекс аллостатической нагрузки

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как мультифакториальное заболевание с наследственной предрасположенностью [1,2]. При этом отмечается существенный рост в популяции количества пациентов с АГ в пожилом возрасте [3]. Возрастная зависимость реактивности сердечно-сосудистой системы, определяющая характер и способ её адаптации, в значительной степени обусловлена полиморфными маркерами генов ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как именно активность белков данной системы приводит к стабилизации уровня АД при АГ [4]. Таким образом, РААС оказывает влияние на состояние гемодинамического аллостаза при эссенциальной АГ. Лечение АГ ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к АПФ в сочетании с мочегонными и  $\beta$ -блокаторами приводит к снижению риска осложнений со стороны органов-мишеней. Однако следует учитывать возможную зависимость характера управляющих воздействий на сердечно-сосудистую систему от возраста пациентов. В настоящее время изучение изменённой в постоянстве регуляции

деятельности функциональных систем организма, описываемого термином "аллостаз", вышло за рамки понятия стресса [5-8]. Назначение патогенетической терапии АГ ставит перед практикующими врачами и исследователями закономерный вопрос о том, происходит ли при этом восстановление гомеостатического регулирования сердечно-сосудистой системы, или же оно остаётся в рамках гемодинамического аллостаза. Другими словами, характерна ли для пациентов с АГ, получающих эффективную антигипертензивную терапию, направленность на сохранение изменений в регуляции деятельностью сердечно-сосудистой системы?

Целью данного исследования являлась разработка критериев диагностики гемодинамического аллостаза, а также его сопоставление с индексом аллостатической нагрузки [5] у пациентов разного возраста, страдающих эссенциальной АГ, без метаболического синдрома.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 87 пациентов, проходивших амбулаторное обследование и лечение в ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ (поликлиническое отделение). От каждого участника было получено информированное согласие. Проведение исследования одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН. Критерии исключения из исследования: сопутствующая патология, способная изменить характер течения АГ (вторичная АГ, ИБС, метаболический синдром).

У всех пациентов диагностирована вторая стадия гипертонической болезни. Для анализа были сформированы 3 группы: 1-я ( $N=31$ ) — пациенты с АГ в возрасте 60 лет и моложе; 2-я ( $N=41$ ) — пациенты с АГ старше 60 лет; 3-я ( $N=15$ ) — здоровые добровольцы в возрасте от 25 до 69 лет (группа сравнения). Все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию, в результате которой были достигнуты целевые показатели АД. Наиболее часто назначались ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к АПФ в сочетании с диуретиками и (или) антагонистами кальция.

У пациентов 1-й и 2-й групп исследовали следующие клинико-лабораторные показатели: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, гликированный гемоглобин (HbA1c), концентрацию креатинина и мочевины в крови, содержание альбумина в суточной моче — микроальбуминурия, уровень содержания иммунореактивного инсулина.

У всех участников исследования проводилось разовое дневное измерение АД (офисного АД) и суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 ч с использованием амбулаторного монитора АД ТМ-2430 (A&D). Интервал между отдельными измерениями составлял 15 мин в дневное время (с 07:00 до 22:00 ч) и 30 мин в ночное время (с 22:00 до 07:00 ч). Полученные при СМАД данные обрабатывались с помощью программы EZDoctor (A&D) и подвергались линейному и нелинейному анализу с использованием программы Chronos-Fit [9]. При линейном анализе определяли офисное систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД), среднедневные и средненочные значения САД ( $САД_{днев}$ ,  $САД_{ночн}$ ), ДАД ( $ДАД_{днев}$ ,  $ДАД_{ночн}$ ) и ЧСС ( $ЧСС_{днев}$ ,  $ЧСС_{ночн}$ ), а также индекс времени для САД и ДАД и индекс площади для САД (нагрузка временем и площадью) с использованием программного обеспечения EZDoctor 2.7. (A&D).

Также изучались параметры, позволяющие оценить интегративные особенности регуляции сердечно-сосудистой системы, в частности, циркадные индексы для САД, ДАД, ЧСС — частное от деления среднедневной величины соответствующего параметра на его средненочную величину; величину стандартной точки АД (СТАД), определяемой по формуле:  $ДАД/САД$ ; двойное произведение (ДП), которое вычислялось по формуле:  $ЧСС \times САД/100$ ; коэффициент вариации изучаемых параметров, определяемый по формуле:  $стандартное\ отклонение / среднее\ значение \times 100\%$ . Критерии оценки для ДП: среднее значение — от 76 до 89 усл. ед.; ниже среднего —  $\geq 90$  усл. ед.; выше среднего —  $\leq 75$  усл. ед. Критерии оценки для СТАД: данная величина отражает условия перфузии ткани и в норме тяготеет к золотому сечению (0.618) [10]. ДП используется для оценки характера метаболических изменений, особенно в спортивной медицине, и обозначается как индекс Робинсона.

Для оценки ритмической составляющей, также являющейся параметром регуляции сердечно-сосудистой системы, использовался нелинейный анализ ритма, представляющий собой комбинацию частичного Фурье-анализа с методом пошаговой регрессии, с помощью программы Chronos-Fit [9]. При этом определялись следующие показатели: мезор — средний уровень исследуемого показателя за 24-часовой период; амплитуда — максимальное отклонение исследуемого показателя от мезора; мощность колебаний (% ритма) — хронобиологический

показатель, характеризующий долю колебательных процессов (доля значений исследуемого показателя, имеющих колебательный характер распределения в течение суток).

Характер 24-часового профиля АД определялся на основе суточного индекса (СИ), отражающего процент ночного снижения АД, который вычислялся по формуле:

$$\text{СИ} = (\text{САД}_{\text{дн}} - \text{САД}_{\text{ноч}}) / \text{САД}_{\text{дн}} \times 100\%.$$

В норме СИ должен составлять 10-20%, в этом случае обследуемые характеризуются как "дипперы". При СИ 0-10% пациенты именуются "нон-дипперами", при СИ более 20% — "овер-дипперами". "Найт-пикеры" определяются при СИ менее 0%.

Данные нелинейного анализа и интегративных параметров (циркадные индексы, СТАД, коэффициенты вариации) были использованы для оценки характера адаптационных ответов сердечно-сосудистой системы. Возможное влияние на эти параметры возраста выявлялось при попарном сравнении 1-й и 2-й групп.

Для оценки влияния повышенного АД на формирование аллостатической нагрузки на организм рассчитывался и анализировался индекс аллостатической нагрузки (ИАН) [5] с использованием биомаркеров: САД, ДАД, ИМТ, концентрация в крови ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, HbA1c, креатинина, альбумина, фибриногена, иммунореактивного инсулина. Основой расчёта ИАН является оценка для каждого биомаркера квартильных отклонений с подсчётом суммы баллов: 0 баллов — нагрузка отсутствует, 1-2 балла — умеренная нагрузка, 3-4 балла — высокая нагрузка, 5 баллов и более — очень высокая нагрузка.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы BioStat LE 7.3.0 (AnalystSoft, Inc.). Данные в каждой группе анализировались на основе расчёта коэффициента вариации, позволяющего оценить однородность групп по показателям АД и ЧСС (при величине коэффициента вариации 33% группы считаются однородными и подлежат сравнительному анализу). Поскольку показатели центральной гемодинамики являются предметом гомеостатического регулирования, для всех показателей рассчитывались средние значения ( $M$ ) и ошибка среднего ( $m$ ). Достоверность различий средних значений оценивалась с применением непараметрического  $U$  критерия Манна—Уитни и углового преобразования Фишера для долей процентов (односторонний

критерий). Достоверными считались различия средних значений при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов клинико-лабораторного исследования позволил исключить метаболический синдром у пациентов обеих групп, о чём в первую очередь свидетельствует уровень иммунореактивного инсулина, который находился в пределах нормальных значений. Также наблюдались незначительные различия между группами по соотношению пациентов с типами 24-часового профиля АД (табл. 1). В 1-й группе преобладали мужчины, во 2-й группе — женщины. Сравнительный анализ проводимой терапии показал, что в основном пациенты получали две группы препаратов, при этом пациентам старше 60 лет чаще назначались диуретики и антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$ . Такие показатели, как уровень креатинина, мочевины, микроальбуминурия, не выходили за рамки нормальных значений, характерных для соответствующих возрастных групп.

Нами был проведён анализ данных СМАД по стандартному протоколу и самостоятельным расчётам величин ДП и СТАД. Развитие АГ сопровождалось снижением ДП в обеих группах пациентов относительно группы сравнения (рис. 1). Величина СТАД, отражая условия перфузии тканей, приближалась к "золотому сечению" (0.618) [10] в группе сравнения (0.620), достоверное снижение показателя наблюдали в 1-й и 2-й группах до 0.580 и 0.560 соответственно. Полученные данные свидетельствуют, что, несмотря на проводимую терапию, изменённый режим управления сердечно-сосудистой системой сохраняется, и это приводит к изменению таких интегральных показателей, как СТАД и ДП. Сохраняется и достоверно более высокий уровень нагрузки давлением в обеих группах относительно группы сравнения (табл. 2), на что указывает индекс времени САД, индекс времени ДАД и индекс площади САД. Это оценивается нами как наличие аллостатической нагрузки на сердечно-сосудистую систему. О присутствии гемодинамического аллостаза в обеих группах свидетельствует и тот факт, что основные достоверные различия выявлены не между группами пациентов, а между каждой из групп (1-й и 2-й) и группой сравнения. Так, пациенты 1-й и 2-й групп отличались от группы сравнения по 9 из 13 показателей (рис. 1). Различия же между группами выявлялись только по двум признакам из 13 анализируемых. Во

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемых групп ( $M \pm m$ )

Показатель	Пациенты с АГ моложе 60 лет ( $N=31$ )	Пациенты с АГ старше 60 лет ( $N=41$ )
Возраст, годы	45.05±2.30	74.50±1.31*
Мужчины, % от численности группы	62	31
Женщины, % от численности группы	38	69
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25.35±0.32	28.15±0.19
Окружность талии, см	89.40±1.12	91.50±1.08
Длительность АГ, годы	8.8±1.1	15.85±1.12*
HbA1c, %	5.6	6.1
Креатинин, мкмоль/л	70.65±2.30	96.2±2.4*
Мочевина, ммоль/л	3.95±0.29	8.25±0.14*
Микроальбуминурия, мг/л	0.400±0.001	0.700±0.003
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	7.34±0.67	19.39±0.06*
Диппер, % от численности группы	58	45
Нон-диппер, % от численности группы	23	30
Овер-диппер, % от численности группы	6	9
Найт-пикер, % от численности группы	13	16
Терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к АПФ, % от численности группы	80.6	80.5
Терапия β-блокаторами, % от численности группы	12.09	19.5
Терапия диуретиками, % от численности группы	29.0	70.7
Терапия антагонистами Ca <sup>2+</sup> , % от численности группы	3.2	39.0

**Примечание.** \* $p \leq 0.05$ .

2-й группе отмечались более низкие значения ДАД ночью, что может быть связано с приёмом диуретиков. Также в данной группе был зарегистрирован более высокий индекс площади САД.

Следует отметить, что стандартный анализ АД с использованием СМАД, при котором измерение АД проводится через равные промежутки времени, превращает непрерывный параметр АД в дискретный. Использование программы Chronos-Fit позволяет восстановить непрерывность динамики АД и оценить особенности хроноструктуры суточного ритма АД. При таком сравнении исключительно важен вопрос сопоставимости анализируемых групп. Коэффициент вариации позволяет говорить о применимости данного анализа (значение показателя менее 33%) (табл. 2). Следует отметить, что отсутствие изменений в динамике изучаемых показателей для ЧСС, их "незаинтересованность", по нашему мнению, также связана с методикой

их изучения: для адекватной оценки изменений ЧСС при гемодинамическом аллостазе при АГ более значимым подходом будет исследование вариабельности сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. Анализируя динамику показателей (табл. 2) для САД и ДАД методом нелинейного анализа, можно отметить ту же закономерность, которая выявлялась при анализе данных СМАД при линейном анализе: обе группы достоверно отличались от группы сравнения по величине мезора, который отражает наличие патологического процесса. Амплитуда САД была достоверно выше относительно группы сравнения в группе пациентов моложе 60 лет, а для группы пациентов старше 60 лет отмечалась тенденция к увеличению данного показателя. Исключительно важным является факт достоверного уменьшения мощности колебаний (% ритма) в суточной динамике САД и ДАД. При этом в группе пациентов старше 60 лет данное

снижение было более глубоким, чем у более молодых пациентов. По сути, снижение процента суточного ритма обусловлено увеличением доли ультрадианных ритмов в суточной динамике АД, которые связывают с колебаниями уровня электролитов [11], что определило необходимость отдельного изучения средних величин

АД в дневное и ночное время и их сопоставления на основе оценки циркадных индексов (табл. 2). Анализ данного показателя для САД, ДАД, ДП показал однонаправленные изменения циркадного индекса ДАД в виде достоверного снижения в обеих исследуемых группах относительно группы сравнения.

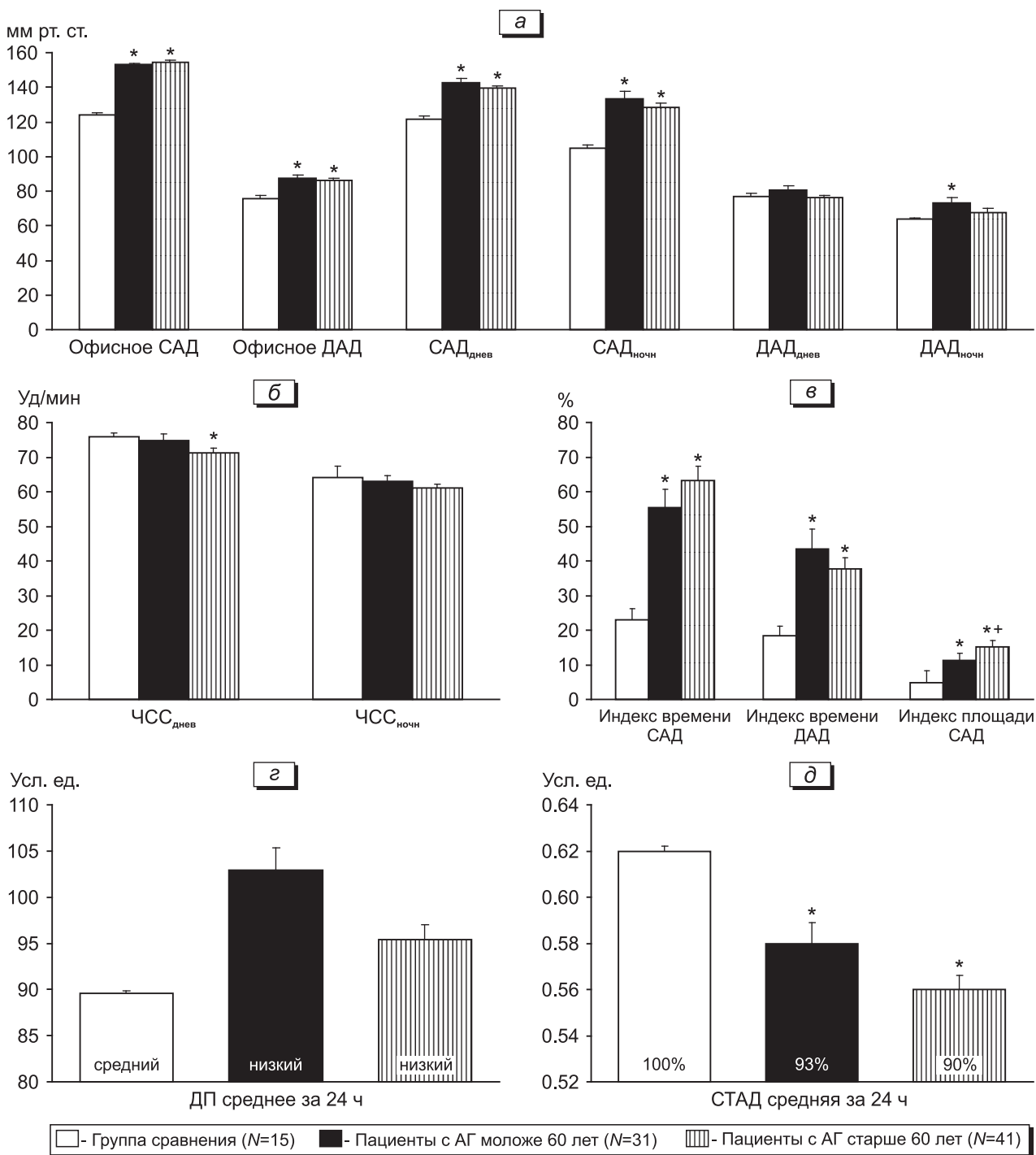


Рис. 1. Сравнительный анализ суточной динамики показателей гемодинамики в группах.  $p \leq 0.05$  по сравнению \*с контролем (группа сравнения), \*\*с группой пациентов с АГ моложе 60 лет.



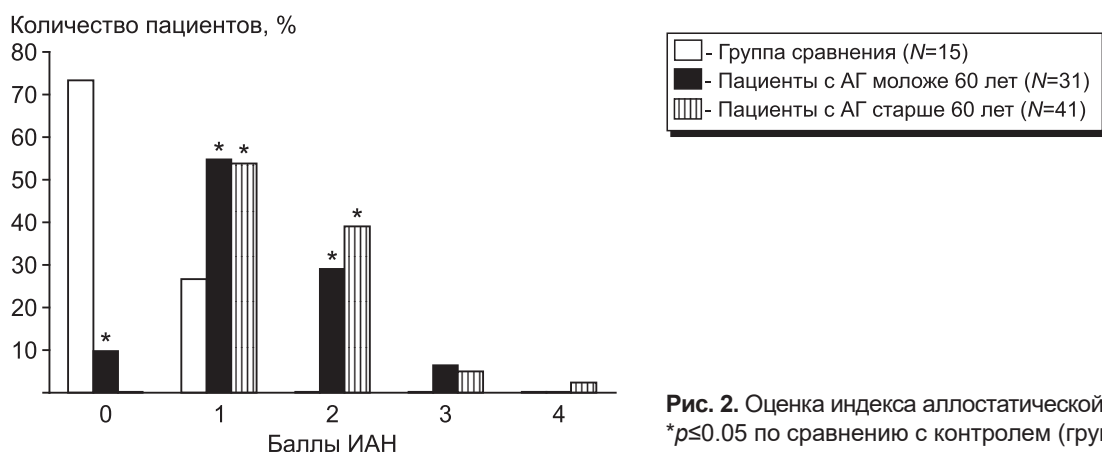


Рис. 2. Оценка индекса аллостатической нагрузки (ИАН). \* $p < 0.05$  по сравнению с контролем (группа сравнения).

Таблица 2. Показатели хроноструктуры суточного профиля САД, ДАД и ЧСС ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа сравнения (N=15)	Пациенты с АГ моложе 60 лет (N=31)	Пациенты с АГ старше 60 лет (N=41)
<b>Мезор</b>			
САД, мм рт. ст.	114.36 $\pm$ 1.00	137.95 $\pm$ 1.52*	136.20 $\pm$ 3.04*
ДАД, мм рт. ст.	71.15 $\pm$ 1.52	78.90 $\pm$ 1.13*	77.05 $\pm$ 1.02*
ЧСС, уд/мин	72.16 $\pm$ 1.05	74.15 $\pm$ 1.30	75.25 $\pm$ 1.73
<b>Амплитуда</b>			
САД, мм рт. ст.	18.06 $\pm$ 1.60	25.05 $\pm$ 1.52*	23.25 $\pm$ 2.22
ДАД, мм рт. ст.	15.50 $\pm$ 0.95	16.90 $\pm$ 1.98	17.3 $\pm$ 2.9
ЧСС, уд/мин	16.31 $\pm$ 0.90	18.37 $\pm$ 1.64	19.20 $\pm$ 2.22
<b>Мощность (% ритма)</b>			
САД, %	57.38 $\pm$ 3.76	44.95 $\pm$ 1.73*	33.70 $\pm$ 3.74**
ДАД, %	51.07 $\pm$ 2.27	38.40 $\pm$ 2.26*	31.95 $\pm$ 1.02*
ЧСС, %	53.95 $\pm$ 5.53	51.40 $\pm$ 0.14	44.05 $\pm$ 2.72
<b>Коэффициенты вариации</b>			
САД, %	1	9	6
ДАД, %	1.2	12	10
ЧСС, %	10	10	10
<b>Циркадные индексы</b>			
САД, мм рт.ст.	1.18 $\pm$ 0.01	1.19 $\pm$ 0.02	1.16 $\pm$ 0.01
ДАД, мм рт.ст.	1.18 $\pm$ 0.04	1.07 $\pm$ 0.07	1.08 $\pm$ 0.02
ЧСС, уд/мин	1.20 $\pm$ 0.02	1.10 $\pm$ 0.03*	1.12 $\pm$ 0.03*
ДП, усл. ед.	1.350 $\pm$ 0.006	1.270 $\pm$ 0.043	1.27 $\pm$ 0.03

Примечание.  $p < 0.05$  по сравнению \*с контролем (группа сравнения), \*с группой пациентов с АГ моложе 60 лет.

Таким образом, наличие гемодинамического аллостаза у пациентов обеих групп подтверждается фактом достоверных различий большинства анализируемых показателей не между исследуемыми группами, а относительно группы сравнения. Различия касались не только величин АД как отражения патологического процесса, но и таких интегральных показателей, как СТАД, ДП, циркадные индексы АД и ДП, мезор и магнитуда АД, мощность колебаний (% ритма) для АД. При этом данные показатели не зависели от возраста пациентов и определялись основной патологией — эссенциальной АГ.

Учитывая тот факт, что уровень АД является ведущей переменной по величине своего вклада в определение ИАН [5], мы рассчитали значение данного индекса для обеих групп. Использовались следующие биомаркеры: САД, ДАД, ИМТ, концентрация в крови ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, HbA1c, креатинина, альбумина, фибриногена, иммунореактивного инсулина. Большинство пациентов обеих групп (54.8 и 53.7% соответственно) имели достоверно более высокий уровень ИАН (1.0) относительно группы сравнения (рис. 2). Увеличение доли пациентов 2-й группы (пациенты с АГ старше 60 лет) при ИАН в 2 балла по сравнению с 1-й

Таблица 3. Показатели, характеризующие гемодинамический аллостаз и аллостатическую нагрузку на гемодинамику у пациентов с АГ

Показатели	Гемодинамический аллостаз	Методы диагностики	Аллостатическая нагрузка
САД <sub>днев</sub> , САД <sub>ночн</sub> , ДАД <sub>днев</sub> , ДАД <sub>ночн</sub>	Отражают динамику патологического процесса	Анализ СМАД с помощью программ EZDoctor (индивидуальные показатели) и Chronos-Fit (индивидуальные+групповые)	—
Циркадный индекс для АД, СТАД и ДП	Отражает нарушения (снижение) регуляторных воздействий день-ночь	Анализ СМАД с помощью программы EZDoctor Приложение Excel	Циркадный индекс АД <sub>с1</sub> : отражает формирование аллостатической нагрузки
ДП	Отражает особенности метаболизма тканей	Анализ СМАД с помощью программы EZDoctor Приложение Excel	—
СТАД	Отражает особенности перфузии тканей	Анализ СМАД с помощью программы EZDoctor Приложение Excel	—
Коэффициент вариации АД	Отражает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы при индивидуальном расчёте показателей и однородность группы при групповом расчёте	Приложение Excel	—
Мощность колебаний (% ритма) для АД с определением 24-часового ритма	Отражает появление ультрадианных ритмов при АГ	Анализ СМАД с помощью программы Chronos-Fit	—
Индекс нагрузки площадью и временем	—	Анализ СМАД с помощью программы EZDoctor Приложение Excel	Основная причина поражения органов-мишеней
Мощность колебаний (% ритма) для АД с определением 12-, 4-, 6- и 8-часовых ритмов	—	Анализ СМАД с помощью программы Chronos-Fit	Отражает изменения ультрадианных ритмов при нарушении водно-солевого обмена на фоне АГ

группой (пациенты с АГ моложе 60 лет) мы связываем с зависимым от возраста увеличением основных биохимических показателей, прежде всего иммунореактивного инсулина (табл. 1). При этом величины показателей не выходили за пределы физиологической нормы. Данный факт, а также отсутствие у пациентов метаболического синдрома позволяет утверждать, что повышение уровня ИАН в обеих группах связано с сохраняющимся, несмотря на проводимую терапию, гемодинамическим аллостазом. Таким образом, можно сделать вывод, что гемодинамический аллостаз у пациентов с адекватной терапией АГ вносит свой вклад в ИАН вне зависимости от возраста пациентов.

На основании полученных данных были разработаны критерии оценки для верификации гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки у пациентов с АГ (табл. 3). Анализ основных показателей, полученных при линейном и нелинейном анализе суточной динамики АД с использованием интегральных показателей (ДП, СТАД и циркадные индексы) (табл. 3), позволяет утверждать, что регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ характеризуется удержанием изменённых параметров, т.е. развитием состояния гемодинамического аллостаза. Последнее при АГ не зависит от возраста, участвует в формировании аллостатической нагрузки на организм и не купируется гипотензивной терапией, достигшей целевых значений. Данный вывод важен в связи с имеющимися данными об ускоренном старении организма при наличии признаков аллостаза [12].

Таким образом, результаты проведённого исследования позволяют рекомендовать использование интегральных показателей, отражающих гемодинамический аллостаз у пациентов с АГ, а также определение ИАН для медикаментозной коррекции параметров аллостаза при эссенциальной АГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen // *Hypertension*. 2006. Vol. 48, N 1. P. 14-20. doi: 10.1161/01.HYP.0000227932.13687.60
2. Singh M., Singh A.K., Pandey P., Chandra S., Singh K.A., Gambhir I.S. Molecular genetics of essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens*. 2016. Vol. 38, N 3. P. 268-277. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543
3. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Клинические особенности артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 8. С. 60-70. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10020
4. Zotova T.Y., Blagonravov M.L., Lapaev N.N., Denisova A.P. Hemodynamic allostasis of pregnant women against the background of preeclampsia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 165, N 4. P. 440-444. doi: 10.1007/s10517-018-4189-4
5. Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Определение динамики аллостатической нагрузки при оценке адаптации у временно работающих в условиях Арктики // *Мед. труда и промышл. экол.* 2019. Т. 59, № 9. С. 547-548. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-547-548
6. Buckwalter J.G., Castellani B., McEwen B., Karlamangla A.S., Rizzo A.A., John B., O'Donnell K., Seeman T. Allostatic load as a complex clinical construct: a case-based computational modeling approach // *Complexity*. 2016. Vol. 21, Suppl. 1. P. 291-306. doi: 10.1002/cplx.21743
7. Mocayar Marón F.J., Ferder L., Saravi F.D., Manucha W. Hypertension linked to allostatic load: from psychosocial stress to inflammation and mitochondrial dysfunction // *Stress*. 2019. Vol. 22, N 2. P. 169-181. doi: 10.1080/10253890.2018.1542683
8. Schulkin J., Sterling P. Allostasis: A Brain-Centered, Predictive Mode of Physiological Regulation // *Trends Neurosci*. 2019. Vol. 42, N 10. P. 740-752. doi: 10.1016/j.tins.2019.07.010
9. Lemmer B., Gorbey S., Zuther P. Chronos-Fit, personal edition. October, 2019. URL: [https://www.researchgate.net/publication/336956382\\_Chronos-Fit\\_personal\\_edition](https://www.researchgate.net/publication/336956382_Chronos-Fit_personal_edition)
10. Сороко Э.М. Золотые сечения, процессы самоорганизации и эволюции систем. Введение в общую теорию гармонии систем. Москва, 2012.
11. Perrier E., Vergne S., Klein A., Poupin M., Rondeau P., Le Bellego L., Armstrong L.E., Lang F., Stookey J., Tack I. Hydration biomarkers in free-living adults with different levels of habitual fluid consumption // *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 109, N 9. P. 1678-1687. doi: 10.1017/S0007114512003601
12. Альтман Д.Ш., Давыдова Е.В., Кочеткова Н.Г., Зурочка А.В. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга // *Бюл. Вост.-Сиб. научного центра СО РАМН*. 2012. № 3-2. С. 15-18.