

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

КУЗЬМЕНКО

Наталия Владимировна

**РОЛЬ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ В СЕЗОННОЙ ДИНАМИКЕ
ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА И РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
СОБЫТИЙ**

3.3.3 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Галагудза Михаил Михайлович

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.....	5
Цель и задачи исследования	10
Положения, выносимые на защиту	11
Научная новизна	12
Научно-теоретическое и практическое значение работы	12
Соответствие, выбранной специальности	13
Методология исследования	13
Апробация работы	13
Личный вклад	14
Финансирование	14
Публикации	14
Структура диссертации	14

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Механизмы регуляции сезонных ритмов

1.1.1. Мелатонин и тиреоидные гормоны

1.1.1.1. <i>Фотопериод, мелатонин и тиреоидные гормоны</i>	15
--	----

1.1.1.2. <i>Мелатонин, тиреоидные гормоны и метаболизм</i>	19
--	----

1.1.1.3. <i>Температура воздуха и активность тиреоидных гормонов</i>	22
--	----

1.1.1.4. <i>Диета, витамины, мелатонин, активность тиреоидных гормонов</i>	24
--	----

1.1.1.5. <i>Возможные факторы, влияющие на сезонные изменения метаболизма человека</i>	26
--	----

1.1.2. Симпатическая нервная система	28
--	----

1.1.3. Гормоны коры надпочечников	35
---	----

1.2. Ассоциация риска сердечно-сосудистых событий с метеорологическими

условиями и сезоном	38
---------------------------	----

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Исследование сезонной динамики параметров метаболизма у здоровых людей в

регионах с разными типами климата: метаанализ публикаций.....	42
---	----

2.2. Исследование сезонной динамики артериального давления и сердечного ритма у

нормотензивных крыс в стандартных лабораторных условиях	45
---	----

2.3. Исследование влияния колебаний температуры воздуха и атмосферного давления на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс разных возрастных групп	48
2.4. Исследование влияния геомагнитных возмущений на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс	
2.4.1. Эксперимент № 1	49
2.4.2. Эксперимент № 2	50
2.5. Исследование развитие реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у нормотензивных крыс в разные сезоны	51
2.6. Исследование сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в регионах с разными типами климата: метаанализ публикаций	53
2.7. Исследование ассоциации риска сердечно-сосудистых событий с частотой геомагнитных возмущений в зависимости от географической широты	55
2.8. Исследование сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации.....	56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты исследования сезонной динамики параметров метаболизма у здоровых людей в регионах с разными типами климата	
3.1.1. Общее	58
3.1.2. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику мелатонина	77
3.1.3. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику кортизола	80
3.1.4. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику катехоламинов	87
3.1.5. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза	89
3.1.6. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей липидного профиля и глюкозы	104
3.1.7. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей белкового обмена	129
3.1.8. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей красной крови	137
3.1.9. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику массы тела	151
3.1.10. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику артериального давления и частоты сердечных сокращений	160

3.2. Результаты исследования сезонной динамики артериального давления и сердечного ритма у нормотензивных крыс в стандартных лабораторных условиях	177
3.3. Результаты исследование влияния колебаний температуры воздуха и атмосферного давления на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс разных возрастных групп.....	182
3.4. Результаты исследования влияния геомагнитных возмущений на артериальное давление и сердечный ритм	
3.4.1. Результаты эксперимента № 1	185
3.4.2. Результаты эксперимента № 2	187
3.5. Результаты исследование развития реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у нормотензивных крыс в разные сезоны	192
3.6. Результаты исследования сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в регионах с разными типами климата	198
3.7. Результаты исследования ассоциации риска сердечно-сосудистых событий с частотой геомагнитных возмущений в зависимости от географической широты	227
3.8. Результаты исследования сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации	233
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	
4.1. Сезонная динамика параметров метаболизма современного человека, ее ассоциации с климатом региона	245
4.2. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий, ее ассоциации с климатом региона. Метеочувствительность и адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы	259
4.3. Влияния геомагнитной активности на риск сердечно-сосудистых событий. Адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы на геомагнитные возмущения	267
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	270
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	277
ВЫВОДЫ	278
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	280
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	281
СПИСОК РАБОТ АВТОРА	337
СПИСОК ЭЛЕКТРОННЫХ РЕСУРСОВ	340
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	341

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Закономерности сезонных циклов в организме необходимо исследовать, как для профилактики сезонных обострений различных заболеваний, так и для корректного планирования экспериментальных и клинических исследований, поскольку сезонные изменения являются одним из основных искажающих факторов при изучении различных влияний/воздействий на здоровье. Значительной проблемой в наше время стал большой процент невоспроизводимых результатов медико-биологических исследований (Haven and Ioannidis 2026), который, в том числе, может быть связан с игнорированием влияния сезона на параметры метаболизма и риск патологий.

Основной движущей силой сезонных изменений в природе является годовой цикл солнечной радиации, вызванный вращением Земли вокруг Солнца, следствием чего является изменение фотопериода, температуры воздуха, атмосферного давления, количества осадков, и в итоге, доступности пищи и воды. Выраженная сезонность внешних условий характерна для всех типов климата за исключением экваториального. Вследствие сезонных колебаний окружающей среды, все земные организмы демонстрируют эволюционные адаптации. Эти адаптации направлены на эффективное использование благоприятных периодов для размножения, роста и накопления питательных веществ, а также на выживание в неблагоприятные сезоны посредством таких стратегий, как спячка, снижение метаболизма и сезонные миграции. У позвоночных, например, уменьшение фотопериода коррелирует с подавлением синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) в гипофизе, увеличением активности дейодиназы 3 (DIO3), ответственной за превращение тироксина (Т4) в неактивный реверсивный трийодтиронин, что приводит к снижению метаболизма. В противовес этому, увеличение фотопериода стимулирует синтез ТТГ и активность дейодиназы 2 (DIO2), катализирующей превращение Т4 в активный трийодтиронин (Т3), что ведет к повышению скорости метаболизма (Dardente et al. 2010, 2014).

Человек не относится к видам с выраженной сезонной репродуктивной активностью. Кроме того, современные люди активно применяют искусственное освещение, отопление и кондиционирование воздуха, а также редко сталкиваются с длительными периодами голода и жажды. Тем не менее, у современных людей наблюдаются сезонные колебания биохимических и физиологических показателей. Так, некоторые авторы сообщают, что у людей зимой, по сравнению с летом увеличивается уровень циркулирующего Т3 и ТТГ (Pham et al. 2020; Wang et al. 2018), содержание висцерального жира (Visscher and Seidell 2004), гематокрит (Thirup P. 2003),

величина артериального давления (АД) (Rosenthal 2004). Однако другие исследователи не зафиксировали подобных сезонных изменений (Martinez-Nicolas et al. 2015; Plasqui et al. 2003; Santi et al. 2019; Thirup 2003). Есть мнение, что максимальные сезонные изменения в метаболизме характерны для людей, проживающих в высоких географических широтах, где максимально выражены цирканнуальные колебания фотопериода и температуры воздуха. И, действительно, исследования, проведенные в Финляндии, Швеции, на севере России, сообщают о существенном увеличении уровня мелатонина (Adamsson et al. 2016; Pääkkönen et al. 2008), ТТГ (Hassi et al. 2001; Levy et al. 2016), показателей липидного профиля и глюкозы (Солонин и др. 2014; Levy et al. 2016) у резидентов этих регионов зимой по сравнению с летом. С другой стороны, существенные сезонные колебания биохимических/физиологических параметров наблюдали и у людей, проживающих на Ближнем Востоке и в Восточной Азии в районе средних и низких широт (Arjumand et al. 2016; Kamezaki et al. 2010 (a, b); Pham et al. 2020; Wang et al. 2018), в то время как у жителей европейских стран с умеренным климатом сезонная динамика этих параметров часто была не выражена или выражена слабо (Maes et al. 1997; Santi et al. 2019; Wood et al. 2012). Также в ряде работ на разных видах животных при фиксированных лабораторных условиях (фотопериоде, температуре и влажности воздуха) была показана сезонная динамика мелатонина, гормонов гипофиза, ТГ, репродуктивной функции (Кузьменко 2019 (с); Bartsch et al. 2012; Majewski et al. 2005; Wickings and Nieschlag 1980; Wong et al. 1983). Все это свидетельствует о том, что помимо фотопериода и температуры воздуха, существуют и другие внешние стимулы, сезонные изменения которых вызывают адаптивные реакции организма.

Есть гипотеза, что сезонная динамика геомагнитной активности играет роль в синхронизации сезонных ритмов (Bartsch et al. 2012). Известно, что из-за ориентации диполя Земли к плоскости эклиптики, влияющего на проникновение ионизирующего излучения от Солнца на Землю, обычно фиксируются осенний и весенний (равноденственные) пики геомагнитной активности (Cliver et al. 2002). Однако в годы с высокой солнечной активностью сезонная динамика геомагнитной активности может изменяться (Кузьменко 2019 (с)).

До сих пор, при изучении сезонных ритмов не брали во внимание такие метеорологические факторы, как атмосферное давление и относительная влажность воздуха. Тем не менее, и атмосферное давление и относительная влажность воздуха также подвержены сезонной динамике (Petersen et al. 2016). Известно, что сезонные колебания атмосферного давления тесно связаны с сезонными колебаниями температуры воздуха. Зимой поверхность Земли остывает, при этом суша остывает быстрее чем море. Все это создает условия для увеличения атмосферного давления и частой смены циклонов и антициклонов. Летом при прогреве поверхности Земли и уменьшении разницы температур между сушей и морем создаются условия для уменьшения

величины и вариабельности атмосферного давления (Petersen et al. 2016). Еще Иоганн Ламберт (1728-1777 гг.), при посещении Санкт-Петербурга, сделал интересное наблюдение, что при практически одинаковой величине среднемесячного атмосферного давления в течение года колебания атмосферного давления зимой в два раза больше, чем летом. Эта общая закономерность сезонных изменений атмосферного давления была также обнаружена в других городах Европы (Frisinger 1974). В противоположность, для муссонного климата характерны стабильные уровни атмосферного давления и влажности в течение одного сезона (Petersen et al. 2016). Первое объяснение явления муссонов было предложено Эдмундом Галлеем (1656-1742 гг.) (Winkler 2017). Так как сезонная динамика атмосферного давления тесно связана с колебаниями температуры воздуха и характеризуется высокой стабильностью, она может оказывать влияние на цирканнуальные ритмы живых организмов на Земле.

Атмосферное давление и относительная влажность воздуха определяют парциальную плотность кислорода в воздухе (pO_2) (Гинзбург и др. 2014), парциальное давление альвеолярного газа и (Sharma et al. 2019), и в итоге, кислородную сатурацию гемоглобина (Pope et al. 1999). Однако было установлено, что для получения снижения кислородной сатурации гемоглобина на 1% необходимо снижение атмосферного давления на 166.67 гПа и pO_2 на 50 г/м³ (Dohmen et al. 2020). С другой стороны, высокая влажность воздуха и жаркая погода (исходя из уравнения Менделеева-Клапейрона) усиливают гипоксический эффект низкого атмосферного давления (Гинзбург и др. 2014). Реакция организма на колебания pO_2 обеспечивается изменениями в активности симпатической нервной системы (Prabhakar et al. 2015), а также клеточным ответом, связанным с транскрипционным фактором HIF, который контролирует экспрессию большинства генов, участвующих в адаптации к гипоксическим условиям. При нормоксии в большинстве тканей pO_2 находится в пределах от 3% до 10%, стабилизация HIF- α происходит уже при 5% pO_2 , длящейся более 24 часов (Carreau et al. 2011). Известно, что колебания атмосферного давления, связанные с изменением высоты над уровнем моря или смоделированные в барокамере, вызывают сдвиги физиологических и биохимических показателей: параметров гемодинамики, гематокрита, концентрации катехоламинов, тиреоидных гормонов (ТГ), ТТГ, кортизола, липидного профиля, глюкозы, креатинина (Coste et al. 2007; Fathzadeh et al. 2005; Khraisha 1990; Ruíz-Argüelles et al. 1980; Sarne 2016; Wee and Climstein 2015; Woolcott et al. 2015). Однако до сих пор никто не исследовал ассоциации сезонных колебаний атмосферного давления с цирканнуальными изменениями в функционировании организма, хотя влияние этого метеофактора невозможно нивелировать. Также на сегодня нет работ, изучающих эффект относительной влажности воздуха на сезонную динамику метаболизма.

К настоящему времени в различных регионах Земного шара с различными климатическими условиями проведено много исследований сезонной динамики параметров метаболизма

человека. Метаанализ результатов этих исследований с учетом региональных климатических особенностей поможет выявить закономерности сезонной динамики биохимических / физиологических показателей у людей, и их связь с цирканнуальными колебаниями метеорологических условий. Это расширит фундаментальные знания о сезонных ритмах.

Исследование влияния цирканнуальных колебаний метеорологических факторов на физиологические и биохимические параметры важно и по причине того, что с сезонной динамикой этих параметров связывают сезонный риск обострения/развития различных патологических состояний/заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Так, увеличение числа сердечно-сосудистых событий (ССС) зимой ассоциировано с повышением АД, гемоконцентрацией и увеличением уровня циркулирующих липидов в этот сезон (Marti-Soler et al., 2014). Однако немало работ, которые сообщают об увеличении количества СССР летом (Cho et al. 2018; Choi et al. 2015; Ding et al. 2018; Park et al. 2008; Park et al. 2019; Soomro et al. 2011). Обычно риск СССР связывают с низкими температурами или с жарой (Lavados et al. 2018), и не акцентируют внимания на колебаниях атмосферного давления и относительной влажности воздуха. Проведенные к настоящему времени метаанализы ассоциации СССР с метеорологическими факторами (Cao et al. 2016; de Steenhuijsen Piters et al. 2013; Li et al. 2019; Lian et al. 2015; Sun et al. 2018) оценивали влияние метеорологических факторов на СССР по заключениям из публикаций, включенным в метаанализ. К настоящему времени никто не попытался оценить с помощью метаанализа публикаций, исследующих сезонную динамику СССР, взаимосвязь между метеорологическими факторами и риском СССР в зависимости от климата региона, который определяет географическая широта и амплитуду сезонных изменений метеорологических факторов. Кроме того, СССР различаются своим этиопатогенезом. Например, геморрагические инсульты (ГИ) могут быть спровоцированы повышением уровня АД, а риск ишемических инсультов (ИИ) и инфаркта миокарда (ИМ) может быть увеличен как за счет повышения уровня АД, холестерина, гемоконцентрации, тромбообразования, так и за счет снижения pO_2 в воздухе. Этот нюанс также должен быть учтен при проведении метаанализа. Кроме того, можно предположить, что сезонные колебания атмосферного давления, pO_2 и геомагнитной активности могут оказать влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ишемией сосудов, при их моделировании в эксперименте на животных. Удачной моделью для подобных экспериментов, является реноваскулярная гипертензия, вызванная унилатеральным стенозом почечной артерии («2 почки, 1 зажим»), поскольку кровообращение в ишемизированной почке частично сохраняется, и колебания кислорода в воздухе теоретически могут усилить или ослабить эффект ишемии.

Вопрос влияния геомагнитных возмущений на увеличение риска СССР до сих пор остается открытым, поскольку обычно сложно разделить влияние метеорологических и гелиофизических

факторов. Исследование количества ССС в годы с низкой и высокой активностью Солнца поможет установить ассоциации ССС с геомагнитной активностью. Поскольку геомагнитная активность усиливается с увеличением географической широты, при данном исследовании должно быть учтено местоположение регионов.

Сезонная динамика ССС и ее зависимость от метеорологических и гелиофизических условий оценивалась лишь в отдельных регионах Российской Федерации (РФ) или в конкретных учреждениях. К настоящему времени не проведено исследований этого вопроса на всей территории РФ с использованием медико-статистических данных. Между тем, РФ имеет большую территорию, расположенную в различных климатических зонах, а 28 % территории РФ находится в приполярной области.

Говоря о сезонных колебаниях физиологических параметров у людей, а также о сезонных обострениях сердечно-сосудистых заболеваний, большинство исследователей, прежде всего, подчеркивают усиление активности симпатической нервной системы в ответ на изменения температуры воздуха. Однако повышение активности симпатической нервной системы может происходить не только под влиянием колебаний температуры воздуха, но при любых других дискомфортных условиях, например при гипоксии (Prabhakar et al. 2015). Есть также наблюдения, что уровень норадреналина, симпатическая активность, АД и ЧСС (частота сердечных сокращений) могут увеличиваться при геомагнитных возмущениях (Варакин и др. 2013; Bartsch et al. 2014; Breus et al. 2015; Stoupel 2002). Ответ организма на внешний стимул будет зависеть не только от внешнего воздействия, но и от состояния самого организма. Пол, возраст, наличие сердечно-сосудистой патологии могут изменять выраженность и направленность реакции внешнему воздействию. Известно, что лица пожилого возраста демонстрируют на внешний стимул больший ответ АД и меньшую реакцию ЧСС по сравнению с молодыми людьми. Наличие артериальной гипертензии еще больше усиливает реактивность АД, а наличие сердечной недостаточности еще больше притупляет ответ ЧСС (Кузьменко и др. 2020).

Вариабельность сердечного ритма (BCP) является маркером адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы. Известно, что интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синоатриального узла, находящихся под нервным и эндокринным контролем (Vanderlei et al. 2009). На BCP оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы: величина барорецепторного рефлекса, дыхательные модуляции, физическое и эмоциональное состояние, патологические процессы, параметры окружающей среды и другие (Fatisson et al. 2016). Низкие частоты спектра BCP связывают с симпатическими влияниями на работу сердца, а высокие частоты спектра BCP – с парасимпатическими влияниями на работу сердца (American Heart Association, 1996). Низкое

значение общей мощности ВСР является предиктором будущих проблем со здоровьем и смертности от всех причин (Japundžić-Žigon et al. 2018). Исследование в эксперименте изменений параметров гемодинамики и маркеров симпато-вагусного баланса спектра ВСР в ответ на колебания связанных с погодой факторов поможет понять адаптивные реакции организма и механизмы метеочувствительности, являющейся причиной обострения сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель и задачи исследования

Цель данной диссертационной работы – выявить ассоциации изменений параметров метаболизма и риска сердечно-сосудистых событий с метеорологическими факторами, связанными со сменой сезона и погоды.

Эта цель исследования предусматривает решение следующих задач:

1. Исследовать с помощью метаанализа научных публикаций сезонную динамику биохимических и физиологических параметров у здоровых людей, а также ее зависимость от пола, возраста и особенностей климата региона, который определяется географической широтой и вектором/амплитудой колебаний метеорологических факторов.
2. Исследовать сезонные колебания артериального давления и сердечного ритма (с анализом его вариабельности) у нормотензивных крыс, содержащихся в стандартных лабораторных условиях; изучить ассоциации параметров с атмосферным давлением и геомагнитной активностью.
3. Исследовать влияние 30-минутного воздействия холода (0°C) и связанных с погодой колебаний атмосферного давления на артериальное давление, межсистоличный интервал и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма у нормотензивных крыс разных возрастных групп.
4. Изучить влияние кратковременных и длительных геомагнитных возмущений на артериальное давление, межсистоличный интервал и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма нормотензивных крыс.
5. Определить в эксперименте на нормотензивных крысах эффект экранирования геомагнитного поля на ассоциации геомагнитной активности и атмосферного давления с артериальным давлением, межсистолическим интервалом и компонентами спектра вариабельности сердечного ритма.
6. Изучить особенности развития реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» в разные сезоны.

7. Изучить с помощью метаанализа научных публикаций сезонную динамику возникновения сердечно-сосудистых событий на примере геморрагического инсульта, ишемического инсульта и инфаркта миокарда, а также ее зависимость от пола, возраста и особенностей климата региона.
8. Проанализировать, используя данные госпитализаций в европейских странах, ассоциации между количеством дней с повышенной геомагнитной активностью за год и количеством госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий, ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии в зависимости от географической широты.
9. Исследовать сезонную динамику сердечно-сосудистых событий на территории Российской Федерации, а также установить ассоциации риска сердечно-сосудистых событий с метеорологическими условиями.

Положения, выносимые на защиту

1. У людей колебания метеорологических условий в течение года вызывают сезонные изменения параметров метаболизма и риска сердечно-сосудистых событий. Сезонное понижение температуры воздуха ассоциировано с увеличением параметров метаболизма и риска сердечно-сосудистых событий. Устойчивое снижение атмосферного давления и pO_2 летом ассоциировано с уменьшением параметров метаболизма и увеличением риска сердечно-сосудистых событий, связанных с ишемией.
2. Цирканнуальные колебания величины и variability атмосферного давления, а также геомагнитной активности могут оказать влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы животных, содержащихся в стандартных лабораторных условиях.
3. Уровень артериального давления может изменяться под влиянием связанных с погодой колебаний атмосферного давления. Как повышение, так и понижение атмосферного давления от нормального уровня ассоциировано с повышением артериального давления.
4. При старении парасимпатический ответ на колебания температуры воздуха и атмосферного давления угнетен, что может быть одной из причин увеличения риска сердечно-сосудистых событий в холодный сезон с возрастом.
5. Высокая геомагнитная активность ассоциирована с повышением артериального давления и изменениями variability сердечного ритма, а также с увеличением риска сердечно-сосудистых событий особенно в регионах, расположенных в области высоких широт.

Научная новизна

Впервые с помощью метаанализа опубликованных работ исследована сезонная динамика биохимических/физиологических параметров и ССС у современного человека в зависимости от климата региона. Показана взаимосвязь между сезонной динамикой ТТГ, холестерина, глюкозы и гематокрита. Впервые установлена существенная роль цирканнуальных колебаний атмосферного давления, относительной влажности воздуха и pO_2 в сезонных колебаниях параметров метаболизма и риска ССС, связанных с ишемией кровеносных сосудов. Продemonстрирована ассоциация между понижением температуры воздуха и увеличением параметров метаболизма, которая сохраняется у людей и в условиях минимизации температурных колебаний отоплением и кондиционированием помещений. Выявлен повышенный риск ССС при понижении температуры воздуха, особенно выраженный у пожилых пациентов.

Впервые статистически обоснована зависимость влияния геомагнитной активности на риск ССС от географической широты. Впервые оценено влияние геомагнитной активности на функционирование сердечно-сосудистой системы в условиях естественного и экранированного магнитного поля Земли и показано, что защита от геомагнитных возмущений нивелирует их эффекты.

У животных, находящихся в стандартных лабораторных условиях, продемонстрированы сезонные изменения уровня АД, сердечного ритма, вероятности развития унилатеральной реноваскулярной гипертензии, а также впервые установлена ассоциация этих изменений с колебаниями атмосферного давления и геомагнитной активности. Обнаружено снижение адаптации на гипотермию и колебания атмосферного давления у старых животных.

Научно-теоретическое и практическое значение работы

Совокупность полученных результатов имеет важное значение для развития современных представлений о механизмах сезонных изменений метаболизма и их взаимосвязи с сезонными обострениями сердечно-сосудистых заболеваний, которые необходимо учитывать при исследовании сезонных изменений в функционировании организма, при планировании экспериментальных и клинических работ, а также при разработке стратегии профилактики сезонных обострений сердечно-сосудистых патологий. Работа расширяет знания о воздействии земной и космической погоды на риск ССС, что способствует развитию научных представлений о механизмах метеозависимости.

Исследования в области анализа ВСР в течение года и при колебаниях метеорологических факторов расширяют знания о природе компонентов спектра ВСР и помогают их более точной интерпретации, а также возможности их использования для оценки адаптивных способностей организма.

Настоящее исследование подтвердило эффективность материала АМАГ-172 при экранировании переменных магнитных полей, что делает возможным его использование для экранирования оборудования и людей от техногенных и естественных воздействий данной природы.

Соответствие, выбранной специальности

3.3.3 – патологическая физиология

п. 9. Изучение механизмов развития заболеваний и психосоматических отклонений при воздействии на организм неблагоприятных экологических или социальных факторов; исследование роли хронобиологической составляющей в динамике развития патологических процессов, лежащих в основе болезни, и реакций организма на повреждение.

Методология исследования

Степень достоверности результатов обеспечивается сочетанием взаимодополняющих методик: метаанализа большого числа публикаций, работы с базами данных и собственными экспериментальными исследованиями. Это позволило с помощью различных методов проверить корректность выводов. Экспериментальные исследования были проведены с использованием современного оборудования и валидных методик.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены на VI Съезде биофизиков России (Сочи, 16–21 сентября 2019 г.), на III Инновационном Петербургском медицинском форуме (20-24 октября 2020 г., Санкт-Петербург), на XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (18-20 ноября 2020 г., Москва), на VIII Петербургском Медицинском Инновационном Форуме с международным участием (15-17 мая, 2025, Санкт-Петербург), на Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (4-6 июня, 2025, Москва), на Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию Института

физиологии им. И.П. Павлова РАН «Интегративная физиология» (24-26 сентября, 2025, Санкт-Петербург), на Российском национальном кардиологическом конгрессе (25-27 сентября, 2025, Казань).

Личный вклад

Диссертанту принадлежит ведущая роль в разработке концепции и методологии исследования. Все стадии метаанализов проведены лично диссертантом. Все эксперименты были поставлены при непосредственном активном участии диссертанта. Статистическая обработка результатов и выводы сделаны самим диссертантом. Соискатель выражает благодарность всем авторам, исследования которых в области сезонных изменений параметров метаболизма и риска ССС у людей, были включены в метаанализы, представленные в данной диссертации.

Финансирование

Работа выполнена на базе Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России при сотрудничестве с ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН. Работа профинансирована из средств Государственного задания (№9 и №17, 2012-2017 гг. по изучению вегетативной регуляции кровообращения и автономной дисфункции).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 30 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 348 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений, списка литературы, списка работ автора, списка электронных ресурсов, списка таблиц и рисунков. Работа содержит 44 таблицы, 128 рисунков. Список литературы включает 704 источника, в том числе 48 на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Механизмы регуляции сезонных ритмов

1.1.1. Мелатонин и тиреоидные гормоны

1.1.1.1. Фотопериод, мелатонин и тиреоидные гормоны

Организмы, живущие в климатических зонах, отличных от экваториальных, подвержены колебаниям условий окружающей среды, связанным со сменой сезонов. Цирканнуальные колебания характерны для таких факторов как длина дня, температура воздуха, количество осадков, рацион питания, атмосферное давление. Адаптация к этим изменениям предполагает наличие внутренних механизмов, реагирующих на стимулы окружающей среды.

Известно, что в основе цирканнуальных изменений в метаболизме и репродуктивной функции позвоночных лежит сезонная динамика активности ТГ. У позвоночных уровень ТГ регулируется ТТГ, синтезирующимся дистальной частью передней доли гипофиза. ТТГ является гетеродимерным гликопротеином, состоящим из α и β субъединиц. ТТГ синтез контролируется тиреотропин-релизинг гормоном (ТРГ) паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Регуляция уровня ТГ происходит по принципу обратной связи между ТГ и ТРГ, ТТГ. Эту взаимосвязь гормонов обычно называют гипоталамо-гипофизарной осью (Ikegami and Yoshimura 2017).

Как показали исследования последнего десятилетия, pars tuberalis гипофиза является основной структурой, контролирующей сезонные изменения активности тиреоидных гормонов. Pars tuberalis (листовидный вырост, окружающий ножку гипофиза) – это ростральная часть аденогипофиза, которая находится в непосредственной близости от срединного возвышения гипоталамуса, портальной сосудистой сети и дистальной области гипофиза, а также связана с третьим желудочком головного мозга через отростки танициты (Korf 2018).

Pars tuberalis состоит из нескольких типов клеток: РТ-специфические клетки (составляют большую часть клеток этой области), фолликулярные клетки (мелкие клетки, лишенные секреторной функции) и смешанные РД-клетки, содержащие секреторные гранулы. РТ-специфические клетки обладают всеми характеристиками пептид-секретирующих клеток, а также содержат большое количество мелатонинергических рецепторов 1 типа (MT1 рецепторы). В противоположность, MT1 рецепторы экспрессируются в РД-клетках только у плода. Большинство РТ-специфических клеток показывают иммунореактивность к ТТГ- β , но не имеют рецепторов чувствительных к ТГ и ТРГ. По этой причине синтез ТТГ РТ-специфическими

клетками не зависит от гипоталамо-гипофизарной оси и регулируется мелатонином из шишковидной железы (пинеальная железа, эпифиз), т.е. связан с фотопериодическим раздражением (Ikegami and Yoshimura 2017; Korf 2018). Транскрипционный контроль гена *Tsh-β* осуществляется по схеме TEF/SIX1/EYA3, при этом экспрессия EYA3 выше при длинном дне, чем при коротком, поскольку ингибируется мелатонином (Dardente et al. 2014).

ТТГ-β, синтезированный РТ-специфическими клетками, через сосудистую систему, межклеточное пространство и танициты проникает в воронку гипофиза, где воздействует на ТТГ-рецепторы эпидемных клеток и стимулирует экспрессию DIO2 (Korf 2018). Есть сообщения, что экспрессия DIO3 зимой увеличивается за счет угнетения мелатонином ДНК-метилтрансферазы (Stevenson and Prendergast 2013). ТТГ рецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком, которые преимущественно экспрессируются в мембране тироцитов. ТТГ рецепторы, помимо щитовидной железы, были обнаружены в головном мозге (гипоталамус, гипофиз, кора, миндалина, мозжечок, поясная и лобная извилины, затылочная и височные доли), коже, почках, надпочечниках печени, клетках иммунной системы и крови, в сосудах и сердце, жировой ткани, скелетных мышцах и костях, в репродуктивной системе (Vieira et al. 2022). Максимальная экспрессия DIO2 и DIO3 обнаружена в щитовидной железе и репродуктивной системе. В головном мозге DIO2 и DIO3 экспрессируются в коре, гиппокампе, амигдале, базальных ганглиях, таламусе, гипоталамусе, среднем мозге, мозжечке, мосте, белом веществе, продолговатом и спинном мозге. Кроме того, DIO2 слабо экспрессируется в сетчатке глаз, сердце, коже, мышцах, почках, надпочечниках, иммунной системе, соединительной и жировой ткани (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000211448-DIO2/tissue>). При этом DIO3 широко экспрессируется по всему организму (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000197406-DIO3/summary/rna>). В клетке DIO2 обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме, а DIO3 – на клеточной мембране (Mullur et al. 2014).

Сезонные ритмы функционирования организма млекопитающих обеспечиваются обратной взаимосвязью мелатонина и ТТГ, а также переключением DIO2/DIO3 (активирующего/деактивирующего гормоны щитовидной железы в тканях) (Dardente et al. 2010). Известно, что DIO2 способствует превращению T4 в биологически активный T3, а DIO3 преобразует T4 в неактивный реверсивный (обратный) T3. По большинству изученных к настоящему времени видам млекопитающих, обитающим в климате отличном от тропического, наблюдается устойчивая закономерность - высокий уровень экспрессии DIO2 и очень низких уровень экспрессии DIO3 при длинном дне, и высокий уровень экспрессии DIO3 и очень низких уровень экспрессии DIO2 при коротком дне (Ebling 2014; Ikegami and Yoshimura 2017; Korf 2018). Таким образом, у птиц и млекопитающих модулируются сезонные изменения в репродуктивной функции и в метаболизме (Dardente et al. 2014; Korf 2018).

На данный момент есть предположение, что видовые вариации в выраженности сезонных изменений связаны с изменчивостью последовательности элемента D в промоторе ТТГ- β (Dardente et al. 2010). Однако установлено, что изменения фотопериода могут оказать влияние на уровень гормонов щитовидной железы даже у видов без выраженной сезонности. Эксперименты на крысах стока Wistar показали, что при содержании в условиях короткого дня у животных увеличивается уровень циркулирующего мелатонина и снижается уровень ТГ; а при содержании при длинном дне уменьшается уровень мелатонина и повышается уровень Т3 (Ostrowska et al. 2003). После пинеалэктомии у крыс наблюдалось увеличение ТТГ, свободного тироксина (СТ4) и свободного трийодтиронина (СТ3), без существенных изменений общего Т4 и Т3 (Baltaci et al. 2003; Ostrowska et al. 2003). В экспериментах было установлено, что 4-5-недельная терапия мелатонином угнетает секреторную функцию щитовидной железы крыс (Кузьменко и др. 2024(с); Baltaci et al. 2004; Yanko 2014).

Супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ) выступает в качестве центрального дирижера циркадных ритмов у млекопитающих. Внешние световые сигналы, поступающие в виде чередования дня и ночи, инициируют процесс синхронизации внутренних биологических часов. Этот процесс осуществляется через СХЯ, где молекулярные механизмы, основанные на транскрипционной и трансляционной обратной связи с участием циркадных генов и их белковых продуктов, обеспечивают координированную работу всего организма. СХЯ получает прямую иннервацию из сетчатки глаза через ретиногипоталамический тракт. СХЯ имеет проекции в различные центры головного мозга, многие из которых имеют местные циркадные часы (Hastings et al. 2018). В том числе, через мультисинаптический нервный путь СХЯ контролирует выработку мелатонина пинеальной железой (Gorman 2020). Синхронизация синтеза мелатонина пинеальной железой с помощью СХЯ достигается за счет его проекций в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, которое сообщается с грудными сегментами промежуточно-бокового отдела позвоночника, передавая информацию в верхний шейный узел, откуда симпатические постсинаптические волокна достигают шишковидной железы, высвобождая норадреналин исключительно в темное время суток, запуская ферментативное превращение триптофана в мелатонин. Триптофангидроксилаза превращает триптофан в 5-гидрокситриптофан, который превращается в серотонин, который, в свою очередь, ацетируется до N-ацетилсеротонина арилалкиламин-N-ацетилтрансферазой (AANAT), а N-ацетилсеротонин превращается в мелатонин с помощью ацетилсеротонин O-метилтрансферазы. Норадреналин активирует $\beta 1$ и $\alpha 1$ адренорецепторы, которые повышают активность цАМФ и протеинкиназы A, в конечном счете увеличивая фосфорилирование белка, связывающего элемент ответа цАМФ (CREB) и активность AANAT, приводя к активации синтеза мелатонина. Выработанный пинеальной железой мелатонин не накапливается в эпифизе, а через кровь и спинномозговую жидкость проникает в

другие отделы центральной нервной системы и в периферические органы. Показано, что мелатонин не только непосредственно обеспечивает циркадные ритмы функционирования организма, но также влияет на корректную экспрессию циркадных генов (Cipolla-Neto and Amaral 2018).

Циркадные ритмы организма поддерживаются группой основных генов: *Per1*, *Per2*, *Cry1* и *Cry2*. Их экспрессия находится под контролем транскрипционных факторов *CLOCK*, *NPAS2* (паралогичен *CLOCK*) и *BMAL1* (Debruyne 2008; Gorman 2020). Эти факторы, имеющие в своей структуре домен PER-ARNT-SIM (PAS), служат своего рода «сенсорами», позволяющими циркадным генам реагировать на внешние воздействия. Домен PAS способен детектировать не только свет, но и изменения в окислительно-восстановительном потенциале, концентрации кислорода, присутствии специфических лигандов и общем энергетическом статусе клетки (Taylor and Zhulin 1999). Примечательно, что температура окружающей среды может влиять на экспрессию циркадных генов во всех тканях, за исключением СХЯ. В СХЯ, несмотря на внешние температурные флуктуации, суточный ритм экспрессии генов сохраняется неизменным (Buhr et al. 2010).

К настоящему времени известно, что сезон и фотопериод оказывают влияние на суточный профиль циркадных генов, как у животных, так и у людей (Akiyama et al. 2015; Herrero and Lepesant 2014; Lim et al. 2017; Lincoln et al. 2002; Messenger et al. 2000; Singh et al. 2015; Sumová et al. 2002). Сезонные колебания суточной экспрессии циркадных генов наблюдали и в фиксированных лабораторных условиях (Turkowska et al. 2014). Было установлено, что гены *ARNTL* (*BMAL1*) и *NPAS2* влияют на степень сезонной вариабельности пищевого и социального поведения у людей (Kovanen et al. 2010).

Важность вышеперечисленных структур в регуляции биологических ритмов была исследована в экспериментах с повреждением этих структур. Повреждение одного транскрипционного фактора (*CLOCK*, *NPAS2*) у мышей вызывало небольшие циркадные дефекты. Однако, одновременное нарушение двух факторов, особенно в условиях колебаний фотопериода, приводило к значительным нарушениям циркадной ритмичности (Debruyne 2008). Также мутации в *BMAL1*, вызывала серьезные нарушения циркадных ритмов (Bunger et al. 2000). У крыс повреждение СХЯ нарушало циркадный профиль мелатонина (Perreau-Lenz et al. 2003), а также устраняло эффект фотопериода на вегетативные и сердечно-сосудистые функции (Mutoh et al. 2003). У хомяков с поврежденным СХЯ отсутствовало изменение размера семенников и массы тела на колебания фотопериода или на введение экзогенного мелатонина (Bartness et al. 1991; Eskes et al. 1984). Пинеалэктомия нарушала сезонные ритмы размножения и метаболизма у норок (Martinet and Allain 1985), кроликов (Ben Saad and Maurel 2001), крыс (Liu et al. 2013), хомяков (Vitale et al. 1985), овец (Manca et al. 2014), оленей (Schulte et al. 1981). Удаление

щитовидной железы блокировало сезонное подавление репродуктивной нейроэндокринной активности у овец (Moenter et al. 1991). Согласно Ono H. et al. (2008), делеция ТТГ-рецепторов щитовидной железы у мышей приводила к нарушению переключения DIO2/DIO3 при введении мелатонина. Также, у мышей с генетическим дефицитом мелатонина, экспрессия генов DIO2 и DIO3 оставалась нечувствительной к изменениям фотопериода. У мышей делеция MT1 рецепторов, но не MT2 рецепторов, отменяла переключение DIO2 / DIO3 генов на введение экзогенного мелатонина (Yasuo et al. 2009). Это связывают с тем, что хотя у грызунов MT1 и MT2 рецепторы обнаружены в головном мозге и практически во всех органах, однако в СХЯ и pars tuberalis наблюдается высокая плотность именно MT1 рецепторов (Klosen et al. 2019; Lacoste et al. 2015; Ng et al. 2017). По данным (Jockers et al. 2008; Nikolaev et al. 2021) в СХЯ человека и грызунов были обнаружены и MT2 рецепторы.

MT рецепторы связаны с Gai и Gaq белками. Стимуляция Gai-белка снижает уровень цАМФ в клетке и сопровождается активацией калиевых каналов (Pechanova et al. 2014). Gaq-стимуляция приводит к активации фосфолипазы C, стимулирует продукцию диацилглицерола и инозитол-3-фосфата, а также увеличивает уровень внутриклеточного Ca²⁺ (Pechanova et al. 2014). Рецепторы MT1 и MT2 проявляют разную чувствительность к физиологическим (30–400 пМ) и супрафизиологическим (1–1000 нМ) концентрациями мелатонина (Nikolaev et al. 2021). На сегодня известно, что MT рецепторы и GPCR (орфанный рецептор, который структурно связан с рецепторами мелатонина без способности связывать мелатонин) способны создавать гомо- и гетеродимеры по типу MT1/MT1, MT2/MT2, MT1/MT2, MT1/GPCR, MT2/GPCR, что изменяет аффинность MT рецепторов (Gao et al. 2022). Эксперименты показали, что введение мелатонина крысам в низкой дозе 0.1-1 мг/кг вызывает увеличение локомоторной активности, а в высоких дозах (10 мг/кг и 60 мг/кг) либо не оказывает влияния на локомоторную активность, либо снижает ее (Бейер и др. 2011, 2014; Плисс и др., 2019; Chuang and Lin 1994). Кроме того, однократное введение высоких доз мелатонина, но не низких, вызывало существенное снижение уровня АД и ЧСС у крыс (Плисс и др. 2024; Cheung et al. 2006; Chuang et al. 1993). Также мелатонин оказывал дозозависимый эффект на параметры углеводного и липидного обмена (Кузьменко и др. 2023 (b)).

1.1.1.2. Мелатонин, тиреоидные гормоны и метаболизм

Сезонные изменения в общем метаболизме связаны как с непосредственным эффектом мелатонина, так и опосредованы активностью ТГ, на которую помимо фотопериода влияют и другие факторы (инсоляция, температура воздуха, количество и качество кормов). Кроме того, есть сообщения о роли пролактина в общем метаболизме и в стимуляции аппетита (Stewart and

Marshall 2022)). Хотя репродуктивные циклы млекопитающих могут варьироваться в зависимости от фотопериода, приводя к разделению на виды, размножающиеся в длинные и короткие дни, подавляющее большинство видов демонстрирует схожую стратегию выживания. Летом животные активно накапливают энергетические резервы в виде жировых отложений, а с наступлением холодов прибегают к механизмам энергосбережения, таким как замедление метаболизма и зимняя спячка (Ebling 2014). Даже у видов без четко выраженной сезонности функционирования организма (крысы, люди) потомство лучше растет и набирает вес в условиях длинного дня (Boon et al. 1997; Moreno et al. 2019). У крыс и людей прием мелатонина способствовал снижению массы тела (Кузьменко и др. 2024(a); Delpino and Figueiredo 2021). Установлено, что мелатонин через MT2 рецепторы может индуцировать липолиз адипоцитов, усиливать экспрессию липолитических генов и белков, увеличивать дыхательную способность клеток и запускать дифференцировку адипоцитов в сторону бежевого фенотипа. Через MT1 рецепторы СХЯ мелатонин активирует функционирование бурой жировой ткани, которая участвует в недрожательном термогенезе и быстро утилизируется (Guan et al. 2021).

Мелатонин влияет на углеводный и липидный обмен, непосредственно модулируя уровень инсулина. Известно, что в поджелудочной железе экспрессируются MT1 и MT2 рецепторы с максимальной плотностью в бета-клетках. С одной стороны, мелатонин ингибирует секрецию инсулина бета-клетками, подавляя через MT1 и MT2 рецепторы путь аденилатциклазы, а также через MT2 рецепторы путь гуанилатциклазы. С другой стороны, мелатонин может стимулировать секрецию инсулина через MT2 рецепторы за счет высвобождения инозитолтрифосфата. Также мелатонин может модулировать реакцию инсулина на глюкагоноподобный пептид 1, глюконеогенез, секрецию глюкагона и соматостатина, чувствительность печени к инсулину, активность липопротеиновой липазы, механизмы регуляции гипоталамус-печень (Nikolaev et al. 2021). Есть сообщения, что инсулин способен вовлекаться в синхронизацию биологических часов, изменяя активность нейронов СХЯ, а также модулируя функциональное состояние афферентных входов в циркадный осциллятор из дугообразного ядра гипоталамуса (Инюшкин и др. 2023). Следует отметить, что липидный, углеводный и белковый метаболизм тесно связаны, в том числе и в циркадном (суточном) цикле (Schutz 2011; Sinturel et al. 2020).

Сегодня известно (Guan et al. 2021; Karolczak and Watala 2019; Valenzuela-Melgarejo et al. 2018; Wang et al. 2021), что мелатонин влияет на экспрессию многих генов, участвующих в гомеостазе холестерина, глюконеогенезе, липидном обмене, чувствительности к инсулину, антиоксидантных эффектах, термогенезом (*Abc*, *Acsl3*, *Aldh3a2*, *Dhcdh*, *Gpi*, *Gpt2*, *PGC1α*, *PPARα*, *PPARγ*, *NRF*, *SIRT1*, *UCP1* и др.). Также мелатонин участвует в модуляции экспрессии генов *POMC*, *NPY*, *leptin-R*, регулирующих аппетит (Ríos-Lugo et al. 2015). Есть гипотеза, что

мелатонин может реализовывать свои эффекты не только через мембранные MT рецепторы, но также через, связанные с ретиноевой кислотой, ядерные ROR рецепторы. Предполагают, что мелатонин является лигандом средней аффинности для ROR, при этом лигандами высокой аффинности для ROR является холестерин и стероиды (Ma et al. 2021). Некоторые авторы допускают модуляцию мелатонином экспрессии генов посредством метилирования ДНК (Karolczak and Watala 2019). Дефицит мелатонина в следствие пинеалэктомии или в условиях постоянного освещения был ассоциирован с увеличением уровня глюкозы и ухудшением показателей липидного профиля (Wang et al 2013; Xing et al. 2022).

Известно, что базальная скорость метаболизма коррелирует с уровнем ТГ. ТГ стимулируют как метаболизм, так и потребление пищи, как липолиз, так и липогенез, как поглощение холестерина, так и его синтез, а также модулируют углеводный обмен и адаптивный термогенез. ТГ воздействуют на мозг, белый и бурый жир, скелетные мышцы, печень, поджелудочную железу (Mullur et al. 2014). Действие ТГ осуществляется через ядерные TR (рецепторы), имеющие две основные изоформы TR α и β , которые широко экспрессируются по всему организму практически во всех тканях и органах, включая центральную нервную систему, репродуктивные органы, пищеварительную систему, жировую ткань. Максимальная экспрессия TR α наблюдается в коре головного мозга, щитовидной железе, паращитовидной железе, воздухоносных путях, кишечнике, желчном пузыре, мочевом пузыре, в репродуктивных органах (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000126351-THRA/tissue>). TR β максимальной экспрессируются в языке, скелетных мышцах, коре головного мозга, сетчатке, печени, гипофизе, почках, кишечнике (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151090-THRB/tissue#rna_expression). TR могут образовывать гетеродимерный комплекс с RXR (рецептор ретиноида X), который связывается с элементом ответа щитовидной железы, стимулируя или ингибируя транскрипцию гена. Эти комплексы могут различаться по связыванию с лигандами. Пермиссивные гетеродимерные комплексы реагируют на широкий спектр лигандов в концентрациях от микромолярных до наномолярных, которые обычно являются питательными веществами или питательными продуктами. Непермиссивные реагируют на традиционные лиганды эндокринных гормонов, которые регулируются по принципу обратной связи и действуют в диапазоне концентраций от наномолярных до пикомолярных. Кроме того, TR могут связываться с коактиваторами ядерных рецепторов и регулировать транскрипцию генов. Для поддержания гомеостаза ТГ синергическим и взаимодополняющим образом взаимодействует с симпатической нервной системой. Фолликулярные клетки щитовидной железы иннервированы симпатическими волокнами (Mullur et al. 2014).

Стимуляция транскрипции гена LDL-R посредством ТГ приводит к увеличению поглощения холестерина и усилению синтеза холестерина (Lopez et al. 2007). Также ТГ

индуцирует экспрессию гена SREBP-2 (фактор транскрипции, регулирующий метаболизм глюкозы, синтез жирных кислот и метаболизм холестерина), который, в свою очередь, модулирует экспрессию LDL-R (Shin and Osborne 2003). Желчные кислоты в настоящее время признаны регулирующим путем, стимулирующим рецепторы, участвующие в эффектах ТГ (Mullur et al. 2014). Кроме того, ТГ играет важную роль в превращении преадипоцитов в адипоциты (Obregon 2008). Т4 стимулирует транспорт аланина в гепатоциты, увеличивая продукцию метаболического промежуточного звена глюконеогенного пути и, в конечном итоге, превращение аланина в глюкозу (Singh and Snyder 1978). Т3 модулирует гены-мишени в печени, которые регулируют гликогенолиз и глюконеогенез (Mullur et al. 2014). Кроме того, Т3 оказывают влияние на развитие и функционирование островковых клеток поджелудочной железы (Aguayo-Mazzucato et al. 2013). Подъем уровня ТГ ассоциирован как с увеличением синтеза белков, так и деградации белков в скелетных мышцах из-за повышения активности лизосомальных ферментов (Müller and Seitz 1984; Nappi et al. 2024). В экспериментальных исследованиях наблюдали увеличение эритропоэза при добавлении в культуру клеток Т3 и Т4 (Golde et al. 1977).

1.1.1.3. Температура воздуха и активность тиреоидных гормонов

Сезонные ритмы функционирования организма нельзя сводить только к реакции на изменение фотопериода. Особенно это касается видов без четко выраженной сезонности в репродуктивной функции, к которым относится и человек. Известно, что на активность ТГ, кроме фотопериода, оказывают влияние и другие факторы: инсоляция, температура воздуха, витамины, рацион питания.

Установлено, что низкие температуры стимулируют выработку ТРГ нейросекреторными клетками паравентрикулярного ядра гипоталамуса, что повышает синтез ТТГ передней долей гипофиза, который стимулирует секрецию Т4 щитовидной железой (Arancibia et al. 1996). Также при гипотермии увеличивается активность DIO2 на 40-50 % в печени и на 70 % в почках. На сегодня получены многочисленные доказательства участия эндогенных катехоламинов в эндокринной адаптации к холоду (Silva 2011; Tsibulnikov et al. 2020). Катехоламины увеличивают конверсию Т4 в Т3, стимулируя активность DIO2 (Gereben et al. 2008). Рост концентрации Т3 при низких температурах активирует метаболизм, обеспечивая поддержание внутренней температуры. Т3, воздействуя на бурый жир, участвует в адренергически опосредованном недрожательном термогенезе (Mullur et al. 2014). Кроме того, было установлено, что Т3 способствует митохондриальному биогенезу в белой жировой ткани (Lee et al. 2012). Гипотермические условия сопровождаются увеличением массы бурого жира у видов как с четко,

так и слабо выраженной сезонностью в функционировании организма (Deveci and Egginton 2007). Есть многочисленные подтверждения, что ТЗ реализует свои калоригенные эффекты за счет усиления экспрессии белков UCP в буром жире и скелетных мышцах, обеспечивающего разобщение окислительного фосфорилирования и, как следствие, увеличение теплопродукции. Особенно большое значение в теплопродукции играет UCP-1 (Mullur et al. 2014; Tsibulnikov et al. 2020). Акклиматизация к холоду приводила к снижению содержания креатина в скелетных мышцах крыс, что может быть следствием недрожательного термогенеза; при этом креатинин в моче повышался (Kurahashi and Kuroshima 1978). Введение ТЗ еще больше снижало креатинин в мышцах и увеличивало выведение креатинина с мочой, а норадреналин не влиял на содержание креатинина в мышцах и моче (Kukahashi 1980). Кроме того, при воздействии холода увеличивается концентрация нейропептида Y (NPY), который вызывает, с одной стороны, гиперфагию, а с другой стороны, подавляет любое повышение скорости метаболизма (Pétervári et al. 2006).

В экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что продолжительное воздействие холода увеличивает уровень ТЗ и активность DIO2 (Louzada et al. 2014), а длительная экспозиция при 34°C сопровождается снижением ТЗ и Т4 (Mirit et al 1999). По результатам (Tsibulnikov et al. 2019) постоянная гипотермия (4°C) в течение 4 недель увеличивала у крыс уровень ТЗ, а периодическое воздействие холода – Т4. Существенное увеличение уровней ТГ без изменения концентрации ТТГ наблюдали у свиней, содержащихся в течение 25 дней при t 4°C (Reed et al. 1994). В экспериментах на кроликах было показано, что содержание при t 4°C в течение 7 недель способствует конверсии Т4 в ТЗ (Mustafa and Elgazzar 2014). В исследованиях на здоровых людях 30-минутное нахождение при 4°C вызвало значимое повышение норадреналина, ТТГ, ТЗ и Т4 (O'Malley et al. 1984). В противоположность, после 2-часовой экспозиции при 35°C у здоровых мужчин наблюдалось снижение уровня ТЗ и повышение реверсивного ТЗ без изменения Т4 (Epstein et al. 1979).

Кроме того, AMBIENTная температура влияет на связывание гормонов щитовидной железы с белками плазмы и их клиренс (Qi et al. 2014; Reed et al. 1990). В экспериментальных исследованиях наблюдали увеличение связывания Т4 с белками плазмы параллельно с понижением температуры воздуха (Qi et al. 2014). Известно, что зимой у жителей циркумполярной зоны наблюдается понижение уровня свободного трийодтиронина (СТЗ) по сравнению с летним периодом. Было показано, что адаптация к холоду сопровождается увеличением скорости выведения СТЗ их крови. Это явление называется «синдром полярного ТЗ» (Leonard et al. 2014; Reed et al. 1990).

В условиях гипотермии высокий уровень ТЗ и NPY стимулируют аппетит, повышенный ТТГ стимулирует липолиз, увеличивается производство глюкозы и экспрессия переносчиков

глюкозы (Iwen et al. 2018). Однако даже при достаточной калорийности пищи продолжительное воздействие холода способствует снижению массы тела, но в этих условиях у животных развивается гипертензия и тахикардия, а температура тела не понижается. Если адаптация крыс к низкой температуре происходила постепенно и сопровождалась укорочением фотопериода, масса тела крыс существенно не изменялась, и тахикардия не развивалась (Кузьменко и др. 2021 (с)). Ежедневное прерывистое охлаждение в течение продолжительного времени, наоборот, способствовало увеличению массы тела крыс (Цибульников и др. 2018). А содержание животных при умеренной гипертермии (34°C) вызывало снижение потребления пищи и массы тела (Cormarèche-Leydier 1981).

Исследования на крысах и добровольцах показали, что связь между температурой воздуха и показателями липидного профиля не является линейной. Как повышение, так и понижение температуры воздуха от порогового уровня вызывает увеличение уровня триглицеридов, холестерина и липопротеинов (Girard-Globa and Schutz 1981; Madaniyazi et al. 2020). У людей во время глюкозо-толерантного теста при гипертермии (43 °C) наблюдали самый высокий уровень глюкозы и инсулина, в термонеutralной среде (22 °C) – самый низкий уровень глюкозы, при охлаждении (7 °C) – самый низкий уровень инсулина. Однако адаптация к температурным условиям сопровождалась нормализацией уровня инсулина и глюкозы (Dumke et al. 2015).

1.1.1.4. Диета, витамины, мелатонин, активность тиреоидных гормонов

Большое количество исследований показало, что эффекты фотопериода/мелатонина и температуры воздуха на метаболизм зависят от диеты (Кузьменко и др. 2023(b); Jefimow et al. 2014; McElroy et al. 1986; Mullur et al. 2014). С другой стороны, выбор рациона определяется фотопериодом и температурой воздуха (Fine and Bartness 1996; Marie et al. 2001; Loudon et al. 1989; Weitten et al. 2013; Wen et al. 2019).

Известно, что мелатонин синтезируется и в пищеварительном тракте. Прием пищи и голод вызывают увеличение уровня мелатонина в органах пищеварения (Bubenik 2002). Было установлено, что экспрессия орфанного рецептора GPR50 чувствительна не только к изменениям фотопериода, но также и к энергетическому статусу, уровню лептина и диете. В экспериментах на мышах наблюдали снижение экспрессии GPR50 как при голодании, так и при высококалорийной диете (Ivanova et al. 2008). Данный рецептор не способен связывать мелатонин, но способен менять аффинность MT1 рецепторов в гетеродимерах MT1/GPR50 (Jockers et al. 2008); в ряде работ на мышах с делецией MT1 рецепторов была установлена роль MT1 рецепторов в чувствительности к лептину и инсулину (Buonfiglio et al. 2019; Contreras-Alcantara et al. 2010). В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что

мелатонин корректирует параметры липидного и углеводного обмена при метаболических нарушениях и при диетах с высоким содержанием углеводов, жиров и холестерина (Кузьменко и др. 2023 (b); Lauritzen et al. 2021; Loloei et al. 2019). Кроме того, есть наблюдения, что при терапии мелатонином крысы потребляли меньше корма и воды, а прирост массы тела снижался после приема гормона в условиях любой диеты (Кузьменко и др. 2024(a); Chuffa et al. 2011; Peschke et al. 2010).

Комбинация центральных пищевых и гормональных сигналов, включая глюкозу, лептин, адренергические сигналы и кортизол, объединяет информацию об общем статусе питания (Mullur et al. 2014). Глюкоза и лептин регулирует секреции ТРГ и ТТГ посредством прямого действия на паравентрикулярное ядро и непрямого действия на дугообразное ядро гипоталамуса (Iwen et al. 2018; Seoane et al. 2000). Снижение потребления калорий и воздействие низких температур ассоциируются с понижением концентрации лептина. В то же время, продолжительный световой день, согласно ряду исследований, может приводить к развитию резистентности к лептину (Ebling 2014; Farkas et al. 1999). Питательный статус клетки обеспечивает обратную связь по сигнальным путям ТГ посредством эпигенной модификации гистонов. Интеграция передачи сигналов ТГ с симпатической нервной системой происходит периферически, в печени, белом и буром жире, а также центрально в гипоталамусе (Mullur et al. 2014).

В ситуации гипогликемии и кратковременного голода, например натошак, наблюдается повышение активности симпатической нервной системы, в гипоталамусе увеличивается уровень DIO2, T3 и UCP2, который стимулирует нейроны, связанные с NPY/AgR и аппетит (Coppola et al. 2007; Hoffman 2007). В ситуации продолжительного голода снижается как активность ТГ, так и активность симпатической нервной системы, что позволяет снизить потребление и расход энергии (Silva and Bianco 2008). Показано, что при нехватке пищи снижается активность DIO2, уменьшается количество активного T3 и накапливается реверсивный неактивный T3 (Boelen et al. 2006; Mullur et al. 2014; Sarne 2016). Кроме того, голод уменьшает уровень белков плазмы, с которыми связываются свободные фракции ТГ, и, следовательно, способствует ускоренному клиренсу ТГ (Sarne 2016). У травоядных животных, которые испытывают существенное изменение диеты в холодный сезон, зимой наблюдается снижение общего метаболизма, температуры тела и ЧСС (Arnold et al. 2018; Eisermann et al. 1993; Timisjärvi et al. 1994). Некоторые виды млекопитающих впадают зимой в спячку (Staples 2016). При этом снижение метаболизма зимой может быть отменено обильным рационом (Nilssen et al. 1985).

Следует отметить синергизм реакций углеводного, липидного и белкового метаболизма при колебаниях рациона. В условиях ожирения отмечается повышенный уровень белкового метаболизма. Голодание, в свою очередь, приводит к интенсификации катаболизма белков. Синтез белковых молекул требует энергетических затрат, основным донором которых выступает

глюкоза. Параллельно, аминокислоты, такие как аланин и серин, являющиеся продуктами деградации белков, способны подвергаться глюконеогенезу в печени, трансформируясь в глюкозу (Schutz 2011).

Также на уровень ТГ оказывает влияние содержание в пище таких элементов как йод, кальций, селен (Sarne 2016). Поэтому сезонные особенности в рационе, вызывающие изменения в поступлении в организм этих микроэлементов, могут отразиться на функционировании щитовидной железы. По сообщениям Feldt-Rasmussen U. и соавторов (1989) кратковременные изменения в потреблении йода оказывают влияние только на объем щитовидной железы и не изменяют гормонального статуса.

Ряд исследований показал, что, дефицит витамина D, связанный с уменьшением инсоляции зимой, способствует повышению уровня ТТГ (Barchetta et al. 2015; Das et al. 2018). Было высказано предположение, что влияние витамина D на секрецию ТТГ регулируется рецепторами витамина D на поверхности тиреотропов гипофиза (Sar et al. 1980). Эти рецепторы также экспрессируются в эпителиальной ткани щитовидной железы и проявляют антипролиферативную активность (Izkhaikov et al. 2016). Недостаток витамина D ассоциирован с повышением уровня холестерина, инсулинорезистентностью и ожирением (Afzal et al. 2013; Grimes et al. 1996; Hajhashemy et al. 2021).

1.1.1.5. Возможные факторы, влияющие на сезонные изменения метаболизма человека

В итоге сезонная динамика ТГ определяется многими факторами, действие которых часто бывает противоположным даже в рамках одного сезона. Так летом, длинный день и обильный рацион способствуют увеличению активности ТГ, но теплая погода снижает метаболизм. Зимой, короткий день и скудный рацион угнетают синтез ТГ, а низкие температуры повышают метаболизм. Очевидно, что в дикой природе у животных будут преобладать эффекты сезонных изменений фотопериода и диеты, поскольку снижение метаболизма помогает пережить животным период нехватки пищи в условиях низких температур. Однако подобного может не наблюдаться у домашних животных и людей, которые не испытывают дефицита пищи зимой. Кроме того, современные люди широко используют искусственное освещение, отопление, кондиционирование.

Человек не является видом с четко выраженной сезонностью в функционировании организма. Однако было показано, что большинство анатомических и молекулярных структур, которые кодирует изменения фотопериода и секрецию мелатонина, а также рецепторы, которые

читают эти сигналы, сохраняются и у людей (Wehr 2001). По результатам экспериментальных исследований с участием добровольцев фотопериод не оказывал существенного влияния на уровень мелатонина и ТТГ (Wehr et al. 1993), но другие исследователи наблюдали сезонные колебания ТТГ и ТГ у людей (Pham et al. 2020; Wang et al. 2018). До сих пор до конца не поняты закономерности сезонных изменений активности ТГ и показателей метаболизма, а также их зависимость от колебаний внешних факторов у современного человека (Рагозин и др. 2021). Более того, при изучении сезонных ритмов исследователи учитывали, главным образом, воздействие колебаний фотопериода и температуры воздуха, и совсем не брали во внимание такие факторы, как атмосферное давление и относительная влажность воздуха. Следует учитывать, что эти факторы также подвержены сезонным колебаниям, и их воздействие либо трудно, либо невозможно снизить (Petersen et al. 2016). Так, атмосферное давление зимой, как правило, выше и более изменчиво, чем летом (Кузьменко 2019(с)). Эта сезонная динамика атмосферного давления является достаточно стабильной, поскольку она напрямую зависит от сезонных изменений температуры воздуха.

Эффекты атмосферного давления на организм, в основном, связывают с его влиянием на pO_2 в воздухе, которое может быть усилено температурой и влажностью воздуха (Гинзбург и др. 2014). Сегодня практически нет работ, исследующих воздействие связанных с сезоном или сменой погоды колебаний атмосферного давления на активность ТГ. Однако показано, что понижение атмосферного давления, связанное с увеличением высоты над уровнем моря, вызывает изменение уровня ТГ и ТТГ. В исследованиях, проведенных в Иране, у жителей Шираз (1500 м над уровнем моря) сывороточные уровни Т3 и Т4 были существенно выше, а ТТГ ниже по сравнению с показателями у жителей Решта (7 м над уровнем моря) (Fathzadeh et al. 2005). У альпинистов наблюдали острое увеличение Т3 и Т4 при гипоксии на больших высотах (Sarnecki 2016). Экспериментальные исследования на животных показали, что гипоксия увеличивает экспрессию DIO3 и снижает уровень циркулирующих Т3 и Т4 (Hou and Du 2005; Sawhney and Malhotra 1990; Simonides et al. 2008). Введение ТТГ частично компенсировало изменения в функционировании щитовидной железы, на основании чего было предположено, что основным эффектом гипоксии, вероятно, является снижение секреции ТТГ (Surks 1969).

Есть предположение, что сезонные колебания геомагнитной активности также могут влиять на сезонные ритмы. До сих пор в научных кругах ведутся дискуссии по поводу наличия магниторецепции у животных, которая может быть важна для ориентации в пространстве мигрирующих видов. К возможным кандидатам на роль магниторецепторов были предложены: биогенный магнетит; белок криптохром сетчатки глаза, который при воздействии света образует пары свободных радикалов, чувствительных к магнитным полям; электромагнитная индукция; потенциал-зависимые ионные каналы клеточных мембран (Panagopoulos et al. 2024). Некоторые

авторы предполагают наличие магниточувствительных органов и у человека (Shibata et al. 2024). Есть наблюдения, что геомагнитная активность может модулировать уровень мелатонина (Bartsch et al. 2012; Weydahl et al. 2001) и оказывать влияние на активность ТГ (Breus et al. 2015; O'Connor and Persinger 1996). Была установлена сезонная динамика геомагнитной активности с осенним и/или весенним максимумами, вызванными ориентацией диполя Земли к плоскости эклиптики вблизи дат равноденствий, которая позволяет максимальному количеству ионизированных частиц от Солнца достигать ионосферы (Boller and Stolov 1970; Cliver et al. 2002; McIntosh 1959). Также известны 11-летние циклы солнечной активности, связанные со сменой магнитной полярности Солнца (Nathaway 2015), что делает геомагнитную активность нестабильным фактором. По расчетам Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн в 2003 г было зарегистрировано 109 геомагнитных бурь, а в 2009 г – всего 7 (Обридко и др. 2013). В периоды высокой солнечной активности сезонная динамика геомагнитной активности может значительно изменяться, и максимум может смещаться с весны/осени, например, на зиму (Кузьменко 2019(с)). Есть мнение, что существенные геомагнитные возмущения являются, скорее, не синхронизаторами, а десинхронизаторами биологических ритмов (Комаров и др. 2017).

1.1.2. Симпатическая нервная система

На колебания внешних факторов реагируют, прежде всего, надпочечники и вегетативная нервная система. Некомфортные условия окружающей среды (жара, холод, ветер, гипоксия и т.д.) вызывают увеличение уровня циркулирующих катехоламинов (Goldstein and Kopin 2008; Greaney et al. 2016). Согласно концепции Cannon W.B., быстрая активация симпатoadреналовой системы сохраняет внутреннюю среду, производя компенсаторные корректировки, которые увеличивают вероятность выживания (Cannon and Lissak 1939).

Говоря о сезонных колебаниях физиологических параметров у людей, а также о сезонном обострении сердечно-сосудистых заболеваний, большинство исследователей, прежде всего, акцентируются на усилении активности симпатической нервной системы в ответ на изменения температуры воздуха.

Известно, что при колебаниях температуры окружающей среды сигналы с кожных и внутренних терморецепторов через нейроны спинного мозга направляются к латеральному парабрахияльному ядру моста, а затем к преоптической области переднего гипоталамуса и дорсомедиальному гипоталамусу (Angilletta et al. 2019; Boulant and Bignall 1973). Периферические терморецепторы расположены в коже, где рецепторы холода более

многочисленны, чем рецепторы тепла. Центральные терморецепторы, расположенные в гипоталамусе, спинном мозге, внутренних органах и крупных венах, при этом рецепторов тепла больше, чем рецепторов холода. Влияние активации центральных терморецепторов наиболее значимо с точки зрения поддержания температуры ядра, и, по-видимому, активация рецепторов тепла вызывает ингибирование рецепторов холода.

Значительные успехи в процессах передачи периферийных тепловых ощущений были достигнуты с момента открытия семейства ионных TRP каналов (транзиторный рецепторный потенциал), экспрессирующих в мембранах. TRP каналы имеют относительно узкую полосу температурной активации, однако перекрытие этих чувствительностей обеспечивает широкий диапазон температурных ощущений. TRPV1 и TRPV2 активируются при температурах выше 43 и 52°C, соответственно, и могут вызывать неприятное ощущение жара. TRPV4 и TRPV3 активируются при температурах выше 25 и 31°C, что, вызывает ощущение тепла. TRPM8 активируется по мере снижения температуры ниже 25°C и, вероятно, будет вызывать легкое ощущение холода. TRPA1 активируется при температуре ниже 17°C и может способствовать возникновению неприятного ощущения холода (Tansey and Johnson 2015). Голодание, обезвоживание, гипоксия могут изменить термочувствительность.

Из гипоталамуса вегетативная нервная система обеспечивает терморегуляторные и сердечно-сосудистые реакции, направленных на уменьшение скорости изменения температуры тела, которое реализуется через отдачу тепла вовне при гипертермии и через повышение скорости обмена веществ при гипотермии. Эти реакции сопровождаются изменениями активности симпатической нервной системы, параметров гемодинамики, сосудистого сопротивления во внутренних органах и коже.

В экспериментах с участием животных и добровольцев, показано, что и нагревание, и охлаждение тела сопровождаются увеличением активности симпатической нервной системы и уровня норадреналина (Gisolfi et al. 1991; Greaney et al. 2016; Kregel et al. 1991; Papanek et al. 1991). Известна, способность симпатической нервной системы обеспечивать избирательный контроль регионарного кровообращения, вызывая неоднородные изменения в активности периферических симпатических нервов (Barman et al. 1984). Так, при охлаждении тела наблюдается повышение активности тирозингидроксилазы в норадренергических нейронах locus coeruleus (на 164 %), а также в надпочечниках (на 167 %) (Richard et al. 1988), в то время как длительное воздействие умеренного тепла (34°C) вызывает снижение на 20-37 % активности этого фермента в различных регионах ствола головного мозга (в locus coeruleus, в черной субстанции, в дорсомедиальной области продолговатого мозга) и увеличение в надпочечниках (на 31 %) (Garcia et al. 1994). Кроме того, воздействие холода ассоциировано с изменением концентрации симпатического нейротрансмиттера – нейропептида Y, которая увеличивается в

плазме, надпочечниках и гипоталамусе (Han et al. 1998; McCarthy et al. 1993; Zukowska-Grojec and Vaz 1988).

В экспериментах показано, что как гипертермия, так и гипотермия, уменьшает вазоконстрикторную реакцию артерий на агонисты адренорецепторов (Маслов и Нарыжная 2015; Li et al. 2008; Massett et al. 1998) и изменяет барорефлекторную чувствительность (Cui et al. 2009; Krnjajic et al. 2016; Massett et al. 2000; Papanek et al. 1991). Однако более детальные исследования выявили, что при охлаждении глубокие сосуды демонстрируют пониженную чувствительность к норадреналину, а поверхностные сосуды – повышенную чувствительность к норадреналину. Как предполагают, данный эффект возможен благодаря тому, что сосуды имеют разный набор адренергических рецепторов (Roberts et al. 2002). Другие исследователи наблюдали повышенную реакцию на адреналин бедренной артерии кроликов, адаптированных к холоду (Ананьев и др. 2024).

Воздействие холода активирует также ренин-ангиотензиновую систему. Содержание крыс при низкой температуре (4-5°C) вызывало у них увеличение уровня ангиотензина II в плазме, мРНК ангиотензиногена и ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1) в крови и в головном мозге (Cassis et al. 1998; Peng et al. 1998). Эксперименты показали, что воздействие холода приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме через механизмы, связанные с увеличением потребления пищи (Cassis et al. 1998). Известно, что ангиотензин II является сильным вазоконстриктором, а также усиливает активность симпатической нервной системы, стимулируя передачу импульсов в симпатических ганглиях и высвобождение норадреналина в симпатических терминалях, повышая чувствительность α -рецепторов к вазоконстрикторным симпатическим стимулам и угнетая барорецепторный рефлекс (Конради 2012). Также было установлено, что ангиотензина II способствует увеличению при гипотермии уровня эндотелина-1, который является вазоконстриктором и способствует развитию гипертрофии миокарда (Sun 2010). По результатам ряда исследований адаптация к холоду сопровождается снижением чувствительности магистральных сосудов к ангиотензину II при одновременном повышении ангиотензин-реактивности периферических артерий и кардиомиоцитов (Маслов и Нарыжная, 2015). Кроме того, было показано, что ангиотензин II участвует в прессорной реакции АД и на гипертермический стресс (Kregel et al. 1994).

Повышение активности симпатической нервной системы обеспечивает снижение висцерального кровотока в условиях гипертермии и сужение сосудов кожи в условиях гипотермии. Эксперименты на крысах показали, что при гипертермии (41°C) увеличивается активность симпатических нервов, иннервирующих почки, надпочечники, селезенку (Kenney et al. 1998), в то же время, активность симпатических нервов, иннервирующих хвост, уменьшается (O'Leary et al. 1985). Охлаждение тела крыс вызывает усиление активности симпатических

нервов, иннервирующих сосуды хвоста и межлопаточную бурую жировую ткань, что способствует вазоконстрикции и теплопродукции (Ootsuka and McAllen 2006; Tanaka et al. 2007).

У людей изменение кровотока в коже во время терморегуляторных рефлексов осуществляется двумя ветвями симпатической нервной системы – адренергической вазоконстрикторной и холинергической, регулирующей вазодилатацию и потоотделение (Greaney et al. 2016). Кроме катехоламинов, в сужении сосудов кожи также участвуют котрансмиттеры нейропептид Y и аденозинтрифосфат (Thompson and Kenney 2004). Вазодилатация сосудов кожи, помимо ацетилхолина, обеспечивается пептидами (вазоактивным кишечным (котрансмиттер ацетилхолина) и пептидом, генетически родственным кальцитонину) (Bennett et al. 2003; Kellogg et al. 2010), а также оксидом азота (Kellogg et al. 1998).

Гипертермия вызывает у людей увеличение кровотока в сосудах кожи (до 30%) и минутного объема кровообращения, а также снижение центрального венозного давления, давления в легочной артерии и легочных капиллярах и центрального объема крови. При этом, ударный объем остается практически без изменений благодаря увеличению сократимости сердца (Гайтон и Холл 2008; Wilson et al. 2009). Было установлено, что тахикардия в условиях теплового стресса на 40 % вызвана повышением температуры сердца, а на 60 % – повышением активности симпатической нервной системы (Crandall et al. 2015). В итоге при умеренной гипертермии наблюдается понижение АД и увеличение ЧСС (Кузьменко и др. 2019 (d)). Есть также предположение, что потоотделение при гипертермии способствует снижению уровня АД. Однако инфузия физиологического раствора в условиях гипертермии восстанавливала центральное венозное давление, но не оказывала существенного влияния на АД и ЧСС (Crandall et al. 1999; Kamiya et al. 2003). Более интенсивное нагревание наряду с тахикардией вызывает еще и гипертензивную реакцию (Кузьменко и др. 2021 (с); Солонин и Кацюба 2003). Сдвиги параметров гемодинамики, вызванные кратковременным нагреванием всего тела, сохранялись и через 60 минут после нормализации ambientной температуры (Pranskunas et al. 2015), что связано с повышением концентрации оксида азота и снижением констрикторных свойств сосудов (Harris et al. 2003; Kellogg et al. 1998).

Опыты на добровольцах показали, что умеренное охлаждение тела человека не приводят к значительным изменениям температуры ядра, минутного объема кровообращения и ударного объема, но увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов, центральное венозное давление, давление в капиллярах легких, центральный объем крови, а также уровень АД без существенного изменения сердечного ритма (Кузьменко и др. 2019(d); Greaney et al. 2016; Wilson et al. 2009). Более интенсивное охлаждение людей и животных сопровождалось гипертензией и тахикардией (Кузьменко и др. 2021 (с); Солонин и Кацюба 2003). Локальное воздействие на лицо струей холодного воздуха вызывало прессорную реакцию и брадикардию, предположительно,

за счет ответа вегетативной нервной системы на охлаждение рецепторов слизистой воздухоносных путей (Heindl et al. 2004).

Исследования с участием людей и животных показали, что вызванные кратковременным воздействием холода сдвиги параметров гемодинамики нормализуются достаточно быстро (Liu et al. 2015; Mäkinen et al. 2008; Yamazaki and Sone 2000). При периодическом воздействии холода также не наблюдалось устойчивого изменения АД (Tsibulnikov et al. 2019). Однако длительная экспозиция крыс при низкой температуре (4-6°C, 39-56 дней) приводила к увеличению уровня ТГ, ЧСС и развитию устойчивой гипертензии (АД повышалось в среднем на 20 мм рт. ст.), которая сохранялась, по крайней мере, в течение 4 недель после нормализации ambientной температуры (Кузьменко и др. 2021 (с); Louzada et al. 2014; Roukoyatkina et al. 1999; Shechtman et al. 1990). При постепенной адаптации к холоду сдвиги АД, ЧСС и массы тела были меньше (Кузьменко и др. 2021 (с)). При этом блокада α_1 и β -адренергических рецепторов, а также ингибирование ренин-ангиотензиновой системы, предотвращали развитие вызванной холодом гипертензии (Fregly et al. 1993, 1994; Sun et al. 1997, 2010). Следует отметить, что в первые недели низкотемпературной экспозиции температура ядра у крыс могла даже увеличиваться (Roukoyatkina et al. 1999).

Поскольку в условиях жары увеличивается потоотделение у людей и слюноотделение у животных (Francesconi and Hubbard 1985; Inoue et al. 2009; Rodland and Hainsworth 1974), а при воздействии холода вследствие снижения периферического кровообращения увеличивается диурез (Cheung and Daanen 2012; Sun 2006), и гипер-, и гипотермии способствуют гемоконцентрации, а также увеличению потребления воды (Barney and Kuhrt 2016; Roukoyatkina et al. 1999; Sun 2006). В экспериментах с участием людей и животных наблюдали повышение гематокрита при кратковременной гипер- и гипотермии (Francesconi and Hubbard 1985; Inoue et al. 2009; Keatinge et al. 1984, 1986; Kuroshima et al. 1974; Rodland and Hainsworth 1974; Uchida et al. 1987). Однако после продолжительного воздействия холода (в течение нескольких недель) при свободном доступе к воде гематокрит практически не изменялся (Sant'Anna and Mortola 2003; van Bergen et al. 1992), а при длительной умеренной гипертермии даже уменьшался (Francesconi et al. 1982; Roubicek and Ray 1974).

Повышение активности симпатической нервной системы может происходить не только под влиянием колебаний температуры воздуха, но при любых других изменениях внешних условий. Например, снижение pO_2 в воздухе также активирует симпатическую нервную систему через хеморецепторы каротидного синуса и дуги аорты, в результате чего учащается дыхание, сердечный ритм и повышается АД (Prabhakar et al. 2015). Именно повышение активности симпатической нервной системы лежит в основе развития горной болезни (Mazzeo et al. 2003). Однако при длительной гипоксии уровень периферического АД снижается (Whayne 2014). Есть

также наблюдения, что уровень норадреналина, симпатическая активность, АД и ЧСС могут увеличиваться при геомагнитных возмущениях (Варакин и др. 2013; Bartsch et al. 2014; Breus et al. 2015; Stoupel 2002).

Возрастные и патологические изменения нервной и сердечно-сосудистой системы оказывают существенное влияние на когерентность ответа организма внешнему воздействию, что может спровоцировать обострение сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при старении наблюдается угнетение вегетативных механизмов контроля параметров гемодинамики (барорецепторного рефлекса), возникают морфологические изменения сердца и сосудов (атеросклероз, артериальная ригидность, уменьшение количества капилляров, фиброз миокарда), увеличивается уровень норадреналина, постепенно развивается холинергический дефицит, снижается биодоступность оксида азота, уменьшается количество котрансмиттеров, участвующих в вазоконстрикции и вазодилатации (Кузьменко и др. 2019 (d); Кузьменко и др. 2020). У старых людей на 25-50 % ослаблен кровоток в коже и потоотделение (Cui et al. 2017; Holowatz and Kenney 2010). Метаанализ экспериментов с добровольцами показал, что при умеренном охлаждении всего тела у пожилых людей подъем систолического АД (САД) и усиление активности симпатической нервной системы больше, чем у молодых; а при умеренном нагревании у пожилых людей ослаблена тахикардия и гипотензивный ответ диастолического АД (ДАД) (Кузьменко и др. 2019(d)). Ослабленную реакцию сердечного ритма и увеличенный подъем АД наблюдали у пожилых людей и на гипоксию (Paleczny et al. 2014; Richards et al. 2017). Наличие сердечно-сосудистых патологий значительно усиливает негативные последствия температурных колебаний. У пациентов с сердечной недостаточностью, например, наблюдается ослабление сердечно-сосудистой реакции на жару по сравнению со здоровыми людьми того же возраста (Cui et al. 2017). Артериальная гипертензия, в свою очередь, может приводить к более сильному повышению АД под воздействием холода (Greaney et al. 2017). Ухудшение способности коронарных сосудов к расширению повышает риск инфаркта миокарда при колебаниях температуры окружающей среды. Изменения в кровоснабжении головного мозга, вызванные жарой, холодом или гипоксией, могут спровоцировать обмороки и инсульты (Gao et al. 2012).

ВСП является маркером адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы. Известно, что интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синоатриального узла, получающих иннервацию от парасимпатических и симпатических нейронов, расположенных в продолговатом мозге (Hayano and Yuda 2019; Vanderlei et al. 2009). Согласно Европейскому Обществу Кардиологии и Североамериканскому Обществу Электростимуляции и Электрофизиологии (American Heart Association, 1996) для оценки активности симпатической нервной системы используют низкие

частоты (НЧ) спектра ВСР, а для оценки активности парасимпатической нервной системы – высокие частоты (ВЧ) спектра ВСР. Разница в динамике реакций и частотных характеристиках симпатической и парасимпатической систем обусловлена различиями в их сигнальных путях, связанных с адренергическими и холинергическими рецепторами. Парасимпатическая активация проявляется быстро благодаря быстрой нейтрализации ацетилхолина ферментом ацетилэстеразой. Воздействие блуждающего нерва приводит к эффектам путем непосредственного изменения структуры мембранных калиевых каналов под действием ацетилхолина (Hayano and Yuda 2019; Zygmunt and Stanczyk 2010). В отличие от этого, симпатическая активация вызывает более медленные изменения, поскольку ее сигналы активируют каскады фосфорилирования внутри клеток (Hayano and Yuda 2019). Кроме того, НЧ и ВЧ диапазоны были установлены с помощью фармакологической блокады адренергических и холинергических рецепторов (Japundzic et al. 1990). Тем не менее, многочисленные исследования показывают, что с помощью частотного анализа ВСР делать вывод о симпато-вагусном балансе нужно с большой осторожностью из-за неоднозначной природы НЧ компонента. Ряд работ (Кузьменко и др. (2022(с))) доказывает, что НЧ компонент отражает не только симпатические, но парасимпатические влияния. Однако, тонус блуждающего нерва может быть достаточно точно оценен по мощности ВЧ компонента. Согласно концепции Porges S.W. (1995), именно этот показатель отражает способность организма к поддержанию гомеостаза и его потенциальную реактивность на внешние воздействия. Высокий тонус вагуса коррелирует с вегетативной адаптивностью, то есть с умением парасимпатической нервной системы генерировать соответствующие реакции на изменения в окружающей среде путем модуляции сердечного ритма и дыхания.

На ВСР оказывают воздействие многочисленные эндогенные и экзогенные факторы: величина барорецепторного рефлекса, дыхательные модуляции, физическое и эмоциональное состояние, патологические процессы, параметры окружающей среды и другие (Fatisson et al. 2016). Известно, что при старении происходит угнетение как НЧ, так ВЧ компонента спектра ВСР, и сдвиг симпато-вагусного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на работу сердца (Кузьменко и др. 2020). Наличие сердечно-сосудистой патологии еще больше усиливает вегетативный дисбаланс. Низкое значение общей мощности ВСР является предиктором будущих проблем со здоровьем и смертности от всех причин (Japundžić-Žigon et al. 2018). Большое значение для оценки адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы имеют не только базовые величины компонентов спектра ВСР, но также и их изменения на различные стимулы окружающей среды (Панкова 2013), в том числе и метеорологические.

1.1.3. Гормоны коры надпочечников

В отличие от катехоламинов, имеющих достаточно короткий период полураспада, гормоны, секретируемые корой надпочечников, обеспечивают более медленную и длительную реакцию на стресс. Группа мелкоклеточных нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса реагирует на внешние физиологические стимулы, такие как изменение цикла свет/темнота или наличие реального или предполагаемого стресса. В этом случае гипоталамус секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон, который заставляет переднюю долю гипофиза секретировать адренокортикотропный гормон (АКТГ); и это дает сигнал клеткам коры надпочечников производить и секретировать кортикостероиды (Lightman et al. 2020). Среди них минералокортикоиды, такие как альдостерон, которые могут регулировать реабсорбцию воды и натрия в почках; а также глюкокортикоиды, которые способствуют расщеплению белков, анаболизму жиров и синтезу глюкозы. Кортизол является одним из основных глюкокортикоидов, который образуется в коре надпочечников из холестерина и регулирует ряд важных сердечно-сосудистых, метаболических, иммунологических и гомеостатических функций (Lee et al. 2015).

Известно, что уровень глюкокортикоидов имеет выраженный суточный и сезонный профиль. Установлено, что СХЯ через моносинаптические проекции в паравентрикулярное ядро гипоталамуса регулирует уровень кортикотропин-рилизинг гормона. Кроме того, СХЯ имеет полисинаптическую проекцию к надпочечникам (Kinlein and Karatsoreos 2020). Пик глюкокортикоидов у животных в течение года часто совпадает с сезоном размножения (Romero 2002). Циркадный ритм секреции кортизола демонстрирует адаптацию к изменениям фотопериода путем сдвига акрофазы, однако общая концентрация циркулирующего кортизола при этом может не претерпевать значительных изменений (Lemos et al. 2009; Scotti et al. 2015). Тем не менее, у крыс стока Wistar наблюдали снижение уровня кортизола в надпочечниках и плазме после 9-дневной терапии мелатонином (Brazão et al. 2020). Метаанализ показал, что терапия мелатонином в течение 1-4 недель снижает уровень кортикостерона у крыс, но более длительная, наоборот, увеличивает (Кузьменко и др. 2024(с)). Дефицит мелатонина в условиях длинного фотопериода или после пинеалэктомии сопровождался повышением уровня глюкокортикоидов у крыс (Acuña et al. 1984; Ostrowska et al. 2003). У добровольцев было зафиксировано повышение уровня кортизола в акрофазу (утром) при искусственно созданном коротком дне (Wehr et al. 1993). Кроме того, есть наблюдения, что в один и тот же сезон уровень кортизола возрастает при дискомфортной погоде (Ушакина 1977; Milas et al. 2018).

Многочисленные наблюдения за животными показали увеличение уровня глюкокортикоидов на кратковременный стресс (менее 24 часов), вызванный, например, ограничением в пище, понижением или повышением ambientной температуры (de Bruijn and

Romero 2018). Однако в экспериментальном исследовании (Straw and Fregly 1967) в первые недели низкотемпературной экспозиции (6°C) у крыс наблюдали увеличение уровня глюкокортикоидов, который нормализовался приблизительно только на 30 день экспозиции. В другом исследовании ни продолжительное, ни кратковременное, ни периодическое воздействие холода (4°C) не оказывало существенного влияния на уровень глюкокортикоидов (Tsibulnikov et al. 2019). Экспериментальные исследования с участием добровольцев показали, что гипотермия вызывает существенное повышение уровня АКТГ и кортизола, причем реакция сильнее была выражена у женщин, чем у мужчин (Gerra et al. 1992; Pääkkönen and Leppäluoto 2002). Существенное увеличение уровня кортизола наблюдали у участников антарктических экспедиций; однако в этом случае сказывалось влияние не только суровых погодных условий, но и эмоционального напряжения, вызванного длительным проживанием вдали от дома, в изолированном коллективе, когда люди вынуждены решать самостоятельно все возникающие проблемы, так как навигация в Антарктике возможна только летом (Kuzmenko et al. 2026; Nicolas et al. 2016). По данным (Bonner et al. 1976; Lan et al. 2011) жара не вызывала значительного повышения уровня кортизола у здоровых людей. Однако в работах (Brazaitis et al. 2015; Collins and Few 1979) отмечали увеличение уровня кортизола при пассивном нагревании. В исследовании Zhang X. et al. (2023) было показано, что температура воздуха оказывает U-образное влияние на уровень кортизола. При этом влажность воздуха играет роль усиливающего фактора, потенцируя воздействие температуры на концентрацию кортизола. Например, у овец уровень кортизола возрастал во время жары и низкой влажности воздуха, а также при сочетании холода и высокой влажности воздуха (Guerrini and Bertchinger 1982).

Исследования влияния высоты над уровнем моря и связанного с ней изменения атмосферного давления на концентрацию кортизола противоречивы. Так у здоровых молодых мужчин, живущих в районе Мертвого моря (390 м ниже уровня моря), уровень кортизола был ниже, чем у мужчин из Аммана (766 м выше уровня моря) (Khraisha 1990). В другом исследовании, проведенном в регионах с аналогичными климатическими условиями, базовые уровни кортизола и АКТГ существенно не различались у людей, находящихся на высотах 350 м ниже уровня моря и 620 м выше уровня моря; но после физической нагрузки АКТГ сильнее повышался у людей, находящихся ниже уровня моря (Bashir et al. 1996). Подъем на большие высоты мог сопровождаться существенными изменениями уровня кортизола (Estoppey et al. 2019), но высокогорные условия никак нельзя сравнивать с изменениями атмосферного давления при колебаниях погоды.

Есть одиночные исследования, которые показали, что уровень кортизола существенно повышается у людей при геомагнитных возмущениях (Breus et al. 2015).

Эндогенное действие глюкокортикоидов у млекопитающих опосредовано двумя кортикостероидными рецепторами - высокоаффинным MR и низкоаффинный GR. GR и MR являются ядерными рецепторами стероидных гормонов, которые связываются с участками ДНК и инициируют активацию или супрессию транскрипции генов-мишеней. GR широко экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей организма. MR проявляет более ограниченный профиль экспрессии, с особенно высокими уровнями экспрессии в почках и жировой ткани. В центральной нервной системе были обнаружены оба типа рецепторов (Lightman et al. 2020).

Основная функция глюкокортикоидов в стрессовых ситуациях связана с их участием в регуляции метаболизма, обеспечении организма энергией и влиянии на поведенческие аспекты (Romero 2002). У позвоночных, не относящихся к классу млекопитающих, кортикотропин-релизинг-гормон выполняет двойную роль: он не только контролирует высвобождение глюкокортикоидов, но и может стимулировать секрецию ТТГ (De Groef et al. 2006). У млекопитающих, исследования показали неоднозначные результаты относительно способности ТРГ влиять на секрецию АКТГ (Lim and Khoo 2000). Однако есть наблюдения, что у людей повышенный уровень ТТГ коррелирует с более высокой концентрацией кортизола (Walter et al. 2012). Кроме того, на данный момент получены многочисленные подтверждения влияния глюкокортикоидов и стресса на уровень ТТГ, ТГ, активность дейодиназ, концентрацию тироксинсвязывающих глобулинов. Острый стресс ассоциирован с повышением уровня Т3 и снижением Т4, при хроническом стрессе снижается концентрация в крови и Т3, и Т4 (Надольник 2010). Увеличение уровня норадреналина в дискомфортных температурных условиях может подавлять секрецию инсулина и стимулировать высвобождение кортизола. Было показано, что кортизол может активировать липолиз при низком уровне инсулина и липогенез в присутствии повышенного уровня инсулина (Geisler and Renquist 2017; Dumke et al. 2015; Hoffman 2007). Более высокие уровни кортизола связаны с более высокими значениями общего холестерина и липопротеинов (Maduka et al. 2015; Varma et al. 1995). Кроме того, кортизол стимулирует глюконеогенез и играет важную роль в распаде гликогена (Coderre et al. 1991; Oh et al. 2013). Также известна роль кортизола в отложении висцерального жира вследствие гипертрофии адипоцитов (Lee et al. 2014).

Очевидно, что изменение внешних метеорологических факторов вызывает ответ вегетативной нервной системы и колебания уровня глюкокортикоидов, а более устойчивые погодные условия и изменение длины дня могут вызвать изменения активности ТГ. В итоге, при смене сезонов наблюдается динамика биохимических/физиологических и характеристик общего метаболизма (АД, ЧСС, массы тела, гематокрита, показателей липидного профиля, глюкозы). К

настоящему времени в различных регионах Земного шара с различными климатическими условиями проведено много исследований сезонной динамики параметров метаболизма современного человека. Проведение метаанализа результатов этих исследований с учетом региональных климатических особенностей поможет выявить закономерности сезонной динамики биохимических/физиологических показателей у людей, и их ассоциации с цирканнуальными колебаниями метеорологических условий. Это расширит фундаментальные знания о сезонных ритмах. Исследование в эксперименте изменений параметров гемодинамики и маркеров симпато-вагусного баланса в ответ на колебания температуры воздуха, атмосферного давления, геомагнитной активности поможет понять адаптивные реакции организма и механизмы метеочувствительности, являющейся причиной обострения сердечно-сосудистых заболеваний.

1.2. Ассоциация риска сердечно-сосудистых событий с метеорологическими условиями и сезоном

В 2019 г от сердечно-сосудистых заболеваний умерло приблизительно 18.6 млн человек, из них 9.14 млн случаев приходится на смерть по причине ишемической болезни сердца (ИБС) и 6.55 млн случаев на инсульты (Roth et al. 2020). Известно, что сердечно-сосудистые события (ССС) чаще случаются зимой, чем летом (Marti-Soler et al. 2014). Этому способствует увеличение зимой по сравнению с летом активности симпатической нервной системы, артериального давления, вязкости крови, показателей липидного профиля. Однако следует учитывать, что СССР могут иметь разный этиопатогенез. Так, ГИ провоцируют высокие значения АД, а ИИ и ИМ – факторы, усиливающие ишемию (повышение вязкости крови и тромбообразования, ухудшение показателей липидного профиля, колебания АД, гипоксия).

До сих пор не до конца понятна зависимость СССР от различных метеорологических факторов, поскольку результаты клинических наблюдений противоречивы. Так, исследование в Японии показало ассоциацию частоты ИМ с жарой (Akioka et al. 2019). Однако в Москве во время аномально жаркого лета 2010 года (средняя температура в течение июля-августа 33° С, максимальная 37° С) не было зафиксировано увеличения количества ИМ (Козловская и др. 2014). В Тоскане (Италия) и на Севере Франции увеличение госпитализаций по поводу ИМ наблюдали при понижении температуры воздуха (Danet et al. 1999; Morabito et al. 2005). Danet S. et al. (1999) по результатам 10-летних наблюдений отмечали U-образную взаимосвязь между атмосферным давлением и ИМ. Ученые из Техаса обнаружили, что падение атмосферного давления может быть связано с увеличением числа ИМ (Houck et al. 2005). В то же время, другие исследования

показали, что ИМ чаще происходят при высоком атмосферном давлении и высокой влажности воздуха (Didier et al. 2020). По результатам метаанализа Sun Z. et al. (2018) как повышение, так и понижение температуры воздуха связаны с увеличением риска ИМ. Кроме того, некоторые исследования показали, что зависимость ИМ от погодных условий максимально выражена у людей пожилого возраста (Danet et al. 1999; Radišauskas et al. 2014). По результатам мета-анализа Culić V. et al. (2005) метеорологический стресс служит триггером для 3.7 % всех ИМ.

Knezovic M. et al. (2018) в Загребе (Хорватия) не выявили зависимости ИИ от температуры воздуха и атмосферного давления, но наблюдали слабую отрицательную взаимосвязь ИИ с относительной влажностью воздуха. Neidert M.C. et al. (2013) в Цюрихе (Швейцария) не отметили никаких ассоциаций между инцидентами субарахноидального кровоизлияния и колебаниями отдельных метеорологических параметров. В других исследованиях в Глазго (Шотландия) при повышении температуры воздуха увеличивалось количество ИИ, а падение атмосферного давления было ассоциировано с увеличением инцидентов ГИ (Dawson et al. 2008). При понижении температуры воздуха в Тоскане (Италия) наблюдали увеличение госпитализаций по причине первичного кровоизлияния (Morabito et al. 2011). Jimenez-Conde J. et al. (2008) в Барселоне (Испания) отмечали увеличение инцидентов ИИ при падении атмосферного давления и увеличении числа ГИ при подъеме атмосферного давления. В исследованиях на Тайване ИИ и ГИ были ассоциированы с повышением атмосферного давления (Chen et al. 1995; Lee et al. 2008). В работе Cho S.K. et al. (2018) зависимость госпитализаций по поводу ИИ от температуры была разной в разные сезоны. В другом корейском исследовании ГИ не показали зависимости от погоды, а ИИ случались чаще при перепадах температуры воздуха и атмосферного давления (Lim et al. 2017). 10-летнее немецкое исследование взаимосвязи между различными типами инсультов и изменениями погоды показало, что в сухую и жаркую погоду количество случаев ГИ уменьшается, а риск ИИ увеличивается. Кроме того, ГИ и ИИ были ассоциированы с холодной погодой. Влажные воздушные массы были связаны с уменьшением частоты ИИ (Ertl et al. 2019). В других исследованиях было установлено, что ИИ чаще случаются при резких колебаниях относительной влажности и атмосферного давления, как в сторону увеличения, так и в сторону понижения (Rakers et al. 2016; Tarnoki et al. 2017).

Проведенные к настоящему времени метаанализы зависимости ССС от погодных условий также не внесли ясности в этот вопрос. Метаанализ Lian H. et al. (2015) выявил увеличение риска ИИ при повышении температуры воздуха, и увеличение риска ГИ при понижении температуры воздуха. В метаанализе (de Steenhuijsen Piters et al. 2013) установили, что субарахноидальные кровоизлияния чаще происходят зимой, чем летом; и, возможно, резкие колебания атмосферного давления связаны с увеличением их вероятности. Cao Y. et al. (2016) в своем метаанализе не смогли подтвердить взаимосвязь ИИ и ГИ с колебаниями атмосферного давления и влажности

воздуха. По результатам метаанализа Li Y. et al. (2019) как повышение, так и понижение температуры воздуха связаны с увеличением риска ИИ. Во всех ранее проведенных метаанализах авторы оценивали влияние метеорологических факторов на ССС по заключениям из публикаций, включенным в метаанализ. К настоящему времени никто не попытался оценить влияние метеорологических факторов на риск ССС в зависимости от климата региона, который определяет вектор и амплитуду сезонных колебаний метеорологических факторов. Также никто не исследовал в эксперименте влияние сезона на развитие патологий сердечно-сосудистой системы, связанных с ишемией.

Сегодня широко распространена идея влияния геомагнитных бурь на обострение сердечно-сосудистых заболеваний (Palmer et al. 2006), но результаты клинических наблюдений ассоциации риска ССС с геомагнитными возмущениями противоречивы. Исследования, проведенные в США и Швеции не выявили взаимосвязи между магнитными бурями и риском ССС (Lipa et al. 1976; Messner et al. 2002). В противоположность, клиницисты из Индии, Израиля, Литвы обнаружили увеличение госпитализаций по поводу ССС, а также смертности от них при геомагнитных возмущениях (Malin and Srivastava 1979; Stoupel et al. 1995; Vencloviene et al. 2014). Особенно чувствительны к высокой геомагнитной активности оказались пациенты с ИБС (Belenko et al. 2025).

Механизмы воздействия геомагнитных бурь до сих пор точно не установлены, однако в настоящее время предложено несколько гипотез влияния геомагнитных возмущений на организм: гипотеза биологически эффективных экстремально низких частот электромагнитных полей, гипотеза изменения нормального гомеостаза ионов в организме, гипотеза воздействия магнитных полей через свободные радикалы и др. (Птицина и др. 1998; Сороко 2019; Palmer et al. 2006). Сегодня большинство ученых связывают магнитозависимость биосистем с наличием в них радикалов, ион-радикалов, парамагнитных частиц с неспаренными электронами (Бучаченко 2014).

Сильные магнитные бури вызывают колебания геомагнитного поля до 300 нТл в средних широтах. Это составляет незначительную долю (менее 1%) от общего магнитного поля Земли, которое варьируется от 34 000 нТл у экватора до 65 000 нТл у полюсов. Поскольку магнитное поле Земли усиливается к полюсам, то и амплитуда его изменений во время бурь также растет с широтой. В приполярных регионах эти колебания могут достигать 1000 нТл (Птицина и др. 1998), однако такие мощные бури случаются редко, и обычно изменения не превышают 200 нТл. Медики оценивают высокую геомагнитную активность, как неблагоприятный фактор для населения, проживающего вблизи полярного круга. Тем не менее, достаточно сложно выявить ассоциации ССС с геомагнитными возмущениями, по причине того, что помимо

гелиофизических факторов изменяются и метеорологические факторы, которые также могут оказывать влияние на риск ССС.

Изменения в магнитном поле Земли тесно связаны с 11-летними циклами солнечной активности. Начальные и конечные фазы данного цикла характеризуются снижением интенсивности геомагнитных возмущений, в то время как середина цикла ассоциируется с максимальной частотой магнитных бурь (Обридко и др. 2013). Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что в годы с повышенной геомагнитной активностью следует ожидать увеличения числа госпитализации пациентов с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению годами с низкой геомагнитной активностью. Предполагается, что этот эффект будет усиливаться по мере удаления от экватора, то есть с увеличением географической широты. До настоящего времени никто не исследовал этот вопрос с помощью данных European health for all database (<http://data.euro.who.int/hfadb/> Nichols et al., 2012), в которой отражена статистика по ежегодной госпитализации по различным патологиям, в том числе и по ССС, во всех европейских странах. Полная статистика по ежедневной геомагнитной активности представлена на сайте Space weather prediction center (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/). Кроме того, нельзя полностью исключить и ассоциаций риска ССС с сезонным максимумом геомагнитной активности, обычно приходящимися на даты близкие к равноденствиям.

Несмотря на то, что территория РФ находится в разных климатических зонах (от субарктической до субтропической) с разнообразными климатическими условиями, до настоящего времени никто не исследовал сезонную динамику ССС на всей территории РФ с использованием медико-статистических данных. Имеются лишь работы, охватывающие отдельный регион или медицинское учреждение. Данные этих работ очень противоречивы, и по ним сложно установить общие закономерности метеозависимости. Одни авторы наблюдали увеличение ССС в холодный сезон (Feigin et al. 1998; Козловская и др. 2014; Рыбак и др. 2007), другие – в жару (Смирнова и др. 2016) или не отмечали существенной разницы между сезонами (Евзельман и др. 2019; Округин и др. 2019). До сих пор практически никто не исследовал взаимосвязь между сезонной динамикой ССС и цирканнуальными изменениями геомагнитной активности.

Исследования сезонной динамики ССС и их ассоциаций с метеорологическими и гелиофизическими факторами, а также с метеозависимыми изменениями в функционировании организма, очень важны для профилактики ССС. Комплексные исследования сезонной динамики ССС (связанных и несвязанных с ишемией кровеносных сосудов) с использованием метаанализа публикаций, данных Европейского и Национального Российского Регистров, экспериментальных исследований на животных в моделях ишемий позволят выявить общие закономерности цирканнуальных изменений риска ССС и механизмы метеозависимости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Исследование сезонной динамики параметров метаболизма у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ публикаций

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary. Основной поиск проходил в 2019-2026 гг. на английском и русском языках и не был ограничен годами публикаций. Стратегия поиска была основана на комбинации ключевых слов, связанных с сезонными изменениями погодных условий (климат, сезон, зима, весна, лето, осень, температура, атмосферное давление, относительная влажность), с ключевыми словами, связанными с биохимическими и физиологическими параметрами (мелатонин, тиреотропный гормон гипофиза, тиреоидные гормоны, трийодтиронин, тироксин, кортизол, норадреналин, адреналин, катехоламины, липиды, углеводы, триглицериды, холестерин, липопротеины, глюкоза, инсулин, гормоны, креатинин, мочевины, альбумин, протеины, белок, масса тела, вес, индекс массы тела, артериальное давление, сердечный ритм, гематокрит, гемоглобин, эритроциты). Был применен фильтр «исследования на людях». В рамках вторичного поиска были изучены списки литературы включенных исследований.

Отбирались только исследования, проведенные на здоровых людях, не находящихся на какой-либо терапии. Были исключены работы с участием беременных женщин и детей. Не использовались исследования с участием сезонных рабочих/вахтовиков, полярников, туристов и других случаев временного нахождения людей в климатических условиях, отличных от региона их постоянного проживания. Не включались исследования с участием профессиональных спортсменов, поскольку сезон тренировок и соревнований мог оказать существенное влияние на параметры метаболизма. Были исключены исследования на людях, работающих в ночную смену или на производстве с повышенной вредностью. Также были исключены исследования, проведенные в горном климате. Были исключены очень крупные кросс-секционные исследования (с участием более 100 000 человек). Кроме того, сезоны должны были быть выделены корректно (зима, весна, лето, осень), публикации в которых сравнивался теплый и холодный сезон в метаанализ не включались.

Для метаанализа сезонной динамики биохимических параметров и показателей красной крови были отобраны панельные и кросс-секционные исследования. Для метаанализа сезонной динамики массы тела и параметров гемодинамики были использованы только панельные

исследования. Дизайн работы устанавливался из описания методики. При оценке качества публикаций учитывались этические и методологические стандарты проведения исследований биологических ритмов (Portaluppi et al. 2010): добровольное согласие, дизайн исследования, указание региона исследования и метеоусловий, продолжительность наблюдений, точное выделение сезонов, оценка здоровья участников исследований, гендерный и возрастной состав, объем выборки, методика исследования параметров, статистическая обработка и способ отображения данных.

Были отобраны только публикации, в которых исследовалась сезонная динамика уровней биохимических показателей в крови, но не в слюне или моче. Обязательно учитывалось время забора крови. Для тиреоидных гормонов, кортизола, показателей липидного профиля и глюкозы важным условием было взятие проб крови натощак. Уровни мелатонина и кортизола были исследованы для акрофазы (мелатонин – ночь, кортизол – утро) и мезора (среднее значение за сутки). Метод отображения статистических данных в работах должен был быть таким, который позволял бы нам провести статистический анализ. Помимо абсолютных значений параметров, отображенных в тексте или таблицах, были использованы данные, представленные в виде графиков, если они четко демонстрировали среднее значение/медиану и стандартное отклонение/стандартную ошибку среднего/интерквартильный размах.

Данные были извлечены независимо двумя исследователями, и после сопоставления и проверки, включая соответствие норме здоровых людей, они были использованы для метаанализа. После извлечения из публикаций данных по исследуемым показателям результаты были переведены в одинаковые единицы измерения с помощью online калькуляторов (<http://unitslab.com/ru> и <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/>). Были использованы следующие единицы измерения: мелатонин и катехоламины - пг/мл; кортизол – мкг/дл; ТЗ - нмоль/л; свободный ТЗ (СТЗ) – пмоль/л; Т4 – мкг/дл; свободный Т4 (СТ4) – нг/дл; ТТГ – мМЕ/л. Триглицериды, ОХ, ЛНП, ЛВП, глюкоза, креатинин – мг/дл; инсулин - мМЕ/л; гематокрит – проценты; общий белок, альбумин, гемоглобин – г/дл; количество эритроцитов - млн в 1 мм³. Массу тела отображали в кг, содержание жира - в процентах от общей массы тела, индекс массы тела (ИМТ) - в кг/м², систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) - в мм рт. ст., ЧСС – в уд/мин. Если данные были представлены отдельно для гендерных/возрастных групп, то рассчитывалось среднее арифметическое.

В отдельных случаях (при наличии в публикации одних показателей липидного профиля, но отсутствии других) было использовано уравнение Фридевальда (Friedewald et al. 1972) для расчета недостающих данных в мг/дл:
$$\text{ЛНП} = \text{ОХ} - (\text{T} / 5) - \text{ЛВП} \quad (1) .$$

При наличии достаточного количества исследований мы проводили метаанализ зависимости сезонной динамики параметров от пола и возраста. Для данного анализа отбирались

только те работы, в которых одновременно исследовались разные возрастные/гендерные группы и данные представлены отдельно для каждой из групп. В этом случае была учтена стандартизация по климатическим условиям в регионе исследования.

Кроме того, при наличии достаточного количества публикаций была проанализирована зависимость сезонной динамики (зима против лета, были взяты сезоны с максимально стабильными и контрастными погодными условиями) биохимических/физиологических параметров от особенностей климата региона: от географической широты и амплитуды сезонных колебаний метеорологических параметров (температуры, атмосферного давления, относительной влажности, ρO_2 в воздухе). Если в статье были представлены метеорологические данные, то мы использовали их. В противном случае, используя архивные данные с сайтов <https://www.gismeteo.ru/>, <https://www.wunderground.com/>, <https://rp5.ru>, сами проводили расчет средних значений температуры воздуха, атмосферного давления на уровне местности, относительной влажности воздуха и парциальной плотности кислорода в воздухе. Также была рассчитана вариабельность атмосферного давления, как стандартное отклонение среднемесячной величины атмосферного давления. Парциальная плотность кислорода в воздухе (ρO_2 в г/м³) рассчитывалась по формуле Менделеева-Клапейрона (Гинзбург и др. 2014):

$$\rho O_2 = \frac{10^3 \cdot 0,232(P-e)}{RT} \quad (2)$$

0.232 – массовая доля кислорода в воздухе, P – атмосферное давление в Па, e – парциальное давление водяного пара в Па, R – удельная газовая постоянная сухого воздуха 287 Дж/(кг·К), T – температура воздуха в Кельвинах.

Парциальное давление водяного пара рассчитывалось по формуле:

$$e = \frac{\varphi P_v}{100} \quad (3)$$

φ – относительная влажность воздуха в %, P_v - давление насыщенного водяного пара при данной среднемесячной температуре воздуха в Па .

В зависимости от географического положения и цирканнуальной амплитуды изменения (зима против лета) метеорологического фактора в регионе публикации при проведении метаанализа данные делились на две субгруппы: высокие и низкие географические широты, с максимальной и минимальной амплитудой изменения метеофактора (для температуры воздуха, атмосферного давления и ρO_2), относительная влажность выше зимой и относительная влажность выше летом.

Статистическая обработка данных

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистических программ Review Manager 5.3 (Cochrane Library), MedCalc, GraphPad Prism. Оценка графика-воронки на симметричность, а также тесты Эггера и Бегга ($P < 0.05$ свидетельствовала о предвзятости)

использовались для проверки предвзятости при отборе публикаций. Для анализа был использован Inverse Variance тест (Mean Difference). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями Borenstein M. et al. (2009). Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал – 95%. Различия считались статистически значимыми при $P < 0.05$. Данные по параметрам в тексте представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, результаты метаанализа представлены в forest-диаграммах и в таблицах в виде средней разницы и доверительного интервала. В forest-диаграммах: Mean - среднее значение, SD – стандартное отклонение, Total – количество людей в группе, Weight – средневзвешанный вклад исследования, Mean Difference – средняя амплитуда различий между группами.

Для оценки взаимосвязи между сезонными изменениями параметров и метеофакторами была использована корреляция Спирмена. Для оценки влияния нескольких метеофакторов, возраста (средний возраст выборки), пола (% мужчин в выборке), способа регистрации параметров была использована множественная линейная регрессия, результаты представлены в виде доверительного интервала. Ассоциации считались статистически значимыми при $P < 0.05$.

Статистическая обработка данных по метеорологическим параметрам проводилась согласно «Наставлению по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования» Всемирной Метеорологической организации (2012). Результаты представлены в виде средних значений. Расчет метеорологических параметров проводили за период исследования, указанный в публикации или за 10 лет, если в архиве не было данных за этот период или период исследований был неизвестен.

2.2. Исследование сезонной динамики артериального давления и сердечного ритма у нормотензивных крыс в стандартных лабораторных условиях

Исследования были проведены в Национальном Медицинском Исследовательском Центре имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, географические координаты $59^{\circ} 56'$ с.ш., $30^{\circ} 18'$ в.д., 15 м над уровнем моря. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом НМИЦ им В.А. Алмазова и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010). Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2018).

Эксперименты были поставлены на 125 конвенциональной крысе-самце стока Wistar 3-мес возраста и массой 250-300 г. Все крысы, задействованные в данном исследовании, принадлежали к одной популяции животных, выведенных из одного племенного ядра вивария НМИЦ им. В.А.

Алмазова. Крысы содержались в стандартных лабораторных условиях при свободном доступе к пище и воде, при искусственном освещении (8:45 – 20:45 – день, 20:45 – 8:45 – ночь). Температура воздуха в комнате содержания животных была около 20° С.

Сезонные изменения АД, МСИ и компонентов спектра ВСР были исследованы в следующих группах животных: осенней - сентябрь (22 крысы) и октябрь (14 крыс), зимней - январь (32 крысы), весенней – март (18 крыс) и апрель (20 крыс), летней – июль (19 крыс).

Исследование сезонной динамики атмосферного давления и геомагнитной активности

Для исследования сезонных изменений атмосферного давления были использованы данные, представленные на сайте <https://www.gismeteo.ru/diary/>.

Обработка данных по атмосферному давлению проводилась согласно «Наставлению по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования» Всемирной Метеорологической организации. Для г. Санкт-Петербург за 20-летний период (с 1997 г. по 2016 г.) для каждого года ежемесячно (с января по декабрь) рассчитывались среднемесячная величина атмосферного давления (в гПа), а также ее стандартное отклонение (в гПа). Затем проводился анализ годовой динамики среднемесячных величин атмосферного давления, а также – анализ годовой динамики среднемесячной вариабельности атмосферного давления за период с 1997 г. по 2016 г. и за период проведения исследования (2010-2012 г.г.).

Для исследования сезонных флуктуаций геомагнитного поля с сайта Space weather prediction center (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/) были взяты значения планетарного Ap индекса (А-индекс –суточный индекс геомагнитной активности, полученной как среднее число из восьми трехчасовых значений, измеряется в единицах напряженности магнитного поля нТл и характеризует вариабельность магнитного поля Земли). За период 1997-2016 г.г. и за период 2010-2012 г.г. были рассчитаны среднемесячная величина и среднемесячный максимум Ap индекса с анализом годовой динамики.

Измерение САД, МСИ и анализ спектра ВСР

Измерение параметров гемодинамики проводилось в одно и тоже время (10:00 - 15:00) у бодрствующих интактных животных, зафиксированных в рестрейнере (крысы предварительно приучались к фиксации в рестрейнере), с использованием компьютерной программы Chart на системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments, Австралия), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса - 100 Гц, FFT - 1024. Данная система позволяет регистрировать САД и межсистольный интервал (МСИ). При измерении параметров производилось 5-6 тестирований, затем вычислялось среднее арифметическое значение.

Одновременно с регистрацией параметров гемодинамики с помощью программы Chart (ADInstruments) был проведен спектральный анализ ВСР. Для анализа брались короткие участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Североамериканским Обществом Электростимуляции и Электрофизиологии (American Heart Association, 1996), осуществлялся расчет в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотного компонента спектра (НЧ: 0.15 – 0.8 Гц), используемой как маркер активности симпатической нервной системы у крыс, и высокочастотного компонента спектра (ВЧ: 0.8 – 2.5 Гц), характеризующей парасимпатическую активность у крыс. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Исследование влияния атмосферного давления и геомагнитной активности на САД, МСИ и компоненты ВСР

Для определения эксклюзивного воздействия каждого метеорологического фактора был использован корреляционный анализ. Исследование взаимосвязи между среднесуточной величиной атмосферного давления, САД, МСИ и компонентами спектра ВСР проводились при спокойном геомагнитном поле ($A_p \leq 12$ нТл), а исследования взаимосвязи между A_p индексом геомагнитной активности и исследуемыми параметрами - в дни с уровнем атмосферного давления близким к нормальному (1013 гПа).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных были использованы программы Statistica 6.0 и Excel 2010. Нормальность распределения выборок устанавливалась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения две независимые группы сравнивались с помощью t-теста Стьюдента для независимых выборок, две зависимые – с помощью t-теста Стьюдента для зависимых выборок, результаты представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение». При распределении отличном от нормального две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, две зависимые – с помощью T-критерия Вилкоксона; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). При сравнении более двух групп мы использовали дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считались различия данных при $P < 0.05$. Взаимосвязь между метеорологическими факторами и исследуемыми параметрами устанавливалась при помощи расчета коэффициента корреляции Пирсона или ранговой корреляции (в зависимости от нормальности распределения и количества сравниваемых пар). Если зависимость была нелинейной, то она разделялась на участки с линейной зависимостью, которые затем анализировались отдельно. Корреляция считалась значимой при $P < 0.05$.

2.3. Исследование влияния колебаний температуры воздуха и атмосферного давления на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс разных возрастных групп

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010). Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2022(b)).

Эксперименты были поставлены на конвенциональных крысах-самцах стока Wistar разного возраста. Крысы содержались в лабораторных условиях при свободном доступе к пище и воде.

Было исследовано изменение САД, МСИ и компонентов ВСР (НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ) при старении нормотензивных крыс. Проводилась регистрация исследуемых параметров в возрасте 3, 6, 10, 15, 22 месяца. Каждая возрастная группа включала 21 - 18 животных.

Изучалось изменение исследуемых показателей при кратковременном (30 минут) воздействии низких температур, а также при колебаниях атмосферного давления.

Для исследования влияния кратковременного воздействия низких температур на функционирование сердечно-сосудистой системы крыса пересаживалась из общей большой клетки в отдельную маленькую клетку и помещалась на 30 минут в холодильную камеру при температуре 0° С (опытная подгруппа) и в аналогичную неработающую камеру при комнатной температуре (контрольная подгруппа). После 30 минутной экспозиции проводилась регистрация САД и МСИ. Регистрация параметров и в контрольной, и в опытной подгруппах осуществлялись при комнатной температуре. Контрольная и опытная подгруппа включали по 9 животных. Эксперименты были поставлены на 3-, 15- и 22-месячных крысах.

Для исследования влияния колебаний атмосферного давления на функционирование сердечно-сосудистой системы 10- и 22-месячным крысам в один тот же сезон (осенью) проводилась регистрация параметров гемодинамики при спокойном геомагнитном поле в дни с нормальным атмосферным давлением (1006-1013 гПа), с высоким атмосферным давлением (1026-1029 гПа) и с низким атмосферным давлением (986-990 гПа). Метеорологические данные были взяты с сайта <https://www.gismeteo.ru>. Подгруппы включали 9-12 животных.

Регистрация САД и МСИ осуществлялась в одно и тоже время (10:00 - 16:00) у бодрствующих животных, зафиксированных в рестрейнере как описано в 2.2. С помощью программы Chart (ADInstruments) проводился спектральный анализ ВСР. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010, как описано в 2.2.

2.4. Исследование влияния геомагнитных возмущений на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

2.4.1. Эксперимент № 1

Эксперименты были поставлены на 39 лабораторных крысах-самцах стока Wistar массой 200-300г. Крысы содержались в стандартных лабораторных условиях при свободном доступе к пище и воде. Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2017(а)).

Для исследования влияния возмущения геомагнитного поля при магнитной бури на состояние сердечно-сосудистой системы нормотензивных животных, были использованы результаты измерений параметров гемодинамики во время длительного геомагнитного возмущения 26.09.2011-29.09.2011 (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН, сайт www.tesis.lebedev.ru, архив). Контрольная группа включила 10 крыс, у которых регистрация параметров осуществлялась при спокойном геомагнитном поле (22.09.2011-23.09.2011). В опытных группах были проанализированы: 8 животных – 27.09.2011 (в первые сутки геомагнитного возмущения), 8 животных – 28.09.2011 (во вторые сутки геомагнитного возмущения), 13 животных – 29.09.2011, когда магнитное возмущение пошло на спад и флуктуации геомагнитного поля не превышали $K_p = 4$ (планетарный К-индекс – представляет отклонение магнитного поля Земли от нормы в течение 3-часового интервала). Для того чтобы исключить влияния привыкания к стрессу при хвостовом методе регистрации параметров гемодинамики, группы включали разных животных.

Неинвазивная регистрация САД, МСИ и компонентов спектра ВСР осуществлялась как описано в 2.2. между 9:00 и 16:00 по Московскому времени в г. Санкт-Петербург. В месте проведения экспериментов величина индукции магнитного поля Земли составляла в среднем 48000 нТл, замер был произведен отечественным трехкомпонентным магнитометром НВ0302.1А (100-100000 нТл, ООО «Магнитные приборы», Санкт-Петербург). Влияние техногенных магнитных возмущений в процессе проведения экспериментов (электросварка, работа электрических машин и механизмов) отсутствовало.

Уровень атмосферного давления в период эксперимента был достаточно стабильным и составлял около 1006 гПа (данные получены с сайта <https://www.gismeteo.ru>).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010, как описано в 2.2.

2.4.2. Эксперимент № 2

Исследования проводились в июне-июле 2012 г. в виварии НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург. Эксперименты были поставлены на 16 конвенциональной крысе-самце стока Wistar 3-мес возраста, массой 250-300 г. Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2019(b)).

Для экспериментов были изготовлены 2 камеры (экранирующая и имитационная) в виде цилиндров диаметром 60 см и длиной 140 см, закрытые с одного торца и открытые с другого так, чтобы в глубину камеры легко помещались по две клетки с крысами (рис.1). Поверхность экранирующей камеры была покрыта несколькими слоями аморфного магнитомягкого материала АМАГ-172 (Co–Ni–Fe–Cr–Mn–Si–B, разработан ЦНИИ КМ «Прометей») (Скулкина и др. 2019), что обеспечивало 40-кратное уменьшение величины индукции магнитного поля Земли внутри камеры (с 48000 нТл до 1200 нТл), а также эффективное экранирование от различных переменных магнитных полей. Замеры величины индукции магнитного поля Земли снаружи и внутри камеры проводились отечественным трехкомпонентным магнитометром НВ0302.1А (100-100000 нТл). Имитационная камера была изготовлена из картона и покрыта полиэтиленом. Все камеры были расположены так, чтобы возможные источники магнитного загрязнения (электротранспорт, трансформаторы, машины и механизмы и т.д.) находились на достаточном удалении. В имитационную и экранирующую камеру помещали по 8 крыс в каждую (по 4 крысы в клетке). Обе камеры находились в одинаковых стандартных лабораторных условиях, крысы имели свободный доступ к пище и воде. В период с 28.06.2012 по 17.07.2012 крысы постоянно находились в камерах.

Неинвазивная регистрация САД, МСИ и компонентов спектра ВСР проходила (как описано в 2.2.) в группах в одни и те же дни, в одно и тоже время (10:00 – 15:00). Во время регистрации исследуемых параметров условия эксперимента сохранялись: крысы помещались либо в малую экранирующую камеру, либо в малую имитационную камеру (рис. 1).

С сайта Space weather prediction center (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/) были взяты значения планетарных Кр и Ар индексов за период проведения эксперимента. Исследовалась корреляция Кр и Ар индексов с САД, МСИ и компонентами спектра ВСР в естественных геомагнитных условиях и в условиях экранирования. Также было проведено сравнение исследуемых параметров в дни со спокойным геомагнитным полем (28.06.2012 и 29.06.2012 гг.) и возмущенном геомагнитным полем (09.07.2012). Выбирались наиболее близкие

даты с учетом максимальной разницы по Ар индексу и минимальной разницы по величине атмосферного давления <https://www.gismeteo.ru/diary/>.

Для исследования влияния величины среднесуточного атмосферного давления на исследуемые параметры были взяты данные об атмосферном давлении в дни регистрации параметров с сайта <https://www.gismeteo.ru/diary/>. В естественных геомагнитных условиях и в условиях экранирования геомагнитного поля была исследована корреляция среднесуточной величины атмосферного давления с САД, МСИ и компонентами спектра ВСР.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010, как описано в 2.2.



Рис. 1. Камеры, в которых содержались крысы в период эксперимента.

2.5. Исследование развитие реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у нормотензивных крыс в разные сезоны

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2017(b)). Эксперименты были поставлены на 77 конвенциональных лабораторных крысах-самцах стока Wistar 3-мес возраста,

массой 250-300 г. Все животные принадлежали одной популяции вивария НМИЦ им. В.А. Алмазова. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде при искусственном освещении (8:45 – 20:45 – день, 20:45 – 8:45 – ночь). Температура воздуха в комнате содержания животных была около 20°C. Исследование сезонной динамики метеорологических факторов осуществлялось, как описано в 2.1 и 2.2.

Опыты были поставлены на модели реноваскулярной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим» в период с 2010 г. по 2012 г. Было выделено три экспериментальные группы в зависимости от времени постановки зажима на почечную артерию: осенняя (32 крысы, клипированные в начале октября), зимняя (20 крыс, клипированные в середине января), весенняя (25 крыс, клипированные в конце марта - начале апреля). С учетом уровня САД после клипирования почечной артерии, внутри каждой группы животные делились на две подгруппы – крысы с реноваскулярной гипертензией и крысы с нормальным уровнем САД (САД через 8 недель после клипирования почечной артерии существенно не отличалось от исходного значения). Разные сезонные подгруппы сравнивались между собой по величине САД, МСИ и компонентов спектра ВСР. Исследовались исходные параметры и параметры в течение 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию. Регистрация САД, МСИ и компонентов спектра ВСР осуществлялась, как описано в разделе (2.2).

Моделирование реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Операция по клипированию левой почечной артерии (установка зажима калибром 0.30 мм) была проведена по стандартной методике (Zimmerman et al. 1987). Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1-1.5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим. Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Зажим вызывал гемодинамически значимый стеноз почечной артерии без атрофии ишемизированной почки.

После клипирования почечной артерии контроль за развитием гипертензии осуществлялся 1 раз в неделю в течение 8 недель – проводилась регистрация САД, МСИ и анализ спектра ВСР.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных и метеорологических параметров проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010, как описано в 2.1 и 2.2. Оценивалась вероятность развития реноваскулярной гипертензии в разные сезоны (в % к общему количеству

клипированных крыс за сезон), а также проводилось сравнение в разные сезоны исследуемых параметров отдельно у клипированных крыс с развившейся гипертензией и у клипированных крыс без гипертензии.

2.6. Исследование сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в регионах с разными типами климата: метаанализ публикаций

При проведении метаанализа мы руководствовались рекомендациями по метаанализу PRISMA и рекомендациями по метаанализу исследований в области эпидемиологии (MOOSE) (Stroup et al. 2000). Поиск публикаций проводился двумя исследователями, которые независимо извлекали данные, сравнивали их на предмет соответствия и объединяли в окончательный набор данных.

Стратегия поиска публикаций была основана на комбинации ключевых слов, связанных с сезонными изменениями погодных условий (климат, сезон, зима, весна, лето, осень, температура, атмосферное давление, относительная влажность), с ключевыми словами, связанными с сердечно-сосудистым событием (инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, внутричерепное кровоизлияние, инфаркт миокарда, ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, миокардиальная ишемия), а также с ключевыми словами, связанными с фиксацией события (госпитализация, случай, риск, инцидент, событие). Основной поиск исследований осуществлялся в 2020-2022 гг. в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary. Из-за несовершенства методов диагностики были исключены исследования, опубликованные ранее 1980 г. для инсультов и ранее 1940 г. для ИМ. В рамках вторичного поиска были изучены списки литературы включенных исследований.

Были отобраны публикации, посвященные изучению сезонной динамике событий/госпитализаций ГИ, ИИ, ИМ, но не смертей от них, поскольку на смертность влияет больше сторонних факторов, в том числе связанных с организацией здравоохранения (например доступность медицинской помощи в сезон отпусков). В работах, отобранных для метаанализа, должны были быть представлены данные за 4 сезона (зима, весна, лето, осень). Метод отображения статистических данных в работах должен был быть таким, который позволял бы нам провести статистический анализ. Данные по ГИ и ИИ должны были быть представлены отдельно. Данные по инсультам с невыясненной этиологией в метаанализ не включались. Сезонная динамика разрыва или расслоения аорты не исследовалась. Если группа авторов опубликовала несколько статей на одну и ту же тему, была выбрана публикация, в которой были представлены данные за максимальный период наблюдения. Регионы с горным климатом в

метаанализ не включались. При оценке качества публикаций учитывались: соблюдение стандартов ВОЗ при постановке диагноза, указание региона исследований и метеоусловий, точное выделение сезонов, продолжительность наблюдений, гендерный и возрастной состав, объем данных, статистическая обработка и способ отображения данных.

При проведении метаанализа из публикаций извлекались или рассчитывались данные по количеству ГИ, ИИ, ИМ за каждый сезон и общее количество, выраженные в абсолютной величине. Данные по подтипам внутри ГИ и ИИ объединялись. Для исследования зависимости сезонной динамики риска ССС от пола и возраста отбирались только те публикации, в которых данные были представлены отдельно для гендерных/возрастных групп. В этом случае была учтена стандартизация по климатическим условиям в регионе исследования.

Если в работе была точно указана локализация региона исследования, то публикация включалась в метаанализ, в котором оценивалась зависимость риска ССС от особенностей климата региона. Если в статье были представлены метеорологические данные, то мы использовали их. В противном случае, используя архивные данные, сами производили расчет метеорологических параметров, как описано выше (2.1). В зависимости от географического положения и циркулярной амплитуды изменения (зима против лета) метеорологического фактора в регионе публикации при проведении метаанализа данные делились на две субгруппы, как в 2.1.

Статистическая обработка данных

Метаанализ результатов исследований проводился с помощью статистических программ Review Manager 5.3 (Cochrane Library), MedCalc, GraphPad Prism. Оценка графика-воронки на симметричность, а также тесты Эггера и Бегга использовались для проверки предвзятости при отборе публикаций. Для анализа был использован Mantel Haenszel тест (Odds Ratio). Гетерогенность, включенных в метаанализ исследований, устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями Borenstein M. et al. (2009). Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал – 95%. Различия считались статистически значимыми при $P < 0.05$. Результаты представлены в таблицах и forest-диаграммах в виде отношения шансов и доверительного интервала. В forest-диаграммах Events – количество событий за сезон, Total – общее количество событий, Weight – средневзвешанный вклад исследования, Odds Ratio – отношение шансов.

Для оценки взаимосвязи между сезонными изменениями риска ССС и метеофакторами была использована корреляция Спирмена. Для оценки влияния нескольких метеофакторов была использована множественная линейная регрессия, результаты представлены в виде доверительного интервала. Ассоциации считались статистически значимыми при $P < 0.05$. Также

по данным из отобранных публикаций была рассчитана (в %) сезонная динамика ГИ, ИИ и ИМ. Значимость различий устанавливалась с помощью парного теста Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $P < 0.05$. Результаты представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

2.7. Исследование ассоциации риска сердечно-сосудистых событий с частотой геомагнитных возмущений в зависимости от географической широты

Методика исследования была опубликована (Плисс и др. 2017). Для исследования взаимосвязи между динамикой геомагнитной активности в период 1998-2009 г.г. и динамикой госпитализаций по поводу ССС в странах Северной, Центральной и Южной Европы были использованы статистические данные European health for all database (<http://data.euro.who.int/hfadb/>, также представлены в European Cardiovascular Disease Statistics 2012 (Nichols M. et al., 2012)). Для анализа были отобраны страны, расположенные на территории Еврозоны – по 5 стран с точной локализацией в Северной Европе (Исландия, Норвегия, Финляндия, Швеция, Эстония), Центральной Европе (Бельгия, Германия, Нидерланды, Словакия, Чехия) и Южной Европе (Болгария, Греция, Италия, Испания, Португалия). При отборе стран учитывалась их местоположение, а также полнота представления данных по госпитализациям по годам. Не отбирались маленькие государства с преимущественной локализацией в горных районах, а также страны с военными конфликтами в период исследования.

Были взяты данные по госпитализациям (в пересчете на 100000 человек) по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной патологии (ЦВП) и по общей сердечно-сосудистой патологии. Рассчитывалось среднее количество (медиана) госпитализаций за каждый год (в период 1998-2009 г.г.) по поводу исследуемых патологий для Северной, Центральной и Южной Европы. В этом исследовании был использован показатель «госпитализация», а не показатель «смертность», поскольку по данным European Cardiovascular Disease Statistics 2012 (Nichols et al. 2012) смертность от ССС в большинстве европейских стран имеет тренд к снижению от года к году, вероятно, связанный с развитием медицины. Это осложняет изучение влияния других факторов на показатель смертности.

Для оценки геомагнитной (солнечной) активности были взяты с сайта Space weather prediction center (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/) значения суточных индексов геомагнитной активности (А-индекс). Для каждого года исследуемого периода рассчитывалось количество дней с $A \geq 20$ нТл, с $A = 20-49$ нТл, с $A = 50-99$ нТл и с $A \geq 100$ нТл. Расчеты

проводились для планетарной геомагнитной активности, а также для локальной геомагнитной активности средних и высоких географических широт. Для исследования взаимосвязи между динамикой геомагнитной (солнечной) активности и динамикой госпитализаций по поводу ССС в странах Северной, Центральной и Южной Европы мы использовали планетарную геомагнитную активность, выраженную в количестве дней за год с $A_p \geq 20$ нТл.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010. При сравнении количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной солнечной активностью был использован тест Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Различия считались значимыми при $P < 0.05$. Взаимосвязь между количеством дней с геомагнитными возмущениями за год и количеством госпитализаций по исследуемым патологиям устанавливалась при помощи критерия ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась значимой при $P < 0.05$.

2.8. Исследование сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

Методика исследования была опубликована (Кузьменко и др. 2024(b)). В этом исследовании были использованы данные за период с января 2016 г. по декабрь 2019 г., представленные в «Мониторинге снижения смертности от ишемической болезни сердца» и «Мониторинге снижения смертности от cerebrovasкулярных болезней» ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (далее Регистр). В Регистре представлены ежемесячные данные по госпитализациям в субъектах РФ (область, край, республика, автономный округ) и в Федеральных Округах (ФО). С помощью данных Регистра мы оценили общее количество госпитализаций на 100000 человек (данные о численности населения взяты из архива Федеральной службы государственной статистики <https://www.rosstat.gov.ru>) по поводу ГИ, ИИ, ИМ, ОКС (острый коронарный синдром) в ФО РФ, а также сезонную динамику ССС и ее ассоциации с метеорологическими факторами. Перед включением в статистический анализ сезонной динамики ССС данные проверялись на корректность ввода в Регистр. Данные не включались в статистический анализ, если возникали сомнения в равномерности их ввода в течение года, на что указывали существенное (в разы) увеличение или уменьшение количества госпитализаций в отдельные месяцы.

Из Регистра были извлечены данные (в абсолютных значениях) по госпитализациям зимой, весной, летом и осенью по поводу ГИ, ИИ, ИМ, ОКС для каждого субъекта РФ. Вероятность ССС в каждый сезон/месяц была оценена в процентах к общему количеству случаев за все сезоны (100 %). Расчет был произведен для каждого субъекта РФ отдельно, а затем были рассчитаны средние значения для каждого ФО и всей РФ.

Обработка метеорологических данных осуществлялась как описано в 2.1. Были использовали архивы метеорологических данных с сайта <https://rp5.ru>. За период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. для каждого субъекта (для центрального города субъекта, за исключением Красноярского края, для которого, из-за большой протяженности с севера на юг, мы рассчитали метеофакторы для Красноярска и Норильска) и ФО РФ были рассчитаны средние значения зимней и летней температуры воздуха, величины и вариабельности атмосферного давления, относительной влажности воздуха и pO_2 в воздухе.

Архивные данные геомагнитной активности за 2016-2019 г.г. были взяты с сайта (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/) Space weather prediction center. Для каждого месяца рассчитывалось количество дней с высокой геомагнитной активностью, когда суточный индекс геомагнитной активности А был больше 20 нТл, а также среднемесячное значение А индекса (в нТл). Расчеты проводились для планетарной геомагнитной активности, а также для локальной геомагнитной активности в области высоких географических широт. Ассоциация сезонной динамики геомагнитной активности с риском ССС была оценена для всех регионов РФ и для приполярных регионов отдельно. К приполярным регионам были отнесены: области Архангельская и Мурманская; республики Карелия, Коми и Якутия (Саха); автономные округа Ненецкий, Чукотский, Ямало-Ненецкий. Красноярский край из-за большой протяженности с севера на юг не был включен в статистику.

При обработке данных не были учтены сезонные эпидемии ОРВИ, но мы не включили в статистический анализ период пандемии COVID-19.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ GraphPad Prism и Excel. При сравнении количества госпитализаций в разные сезоны мы использовали парный t-тест. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия считались значимыми при $P < 0.05$. Взаимосвязь между метеорологическими факторами и количеством госпитализаций устанавливалась при помощи расчета коэффициента корреляции Пирсона или ранговой корреляции (в зависимости от нормальности распределения и количества сравниваемых пар). Для оценки влияния нескольких факторов была использована множественная линейная регрессия. Взаимосвязь считалась значимой при $P < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты исследования сезонной динамики параметров метаболизма у здоровых людей в регионах с разными типами климата

3.1.1. Общее

По теме сезонной динамики параметров метаболизма у людей в базах научной литературы было найдено 23668 публикаций (из них 3466 обзора): 12880 в PubMed, 10764 в Scopus, 24 - другие источники. Для метаанализа было отобрано 118 публикаций (97 панельных и 29 кросс-секционных исследований), проведенных в 82 регионах Северного и 4 регионах Южного полушария, в климатических зонах от субарктической до тропической (рис.2, табл. 1). Наиболее широко представлены регионы Европы (32 региона, от 67° с.ш. до 37° с.ш.) и Азии (33 региона, от 62° с.ш. до 18° с.ш.) (табл. 2). Публикации (Gullo D. et al., 2017; Koono N., 1980) включают одновременно панельное и кросс-секционное исследования. В публикации Ikeda M. et al. (1986) представлены исследования в шести городах, в работе Сухановой И.В. и др. (2014) - в двух городах (табл. 1).

Отобранные для метаанализа публикации были работами среднего и высокого качества (табл. 3). Некоторые исследования, посвященные сезонной динамике биохимических/физиологических показателей не были включены в метаанализ по причинам, указанным в разделе Диссертации 2.1. На рисунке 2 представлено количество найденных публикаций, количество исключенных работ с указанием причины исключения, количество работ, включенных в статистические анализы.

В таблице 2 представлена сезонная динамика основных метеорологических параметров в исследуемых регионах. Как видно, сезонной динамике подвержены температура воздуха, величина и вариабельность атмосферного давления, относительная влажность воздуха, а также pO_2 в воздухе. Температура воздуха ниже зимой и выше летом, а pO_2 больше зимой и меньше летом. Сезонная динамика температуры воздуха и pO_2 воздуха имеют одинаковый цирканнуальный тренд во всех городах, но особенности климата региона будут определять амплитуду их межсезонных изменений. Так, например, для климата Бердигестяха, Новосибирска, Хабаровска характерна амплитуда колебаний температуры воздуха между зимой и летом более 30°C; а в городах Англии, Нидерландов, Бельгии, Испании, Калифорнии, Новой Зеландии, Австралии, Индии, Израиля она не превышает 15°C. Амплитуда увеличения pO_2 зимой по сравнению с летом составляет более 30 г/м³ в Нарьян-Маре, Сыктывкаре, Бердигестяхе,

Новосибирске, Магадане, Хабаровске, Пекине, Сеуле, в некоторых городах Японии; а в городах Англии, Нидерландов, Бельгии, Испании, Калифорнии, Новой Зеландии, Австралии, Чили (Сантьяго), тропических регионах Азии она не превышает 18 г/м^3 (табл. 2).

Атмосферное давление обычно более высокое и переменное зимой по сравнению с летом, однако характер сезонной динамики атмосферного давления зависит от особенностей климата региона. Так, для регионов умеренной зоны Европы и Северной Америки, для северных регионов Японии, для Новой Зеландии характерна четко выраженная сезонная динамика изменчивости атмосферного давления, но не его среднемесячной величины (рис. 3). Для климата большинства регионов Ближнего Востока и Азии характерна четкая выраженная сезонная динамика среднемесячной величины атмосферного давления (с амплитудой $8\text{-}20 \text{ гПа}$), но не его изменчивости. В Сибири (Бердигестях, Новосибирск) четко выражена сезонная динамика как величины, так и изменчивости атмосферного давления (табл. 2, рис. 3). На экваторе сезонная динамика атмосферного давления не выражена.

Относительная влажность воздуха также изменяется от зимы к лету. В Европе, на Ближнем Востоке, в Австралии относительная влажность воздуха выше зимой, чем летом, а в Восточной Азии ее годовой тренд обычно будет обратным (исключения – некоторые регионы Индии и Сибири). В исследованных в рамках данной работы регионах Северной Америки изменения относительной влажности воздуха зимой по сравнению с летом были не выражены (табл. 2).

Проведенный метаанализ показал, что у здоровых людей уровни циркулирующих ТТГ, ТЗ, ОХ, ЛНП, глюкозы, количество эритроцитов, гемоглобин и АД были выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым. ИМТ, гематокрит, ЛВП, уровень норадреналина были выше зимой, чем летом. ЧСС была больше осенью по сравнению с весной. Уровень кортизола был выше зимой по сравнению с весной. Уровень СТ4 был ниже зимой и весной, чем летом и осенью, с максимальными значениями осенью. При этом не было установлено выраженной или однонаправленной сезонной динамики для уровня мелатонина, адреналина, Т4, СТЗ, триглицеридов, инсулина, креатинина и альбумина. У людей не было значимого увеличения мелатонина зимой по сравнению с летом, а была только тенденция.

Сезонная динамика ТТГ была выражена у женщин, но не у мужчин. Сезонная динамика гемоглобина была выражена у мужчин и не выражена у женщин. Однако различия между субгруппами мужчины и женщины были незначимы. Сезонная динамика остальных исследованных параметров не зависела от пола. Возраст у здоровых людей также не оказывал влияния на сезонную динамику исследованных биохимических и физиологических показателей. Полный статистический отчет представлен далее (3.1.2 – 3.1.10).

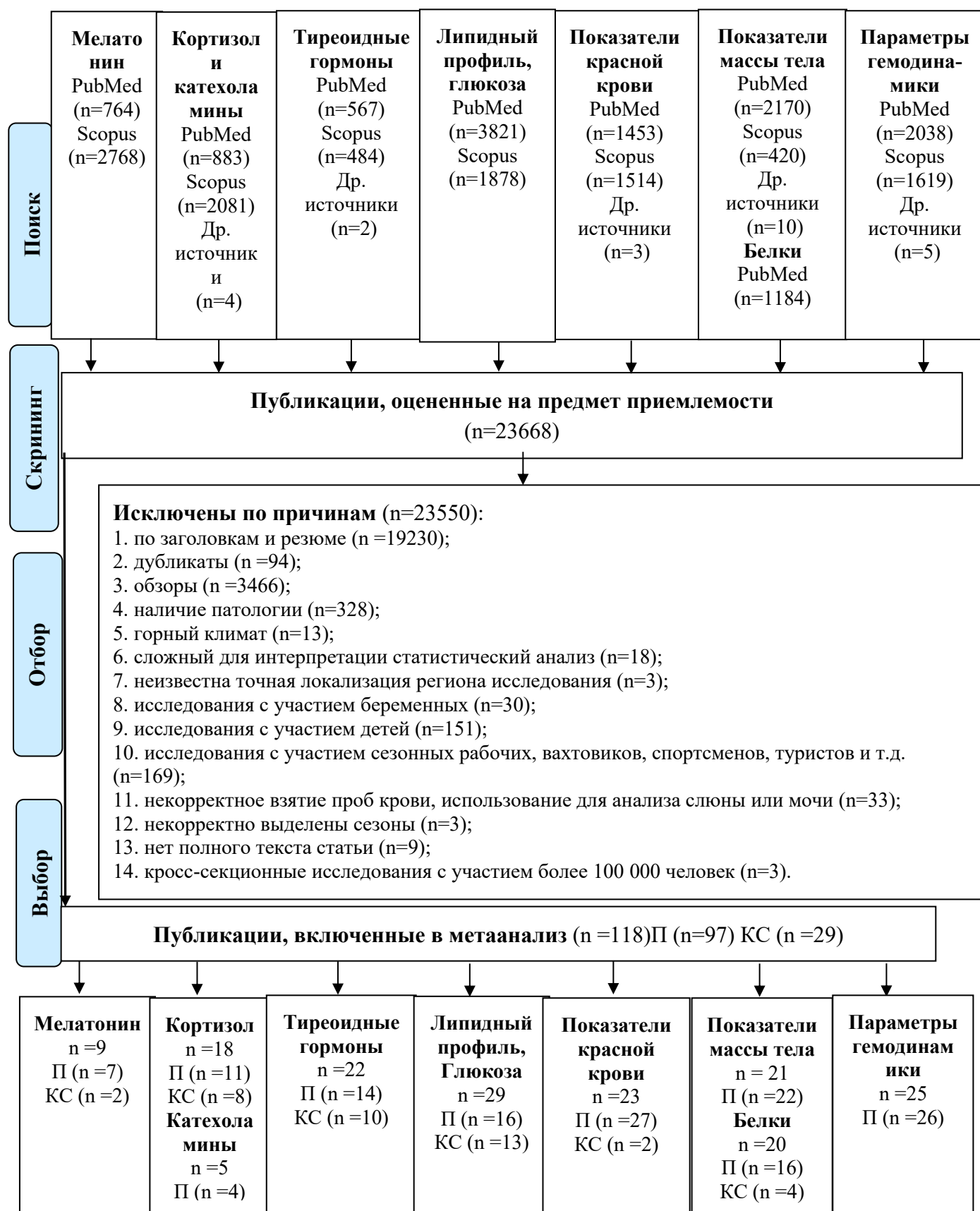


Рис. 2. Отбор исследований для метаанализа сезонной динамики биохимических / физиологических показателей (<http://prisma-statement.org/>). П – панельные исследования, КС – кросс-секционные исследования, n – количество исследований / публикаций.

Табл 1. Публикации, включенные в метаанализ сезонной динамики метаболизма

Публикации	Период исследования (годы)	Дизайн	Биохимические и физиологические параметры	Время сбора проб/регистрации	Био-матер.	Натощак	Ср. Возраст (лет)	Пол, % мужчин	Сезоны	Место исследования
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Abdulla K., 1988	1971-1986	П	О: САД, ДАД	вечер	-	-	42	35	2	Мосул, Ирак
Anthanont P., 2017	1995-2012	КС	А, НА, Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г, И	утро	Пл	+	41	54	2	Рочестер, Миннесота, США
Arendt J., 1979	1977-1978	П	М	8 - 24	В	-	-	55	4	Базель, Швейцария
Arjumand S., 2016	2014-2015	П	ТТГ	-	С	+	46*	27**	2	Эр-Рияд, Саудовская Аравия
Barchetta I., 2015	2009-2010	КС	ТТГ	утро	С	+	41.5	42	4	Рим, Италия
Behall К.М., 1984	-	П	Т3, Т4, СТ4	утро	С	+	36.5	45**	4	Вашингтон, США
Boiko E.R., 1994 (Бойко Е.Р.)	-	КС	Т, ОХ	утро	С	+	33	100	4	Нарьян-Мар, Россия
Bonnema S.J., 1996	-	П	Кр, Ал	утро	С	+	35	36	2	Эсбьерг, Дания
Broadbent S., 2011	-	П	Гт, Гб, КЭ	утро	В	+	30	100	4	Мельбурн, Австралия
Calton E.K., 2017	2015-2016	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г, И	-	В	+	45	50	2	Перт, Австралия
Carnevale V., 2001	-	П	Кр	утро	С	+	38	35.5 **	2	Сан-Джованни-Ротондо, Италия
Chęcinska-Maciejewska Z., 2019	2017-2018	П	Гт, Гб, КЭ	утро	В	+	46	-	3	Познань, Польша
Cheng J., 2016	2015	П	О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	44	48	2	Шанхай, Китай
Chiriboga D.E., 2009	1994-1998	П	ИМТ О: САД, ДАД, ЧСС	-	-	-	48	52**	4	Вустер, Массачусетс
Clemes S., 2011	2005-2006	П	ИМТ, МТ, Ж	-	-	-	39	42	2	Графства Корнуолл и Лестершир, Великобритания
Cizza G., 2005	-	П	ИМТ, МТ	-	-	-	42	29	2	Бетесда, Мэриленд, США
Del Ponte A., 1984	-	П	К	сутки	Пл	-	26	100	4	Кьети, Италия
Doyle J.T., 1965	1961-1962	П	ОХ	утро	С	+	54	100	4	Олбани, Нью-Йорк, США

<i>Продолжение табл. 1</i>										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fuller J.H., 1974	1971-1972	КС	Т, ОХ	утро	Пл	+	41.5	48	4	Лондон, Великобритания
Fuse S., 2020	2016-2017	П	ИМТ, МТ, Ж О: САД, ДАД, ЧСС	-	-	-	41	50**	2	Токио, Япония
Goodwin J., 2001	3 года	П	ИМТ, МТ, Ж Ам: САД, ДАД	сутки	-	-	24 и 74 *	100	2	Эксетер, Великобритания
Goswami N., 2020	-	П	Гт, Гб, КЭ	утро	В	-	25	54	2	Грац, Австрия
Goyal A., 2019	-	П	Ам: САД, ДАД	сутки	-	-	40	78.6	4	Лудхьяна, Индия
Grishin O.V., 2017 (Гришин О.В.)	-	П	О: САД, ДАД, ЧСС	9-15	-	-	43	44	2	Новосибирск, Россия
Gullo D., 2017 (1)	2004-2014	П	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	С	+	49	17	2	Катания, Италия
Gullo D., 2017 (2)	2004-2014	КС	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	С	+	49	17	2	Катания, Италия
Hadlow N.C., 2014	2000-2012	КС	К	утро	С	+	45.9	35	4	Перт, Австралия
Haggarty P., 1994	-	П	МТ, Ж	-	-	-	38	100	2	Абердин, Великобритания
Hassi J., 2001	-	П	ТЗ, СТЗ, Т4, СТ4, ТТГ, МТ	утро	С	+	33	100	4	Колари, Финляндия
Hata T., 1982	1979-1980	П	А, НА, Кр, Гт О: САД, ДАД, ЧСС	-	В	-	41	100	2	Осака, Япония
Hattori T., 2015	2010-2011	П	Кр, К, А, НА, ЛВП, ЛНП, Г, ИМТ, МТ, Ж, О: САД, ДАД, ЧСС	утро	Пл	+	37.6	100	2	Сендай, Япония
Hayashi T., 2008	2004-2005	П	Ам: САД, ЧСС	сутки	-	-	67	44	4	Токио, Япония
Hoffman A., 1967	-	КС	ОХ	утро	Пл	+	48	100	2	Вашингтон, Колумбия, США
Holdaway I.M., 1991	-	П	М	сутки	С	-	37	0	2	Окленд, Новая Зеландия
Holdaway I.M., 1997	-	П	М, К	сутки	С	-	37	0	2	Окленд, Новая Зеландия.
Nonna K., 1992	1987-1988	П	М	сутки	Пл	-	24	100	4	Саппоро, Япония
Hu M., 2008		П	Гт, Гб, КЭ, МТ, Ж	утро	В	+	32.5	100	2	Йювяскюля, Финляндия
Huffman S.L., 1985	1976	КС	Гт	-	-	-	45	0	4	Матлаб, Бангладеш
Ikeda M., 1986 (1)	1978-1979	П	Гб	-	В	-	19	0	4	Саппоро, Япония

Продолжение табл. 1											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Ikeda M., 1986 (2)	1977-1978	П	Гб	-	В	-	20	49**	4	Сеул, Южная Корея	
Ikeda M., 1986 (3)	1977-1978	П	Гб	-	В	-	23	48**	4	Сендай, Япония	
Ikeda M., 1986 (4)	1977-1978	П	Гб	-	В	-	22	0	4	Оцу, Япония	
Ikeda M., 1986 (5)	1977-1978	П	Гб	-	К	-	40	100	2	Мумбаи, Индия	
Ikeda M., 1986 (6)	1977-1978	П	Гб	-	В	-	24	44**	4	Ивакуни, Япония	
Illnerová H., 1985	-	П	М	17 - 9	Пл	-	38.5	100	2	Прага, Чехия	
Inoue Y., 1995	-	П	Ам: САД, ДАД, ЧСС	-	-	-	42*	100	4	Кобе, Япония	
Jang Y.Y., 2008	2003-2004	КС	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	С	+	41.5	57**	4	Кёнсан, Южная Корея	
Jarrett R.J., 1984	1975-1978	КС	Г	утро	К	+	58	84**	4	Лондон, Великобритания	
Kamezaki F., 2010 (a)	2008	П	Т, ЛНП, ЛВП, Гт, Гб	утро	С	+	43	90	2	Нагоя, Япония	
Kamezaki F., 2010 (b)	2008	П	Г О: САД, ДАД	утро	С	+	43	100	2	Нагоя, Япония	
Kanikowska D., 2013	2010-2011	П	ИМТ Ам: САД, ДАД, ЧСС	сутки	-	-	24	100	2	Нагакуте, Япония	
Kato K. 2023	2012-2013	КС	Кр	утро	С	+	52	58.1	4	Ниигата, Япония	
Каурпила А., 1987	-	П	М	сутки	С	-	32	0	2	Оулу, Финляндия	
Kim T.H., 2013	-	КС	ТТГ	утро	С	+	54	58.6	4	Сеул, Южная Корея	
Kimura T., 2010	1996-1997	П	Д: САД, ДАД	утро	-	-	79	46.7	4	Такамацу, Япония	
Kochan T.I., 2009 (Кочан Т.И.)	-	КС	Т, ОХ, Г, Ал	утро	Пл	+	39*	-	4	Сыктывкар, Россия	
Коноо N., 1980 (1)	1978-1979	П	К, ОХ, ТЗ, Т4, ТТГ, Гт, МГ	утро	С	+	42	100	2	Саппоро, Япония	
Коноо N., 1980 (2)	1978-1979	КС	К, ОХ, ТЗ, Т4, ТТГ, Гт, МГ	утро	С	+	42	100	2	Саппоро, Япония.	
Koroteeva T., 2010 (Коротеева Т.)	-	КС	К, ТЗ, Т4, ТТГ, И	утро	С	+	25	0	4	Минеральные Воды, Россия	
Kreindl C., 2014	2005-2006	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г, Гб	утро	В	+	40	47**	4	Сантьяго, Чили	
Kristal-Boneh E., 1993	1985-1987	КС	ОХ	утро	С	+	42	71**	4	Тель-Авив, Израиль	

<i>Продолжение табл. 1</i>										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Kristal-Boneh E., 1997	-	П	Г _т , Г _б , КЭ	утро	В	+	45.5	100	2	Тель-Авив, Израиль
Kristal-Boneh E., 1999	1995-1996	П	Кр, Ал, ОБ	утро	В	+	43.7	100	2	Тель-Авив, Израиль, 32° с. ш.
Kristal-Boneh E., 2000	-	П	ИМТ О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	45	100	2	Тель-Авив, Израиль
Kruse H.J., 2002	-	П	А, НА	утро	Пл	-	39	-	4	Ганновер, Германия
Kuroshima A., 1979	-	П	Г, Г _т	утро	Пл	+	31	62**	4	Асахикава, Япония
Leonard W.R., 2014	2009-2011	П	СТЗ, СТ4, ТТГ, ИМТ, МТ, Ж О: ЧСС	утро	Пл	+	49.5*	37**	2	Бердигестях, Саха, Россия
Levy S.B., 2016	2009-2011	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г	утро	С	+	50	38**	2	Бердигестях, Саха, Россия
Lucas J.A., 2005	1997-2000	КС	Г, Ал	утро	-	+	74	0	4	Окленд, Новая Зеландия
Lundberg K., 2007	-	П	К	утро	Пл	+	23	47**	2	Линчепинг, Швеция.
Luzzio A.J., 1966	-	П	Ал, ОБ	-	В	-	-	50	2	Сиорапалу, Гренландия
Maes M., 1995	-	П	Г _т , Г _б , КЭ	утро	В	+	37.7	50	4	Антверпен, Бельгия
Maes M., 1997	1991-1992	П	К, ТЗ, СТ4, ТТГ	утро	Пл	+	39	50**	4	Антверпен, Бельгия
Mahwi T.O., 2019	-	П	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	С	+	34	24.3	2	Сулеймания, Ирак
Martinez-Nicolas A., 2015	2011-2013	П	ИМТ Ам: САД, ДАД, ЧСС	сутки	-	-	25	0	2	Базель, Швейцария
Marya R.K., 1985	-	П	Кр	утро	С	+	21	100	2	Рохтак, Индия
Mitsui T., 2010	2008-2009	П	ИМТ, МТ	-	-	-	44	100	2	Хасиками, Япония
Morega A.L., 2007	-	П	М	12 - 2	С	-	35.6	100	2	Санта-Крус-де-Тенерифе, Испания
Mosyagin I.G., 2011 (Мосягин И.)	-	П	О: САД, ДАД, ЧСС	-	-	-	19	100	4	Архангельск, Россия
Murciano Revert J., 2000	1999	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г, Г _т , КЭ ИМТ,	утро	Пл	+	63	39	2	Валенсия, Испания
Nagata H., 1976	-	П	К, ТЗ, Т4, ТТГ	утро	Пл	+	32	100	2	Нагано, Япония
Nicolau G.Y., 1984	-	П	К	сутки	Пл	+	75	44**	4	Бухарест, Румыния

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ockene I.S., 2004	1994-1998	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Гб	утро	С	+	49	51**	4	Вустер, Массачусетс, США
O'Connell S.E., 2014	2009-2010	П	ИМТ, МТ, Ж	-	-	-	42	28**	4	Ньюкасл, Великобритания
Osredkar J., 2024	2020	П	Ал	-	-	-	36	16	2	Любляна, Словения
Otto C., 1996	1994	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Гт	утро	Пл	+	37.9	21	2	Мюнхен, Германия
Räikkönen T., 2008	-	КС	М	сутки	С	-	23	100	2	Оулу, Финляндия
Rasquali R., 1984	1979-1980	П	Т3, СТ3, Т4, СТ4, ТТГ, МТ	утро	С	+	36	58	4	Болонья, Италия
Perry H.M., 1999	-	П	Кр	-	С	-	56.5	100	2	Сент-Луис, Миссури, США
Pham D.D., 2020	2009-2017	КС	К, Т3, Т4, ТТГ, Г	утро	Пл	+	45	44**	4	Сеул, Южная Корея
Plasqui G., 2003	-	П	Т4, СТ4, ТТГ, МТ, Ж	утро	С	+	25	40*	4	Маастрихт, Нидерланды
Pogonyusheva I.A., 2022 (Погонышева И.А.)	2021	П	МТ, О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	20	0	2	Нижневартовск, Россия
Radke K.J., 2010	-	П	А, НА, О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	40	79	4	Буффало, Нью-Йорк, США
Rapuri P.B., 2005	-	П	Ал	утро	С	+	71.2	0	4	Омаха, Небраска, США
Rastogi G.K., 1976	-	П	Т3, Т4, ТТГ	утро	С	+	31	100	4	Чандигарх, Индия
Sasaki J., 1983	1979-1980	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП	утро	С	+	39	100	4	Фукуока, Япония
Shahar D.R., 1999	-	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП	утро	С	+	43	100	2	Тель-Авив, Израиль
Shapiro Y., 1981	-	П	Ал, Гт, Гб	-	В	-	22.5	100	2	Напик, Массачусетс, США
Singh K., 2016	-	П	ОБ, Ал, Гт, Гб, КЭ О: САД, ДАД, ЧСС	утро	В	-	18.5	100	2	Рохтак, Харьяна, Индия
Sinha P., 2010	2004-2005	П	ИМТ О: САД, ДАД	утро	-	-	28	0	2	Нью-Дели, Индия
Smals A.G., 1977	1974-1975	П	Т3, Т4	утро	С	+	34.5	100	4	Неймеген, Нидерланды

<i>Продолжение табл. 1</i>										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Solonin I.G., 2014 (Солонин Ю.Г.)	-	П	ИМТ, Т, ОХ, ЛВП, ЛВП, Г О: САД, ДАД, ЧСС	утро	Пл	+	32	100	4	Сыктывкар, Россия
Suarez L., 1982	1972-1974	КС	Г	утро	Пл	+	50*	56**	4	Сан-Диего, Калифорния
Sukhanova I.V., 2014 (1) (Суханова И.В.)	2007-2011	П	ИМТ, МТ, О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	37	100	4	Сыктывкар, Россия
Sukhanova I.V., 2014 (2) (Суханова И.В.)	2007-2011	П	ИМТ, МТ, О: САД, ДАД, ЧСС	утро	-	-	38	100	4	Магадан, Россия
Sung K.C., 2006	2002-2003	КС	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г	утро	В	+	47	65	4	Сеул, Южная Корея
Tkachev A.V., 1987 (Ткачев А.В.)	-	КС	К, ТЗ, Т4	утро	С	+	33	36**	2	Нарьян-Мар, Россия
Touitou Y., 1983	-	П	К	сутки	Пл	+	52*	68**	4	Париж, Франция
Touitou Y., 1984	-	П	М	сутки	Пл	-	52*	68	4	Париж, Франция
Touitou Y., 1986	-	П	ОБ, Гт, Гб, КЭ	утро	В	+	51*	68**	4	Париж, Франция
Touitou Y., 1989	-	П	Кр	утро	В	+	51*	68**	4	Париж, Франция
Tsuchihashi T., 1995	-	П	Ам: САД, ДАД, ЧСС	сутки	-	-	24	0	4	Фукуока, Япония
Uchakina R.V., 1977 (Ушакина Р.)	-	КС	К	утро	В	+	24	-	4	Хабаровск, Россия
van Cauter E.W., 1981	-	П	К	сутки	Пл	+	23.5	100	2	Брюссель, Бельгия
van den Burg P.J., 1997	-	П	Гт, Гб, МТ, Ж, ИМТ	утро	В	-	25	100	3	Утрехт, Нидерланды
Visaitova H.A., 2017 (Висайтова Н.)	2014-2015	П	Гб, КЭ	-	-	-	18	50**	4	Грозный, Россия
Walker B.R., 1997	-	КС	К, Г, И	утро	Пл	+	28.5	100	4	Эдинбург, Шотландия
Wang D., 2019	2013-2016	КС	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	В	+	>65	50	4	Пекин, Китай
Watanabe G.I., 1958	1952-1955	П	Гт	утро	В	-	29	53**	4	Ниигата, Япония
Wehr T.A., 1995	-	КС	К, М	сутки	Пл	+	32	100	2	Вашингтон, США
Woitge H.W., 1998	1991-1993	КС	Кр	утро	С	-	65	58**	2	Гейдельберг, Германия
Wood A.D., 2012	2009-2010	П	Т, ОХ, ЛНП, ЛВП, Г, И	утро	С	+	64	0	4	Абердин, Великобритания
Yamada S., 2022	2020-2021	КС	СТЗ, СТ4, ТТГ	утро	С	+	53	56	4	Такасаки, Япония

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Yoshimura H., 1958	-	П	ОБ, Гт	утро	В	+	33	100	2	Киото, Япония
Zhang J., 2025	2021	П	Г, Кр, МТ, ИМТ	утро	В	+	20	54 **	4	Баодин, Китай
Zyabisheva V.N., 2023 (Зябишева В.Н.)	2018	П	К, ТТГ, Т3, Т4, СТ3, СТ4	утро	С	+	34.5	100	4	Архангельск, Россия

П – панельные исследования, КС – кросс-секционные исследования, М – мелатонин, К – кортизол, А – адреналин, НА – норадреналин, Т3 – общий трийодтиронин, СТ3 – свободный трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, СТ4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза, Т – триглицериды, ОХ – общий холестерин, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, Г – глюкоза, Кр – креатинин, Ал – альбумин, ОБ – общий белок, И – инсулин, Гт – гематокрит, Гб – гемоглобин, КЭ – количество эритроцитов, МТ – масса тела, Ж – процентное содержание жира, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, Ам- амбулаторное измерение АД и ЧСС, О – офисное измерение АД и ЧСС, Д – домашнее измерение АД и ЧСС, В – венозная кровь, К – капиллярная кровь, Пл – плазма, С – сыворотка, * - отдельно исследовались люди разного возраста, ** - отдельно исследовались мужчины и женщины, (-) – нет информации.

Табл. 2. Климатические характеристики регионов, в которых была исследована сезонная динамика метаболизма

Регион (географические координаты, высота над уровнем моря)	Температура воздуха °С		Атмосферное давление гПа		Вариабельность атмосферного давления гПа		Относительная влажность %		ρO ₂ г/м ³	
	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Европа										
1										
Сиорапалук, Гренландия, 77.5°с.ш. 70.4°з.д., 14 м н/м	-17.1	4.8	996	1001	12.2	6.6	68	57	314	290
Нарьян-Мар, Россия, 67.4°с.ш., 53°в.д., 6.5 м н/м	-16.0	11.0	1004	1006	11.9	6.5	95	75	315	284
Колари, Финляндия, 67°с.ш., 25°в.д., 155 м н/м	-10.6	15.9	983	989	12.8	6.9	83	66	302	273
Архангельск, Россия, 64.3°с.ш., 40.3°в.д., 4 м н/м	-9.5	16.1	1006	1008	11.8	6.1	85	75	308	278
Йювяскюля, Финляндия, 62.1°с.ш., 25.4°в.д., 90 м н/м	-6.8	16.1	987	990	11.8	6.3	95	73	299	273
Сыктывкар, Россия, 61.4°с.ш. 50.5°в.д., 172 м н/м	-13.0	18.0	1000	993	12.9	5.9	83	72	328	273
Линчепинг, Швеция, 58.2°с.ш., 15.3°в.д., 45 м н/м	-0.5	15.7	995	997	11.3	6.3	87	70	294	276
Абердин, Великобритания, 57°с.ш., 2° з.д., 13 м н/м	2.9	14.7	999	1002	14.0	6.5	88	85	291	278
Эдинбург, Шотландия, 55.6°с.ш., 3.1° з.д., 47 м н/м	5.2	12.3	1000	1003	14.0	6.4	83	78	289	281
Эсбьерг, Дания, 55.3°с.ш. 8.3°в.д., 17 м н/м	1.3	16.0	1007	1007	14.9	6.5	88	76	295	278
Ньюкасл, Великобритания, 54.6°с.ш. 1.4°з.д., 30 м н/м	2	14.7	989	993	11.5	6.0	85	77	289	276
Графства Корнуолл и Лестершир, Великобритания, 53°с.ш.	4.0	16.5	1004	1003	11.4	6.5	89	81	291	276
Утрехт, Нидерланды, 52 с.ш., 5° в.д., 5 м н/м	4.0	16.0	1012	1010	10.5	5.7	91	78	296	278
Неймеген, Нидерланды, 51.5°с.ш., 5.5°в.д., 29 м н/м	4.0	16.0	1012	1010	10.5	5.7	91	78	296	278
Лондон, Великобритания, 51.3°с.ш. 00° з.д., 22 м н/м	5.1	17.0	1010	1010	11.8	5.9	83	70	292	278
Антверпен, Бельгия, 51.2°с.ш., 4.5°в.д., 10 м н/м	5.3	19.3	1013	1011	11.0	5.6	81	71	292	276
Брюссель, Бельгия, 50.5°с.ш., 4.2°в.д., 13 м н/м	5.3	19.3	1013	1011	11.0	5.6	81	71	292	276
Маастрихт, Нидерланды, 50.5°с.ш., 5.4°в.д., 49 м н/м	11.0	21.0	999	999	10.9	5.7	84	73	289	273
Экстер, Великобритания, 50.4°с.ш. 3.3°з.д., 7 м н/м	5.6	14.9	1013	1012	11.9	6.7	85	75	292	281
Гейдельберг, Германия, 49.2°с.ш., 8.4°в.д., 114 м н/м	1.9	18.3	1001	1001	10.4	4.4	89	69	293	274
Париж, Франция, 48.5°с.ш., 2.2°в.д., 33 м н/м	5.3	19.7	1005	1003	8.8	4.9	83	70	290	272
Мюнхен, Германия, 48°с.ш., 11.3°в.д., 519 м н/м	-1.0	17.1	953	952	9.0	3.9	88	80	282	261
Грац, Австрия, 47°с.ш., 15.2°в.д., 353 м н/м	0.8	19.3	973	971	8.2	3.7	75	67	286	266
Базель, Швейцария, 47.3°с.ш. 07.4°в.д., 317 м н/м	3.2	22.3	979	977	7.6	4.4	83	73	285	262
Любляна, Словения, 46°с.ш., 14.3°в.д., 295 м н/м	1.7	19.3	969	968	9.6	4.1	85	79	283	263
Болонья, Италия, 44.3°с.ш., 11.2°в.д., 54 м н/м	3.0	23.0	1011	1006	8.5	3.8	82	66	295	270
Бухарест, Румыния, 44.2° с.ш., 26°в.д., 75 м н/м	-0.4	21.7	1005	999	8.9	4.4	88	67	297	269
Минеральные Воды, Россия, 44°с.ш., 43°в.д., 570 м у/м	-2.1	21.4	978	971	6.8	3.6	84	67	291	262
Грозный, Россия, 43.2°с.ш. 45.4°в.д., 130 м н/м	-2.0	22.7	990	982	7.6	3.7	82	62	294	264

Продолжение табл. 2

1										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Рим, Италия, 41.5°с.ш., 12.3°в.д., 37 м н/м	8.6	23.7	1005	1009	8.1	3.3	79	63	286	269
Сан-Джованни-Ротондо, Италия, 41.4°с.ш. 15.4°в.д., 565 м н/м	6.3	21.2	971	969	7.0	3.3	82	69	279	256
Валенсия, Испания, 39.3°с.ш., 00.2° в.д., 15 м н/м	12.8	25.8	1011	1012	7.9	3.4	61	67	283	268
Катания, Италия, 37.3°с.ш., 15.5°в.д., 7 м н/м	10.4	26.2	1010	1008	6.8	2.7	69	60	284	266
Ближний Восток										
Мосул, Ирак, 36.2° с.ш. 43°в.д., 223 м н/м	8.1	34.1	974	958	4.4	2.5	82	24	277	249
Сулеймания, Ирак, 35.3°с.ш., 45.3°в.д., 800 м н/м	7.3	34.0	929	924	3.9	2.2	67	26	266	240
Тель-Авив, Израиль, 32°с.ш. 34.5°в.д., 5 м н/м	16.7	29.0	1011	1002	4.2	1.6	73	68	278	261
Эр-Рияд, Саудовская Аравия, 24.4°с.ш. 46.4°в.д., 612 м н/м	15.7	35.7	946	933	3.3	1.9	35	11	263	243
Азия										
Бердигестях, Саха, Россия, 62°с.ш., 126.4°в.д., 212 м н/м	-33.6	19.5	993	976	9.7	4.1	68	61	335	266
Нижевартовск, Россия, 60.5°с.ш., 76.3°в.д., 45 м н/м	-19.4	13.4	1008	1005	7.4	3.9	83	59	321	281
Магадан, Россия, 59.3°с.ш. 150.5°в.д., 70 м н/м	-14.5	11.9	993	992	9.4	4.8	64	82	310	278
Новосибирск, Россия, 55°с.ш., 82.5°в.д. 150 м н/м	-16.0	24.0	1010	999	9.3	5.6	80	68	317	266
Хабаровск, Россия, 48.3°с.ш., 135°в.д., 72 м н/м	-17.5	19.8	1007	995	6.2	5.3	73	79	318	270
Асахигава, Япония, 43.5°с.ш., 142° в.д., 121 м н/м	-5.7	21.4	995	992	7.3	4.1	70	77	300	267
Саппоро, Япония, 43°с.ш., 141.2° в.д., 17 м н/м	-3.6	22.9	1007	1003	7.6	4.5	70	77	301	268
Хасиками, Япония, 40.3с.ш., 141.4° в.д., 46 м н/м	0	22.6	1012	1006	7.6	4.4	73	87	298	268
Пекин, Китай, 39.5°с.ш., 116.2°в.д., 43 м н/м	-3.3	25.0	1020	999	5.7	3.4	46	59	305	266
Баодин, Китай, 38.5°с.ш., 115.3°в.д., 25 м н/м	2.7	28.1	1020	999	5.7	3.4	63	47	298	258
Сендай, Япония, 38.1°с.ш., 140.5° в.д., 57 м н/м	5.7	28.1	1008	1005	5.8	5.1	61	77	291	262
Сеул, Южная Корея, 37.3° с.ш. 127°в.д., 38 м н/м	0.9	23.9	1008	993	5.0	4.3	60	73	297	265
Ниигата, Япония, 37.5°с.ш., 139°в.д., 1 м н/м	3.8	23.9	1014	1006	6.3	4.3	80	80	294	268
Нагано, Япония, 36.1°с.ш., 137.6°в.д., 593 м н/м	-2.0	26.3	952	948	5.9	3.5	62	75	283	249
Такасаки, Япония, 36.2°с.ш., 139 в.д., 96 м н/м	6.0	25.0	986	980	7.8	4.0	64	84	284	259
Кёсан, Южная Корея, 35.5°с.ш., 128.4°в.д., 59 м н/м	4.8	25.6	1011	998	4.9	4.4	63	75	293	264
Токио, Япония, 35.4° с.ш., 139.4° в.д., 46 м н/м	8.0	26.0	1009	1002	7.8	4.8	53	77	289	265
Киото, Япония, 35°с.ш., 135.5°в.д., 50 м н/м	5.0	23.0	1015	1004	5.5	4.0	68	72	293	269
Оцу, Япония, 35°с.ш., 135.5°в.д., 94 м н/м	5.0	23.0	1015	1004	5.5	4.0	68	72	293	269
Нагоя, Япония, 35°с.ш. 136.5°в.д., 75 м н/м	5.6	26.1	1009	999	5.3	3.6	59	65	291	264
Нагакуте, Япония, 35°с.ш., 137°в.д., 139 м н/м	3	29	1007	1001	5.5	4.6	66	80	288	261
Ивакуни, Япония, 34.1°с.ш., 132.1°в.д., 4 м н/м	6.2	25.9	1011	1000	4.7	3.7	75	85	291	263
Такамацу, Япония, 34.2°с.ш. 134°в.д., 10 м н/м	5.3	26	1015	1004	5.4	3.4	64	73	293	265
Кобе, Япония, 34.4°с.ш. 135.1°в.д., 58 м н/м	7	28.2	1014	1004	5.5	4.1	60	68	291	262
Осака, Япония, 34.4°с.ш., 135.3°в.д., 24 м н/м	4.8	29.1	1007	996	6.3	4.3	63	70	291	259

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Фукуока, Япония, 33°с.ш. 130°в.д., 3 м н/м	8.7	26.9	1016	1003	4.9	3.8	63	74	289	263
Шанхай, Китай, 31°с.ш., 121.3°в.д., 4 м н/м	8.2	28.9	1021	1004	5.6	2.3	69	74	291	261
Лудхьяна, Индия, 30.6°с.ш. 75.5°в.д., 260 м н/м	15.9	32.7	986	971	2.6	2.4	71	65	273	249
Чандигарх, Индия, 30.4°с.ш., 76.5°в.д., 350 м н/м	13.2	34.3	984	966	2.3	2.3	60	62	275	245
Рохтак, Харьяна, Индия, 28.5°с.ш. 76.3°в.д., 213 м н/м	20.0	32.5	988	975	1.7	2.3	58	29	269	256
Нью-Дели, Индия, 28.4°с.ш. 77.1° в.д., 216 м н/м	17.8	33.2	987	971	2.5	2.9	69	55	270	249
Матлаб, Бангладеш, 23.2°с.ш. 90.4°в.д., 7 м н/м	22.9	30.4	1008	998	2.4	2.4	67	84	270	256
Мумбаи, Индия, 18.6°с.ш. 72.5°в.д., 11 м н/м	24.5	28.2	1008	1000	1.6	2.3	53	84	269	260
Северная Америка										
Буффало, Нью-Йорк, США, 42.5°с.ш. 78.5°з.д., 191 м н/м	-1.9	23.2	986	985	8.3	4.4	74	71	293	263
Олбани, Нью-Йорк, США, 42.4°с.ш. 73.5°з.д., 60 м н/м	-3.0	21.7	1013	1010	8.8	4.8	68	72	302	272
Натик, Массачусетс, США, 42.2°с.ш. 71.2°з.д., 55 м н/м	0.1	23.1	1007	1007	8.8	4.8	66	73	294	267
Вустер, Массачусетс, США, 42°с.ш. 71.5° з.д., 146 м н/м	0.1	23.1	997	998	9.0	5.1	66	73	294	267
Омаха, Небраска, США, 41.2°с.ш., 96°з.д., 332 м н/м	-3.0	23.3	980	975	9.3	4.1	70	69	292	261
Рочестер, Миннесота, США, 40°с.ш. 92.3° з.д., 312 м н/м	-4.6	23.0	965	965	7.7	4.5	78	78	290	258
Сент-Луис, Миссури, США, 38.4°с.ш., 90.1°з.д., 142 м н/м	3.0	25.0	996	992	8.5	3.5	68	66	290	263
Вашингтон, Колумбия, США, 38.5°с.ш., 77°з.д., 125 м н/м	3.5	25.4	1004	1001	8.0	4.3	65	67	291	264
Бетесда (Мэриленд), США, 38.6°с.ш. 77°з.д., 97 м н/м	4.1	26.1	1004	1001	8.0	4.3	65	67	291	264
Сан-Диего, Калифорния, США, 32.4°с.ш. 117°з.д., 22 м н/м	14.0	21.0	1015	1010	3.3	2.0	68	76	283	272
Гренландия										
Сиорапалу, Гренландия, 77.5°с.ш. 70.4°з.д., 14 м н/м	-17.1	4.8	996	1001	12.2	6.6	68	57	314	290
Южное полушарие										
Перт, Австралия, 31.6° ю.ш., 115.5° в.д., 2 м н/м	14.0	26.0	1015	1007	6.0	3.3	71	56	283	267
Сантьяго, Чили, 33.3° ю.ш. 70.4°з.д., 520 м н/м	10.3	20.6	954	950	2.7	2.1	83	53	269	258
Окленд, Новая Зеландия, 36.5° ю.ш., 174.5° в.д., 196 м н/м	11.3	19.0	1012	1012	8.9	5.5	85	77	283	275
Мельбурн, Австралия, 37.5°ю.ш., 144.6° в.д., 31 м н/м	11.5	22.7	1003	997	7.4	5.3	75	62	282	268

Представлены средние значения метеорологических факторов только для регионов, результаты исследований которых были включены в метаанализ зависимости биохимических и физиологических параметров от климата.

Табл. 3. Оценка качества публикаций, включенных в метаанализ сезонной динамики параметров метаболизма

Публикация	Панел. исслед.	Этич. формальн.	Длительность наблюд.	Точная локализ.	Метеоданные	Выборка		Гендерное разнообразие	Методика	Сезоны	Презентация результатов	Кол-во баллов
						Качество	Размер n>50 пан/300кс					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Abdulla K., 1988	2	0	2	2	1	1	2	1	1	1	2	15
Anthonot P., 2017	0	2	2	2	0	2	1	1	2	1	2	15
Arendt J., 1979	2	0	1	2	0	2	0	2	2	2	1	14
Arjmand S., 2016	2	2	1	2	0	2	2	1	1	1	2	16
Barchetta I., 2015	0	0	1	2	1	2	0	2	2	2	1	13
Behall K.M., 1984	2	1	0	2	0	1	0	2	2	2	2	14
Boiko E.R., 1994	0	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	10
Bonnema S.J., 1996	2	0	0	2	0	1	0	1	2	1	2	11
Broadbent S., 2011	2	2	0	2	0	2	0	0	2	2	1	13
Calton E.K., 2017	2	2	1	2	0	2	0	1	1	1	2	14
Carnevale V., 2001	2	0	0	2	0	2	0	2	2	1	2	13
Chcinska-Maciejewska Z., 2019	2	2	0	2	1	2	0	0	2	1	2	14
Cheng J., 2016	2	2	1	2	1	2	0	1	2	1	2	16
Chiriboga D.E., 2009	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	2	18
Clemes S., 2011	2	2	1	1	1	2	0	1	2	1	2	15
Cizza G., 2005	2	2	0	2	0	2	0	1	2	1	2	14
Del Ponte A., 1984	2	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	12
Doyle J.T., 1965	2	0	1	2	0	1	2	0	2	2	2	14
Fuller J.H., 1974	0	0	1	2	0	2	0	1	2	2	2	12
Fuse S., 2020	2	2	1	2	0	2	0	2	1	1	2	15
Goodwin J., 2001	2	2	2	2	1	2	0	0	2	1	2	16
Goswami N., 2020	2	2	0	2	0	2	0	1	2	1	2	14
Goyal A., 2019	2	2	0	2	1	1	0	1	2	1	2	14
Grishin O.V., 2017	2	2	0	2	2	2	0	1	1	1	2	15
Gullo D., 2017 (1)	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	2	17
Gullo D., 2017 (2)	0	1	2	2	1	1	2	1	2	1	2	15
Hadlow N.C., 2014	0	0	2	2	0	2	2	1	2	2	2	15
Haggarty P., 1994	2	2	0	2	0	1	0	0	2	1	2	12
Hassi J., 2001	2	2	0	2	1	2	0	0	2	2	1	14
Hata T., 1982	2	2	1	2	1	2	0	0	1	1	2	14
Hattori T., 2015	2	2	1	2	1	2	2	0	2	1	2	17

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Hayashi T., 2008	2	2	1	2	1	1	0	1	2	2	1	15
Hoffman A., 1967	0	0	0	2	0	2	0	0	2	1	1	8
Holdaway I.M., 1991	2	0	0	2	0	1	0	0	2	1	1	9
Holdaway I.M., 1997	2	1	0	2	0	1	0	0	2	1	2	11
Honma K., 1992	2	0	1	2	1	1	0	0	2	2	2	13
Hu M., 2008	2	2	0	2	0	2	0	0	2	1	1	12
Huffman S.L., 1985	0	1	1	2	0	1	2	0	0	2	2	11
Ikeda M., 1986 (1)	2	0	1	2	1	1	0	0	0	2	2	11
Ikeda M., 1986 (2)	2	0	1	2	1	1	2	2	0	2	2	15
Ikeda M., 1986 (3)	2	0	1	2	1	1	0	2	0	2	2	13
Ikeda M., 1986 (4)	2	0	1	2	1	1	0	0	0	2	2	11
Ikeda M., 1986 (5)	2	0	1	2	1	1	0	0	0	1	2	10
Ikeda M., 1986 (6)	2	0	1	2	1	1	0	2	0	2	2	13
Illnerová H., 1985	2	0	0	2	0	2	0	0	2	1	1	10
Inoue Y., 1995	2	0	0	2	0	2	0	0	1	2	2	11
Jang Y.Y., 2008	0	0	1	2	0	2	2	2	1	2	2	14
Jarrett R.J., 1984	0	0	2	2	0	1	2	1	1	2	2	13
Kamezaki F., 2010 (a)	2	1	1	2	0	2	2	0	2	1	2	15
Kamezaki F., 2010 (b)	2	1	1	2	0	2	2	0	2	1	2	15
Kanikowska D., 2013	2	2	1	2	1	2	0	0	1	1	2	14
Kato K. 2023	0	0	1	2	1	1	2	1	2	2	2	14
Kauppila A., 1987	2	0	0	2	0	1	0	0	2	1	2	10
Kim T.H., 2013	0	1	0	2	1	1	2	2	2	2	1	14
Kimura T., 2010	2	2	1	2	1	2	0	1	1	2	1	15
Kochan T.I., 2009	0	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	10
Koono N., 1980 (1)	2	0	1	2	1	2	0	0	2	1	2	13
Koono N., 1980 (2)	0	0	1	2	1	2	0	0	2	1	2	11
Koroteeva T., 2010	0	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	11
Kreindl C., 2014	2	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2	19
Kristal-Boneh E., 1993	0	0	2	2	0	2	2	2	2	2	1	15
Kristal-Boneh E., 1997	2	2	0	2	1	2	2	0	2	1	2	16
Kristal-Boneh E., 1999	2	0	1	2	0	1	2	0	2	1	2	13
Kristal-Boneh E., 2000	2	2	0	2	1	1	2	0	2	1	2	15
Kruse H.J., 2002	0	2	0	2	1	2	0	0	1	2	1	11
Kuroshima A., 1979	2	0	0	2	1	2	0	2	2	2	2	15
Leonard W.R., 2014	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	19
Levy S.B., 2016	2	1	2	2	0	2	2	2	2	1	2	18

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Lucas J.A., 2005	0	2	2	2	0	2	2	0	2	2	1	15
Lundberg K., 2007	2	2	0	2	1	2	0	2	2	1	2	16
Luzzio A.J., 1966	2	0	0	2	0	1	0	2	1	1	1	10
Maes M., 1995	2	0	0	2	0	2	0	1	2	2	2	13
Maes M., 1997	2	2	1	2	0	2	0	2	2	2	2	17
Mahwi T.O., 2019	2	2	0	2	1	2	2	1	2	1	2	17
Martinez-Nicolas A., 2015	2	2	2	2	0	2	2	0	2	1	2	17
Marya R.K., 1985	2	0	0	2	1	1	0	0	2	1	2	11
Mitsui T., 2010	2	0	1	2	1	1	2	0	2	1	1	13
Morea A.L., 2007	2	2	0	2	0	1	0	0	2	1	2	12
Mosyagin I.G., 2011	2	0	0	2	0	1	2	0	1	2	2	12
Murciano Revert J., 2000	2	0	1	2	2	1	2	1	2	1	2	16
Nagata H., 1976	2	0	0	2	1	1	2	0	1	1	2	12
Nicolau G.Y., 1984	2	0	0	2	0	1	2	2	2	2	1	14
Ockene I.S., 2004	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	19
O'Connell S.E., 2014	2	2	1	2	1	2	0	2	2	2	2	18
Osredkar J., 2024	2	2	1	2	0	2	2	1	1	1	2	16
Otto C., 1996	2	1	1	2	1	2	0	1	2	1	2	17
Pääkkönen T., 2008	0	2	0	2	0	2	0	0	2	1	2	11
Pasquali R., 1984	2	0	1	2	1	2	0	2	2	2	2	16
Perry H.M., 1999	2	1	0	2	0	1	2	0	1	1	2	12
Pham D.D., 2020	0	2	2	2	0	2	0	2	2	2	2	16
Plasqui G., 2003	2	2	0	2	0	2	0	2	1	2	2	15
Pogonysheva I.A., 2022	2	2	1	2	0	2	2	0	1	1	2	15
Radke K.J., 2010	2	2	0	2	0	2	0	1	2	2	2	15
Rapuri P.B., 2005	2	1	0	2	0	1	2	0	2	2	1	13
Rastogi G.K., 1976	2	0	0	2	1	2	0	0	2	2	1	12
Sasaki J., 1983	2	0	1	2	0	2	0	0	2	2	1	12
Shahar D.R., 1999	2	2	0	2	0	1	2	0	2	1	2	14
Shapiro Y., 1981	2	2	0	2	0	1	0	0	0	1	2	10
Singh K., 2016	2	0	1	2	0	1	0	0	2	1	2	11
Sinha P., 2010	2	0	1	2	2	2	2	0	2	1	2	16
Smals A.G., 1977	2	0	1	2	1	1	0	0	2	2	1	12
Solomin I.G., 2014	2	1	0	2	2	2	0	0	2	2	2	15
Suarez L., 1982	0	0	2	2	1	2	2	2	2	2	2	17

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sukhanova I.V., 2014 (1)	2	2	1	2	0	2	0	0	2	2	2	15
Sukhanova I.V., 2014 (2)	2	2	1	2	0	2	0	0	2	2	2	15
Sung K.C., 2006	0	0	1	2	1	2	2	1	2	2	2	15
Tkachev A.V., 1987	0	0	0	2	0	2	0	2	2	2	2	11
Toutou Y., 1983	2	0	0	2	0	1	0	2	2	2	2	13
Toutou Y., 1984	2	0	0	2	0	1	0	2	2	2	2	13
Toutou Y., 1986	2	0	0	2	0	2	0	2	2	2	2	14
Toutou Y., 1989	2	0	1	2	0	1	0	2	2	2	2	14
Tsuchihashi T., 1995	2	2	0	2	1	2	0	0	2	2	2	15
Uchakina R.V., 1977	0	0	0	2	1	1	0	0	2	2	2	10
van Cauter E.W., 1981	2	0	0	2	0	2	0	0	2	1	2	11
van den Burg P.J., 1997	2	2	0	2	0	2	0	0	1	1	1	11
Visaitova H.A., 2017	2	0	1	2	0	1	0	2	0	2	2	12
Walker B.R., 1997	0	2	0	2	1	1	0	0	2	2	2	12
Wang D., 2019	0	1	2	2	0	2	2	2	1	2	1	15
Watanabe G.I., 1958	2	0	2	2	0	2	0	2	1	2	1	14
Wehr T.A., 1995	0	2	2	2	0	2	0	0	2	1	2	13
Woitge H.W., 1998	0	2	1	2	0	1	0	2	1	1	1	11
Wood A.D., 2012	2	2	1	2	0	2	2	0	2	2	1	16
Yamada S., 2022	0	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	17
Yoshimura H., 1958	2	0	0	2	1	1	0	0	2	1	1	10
Zhang J., 2025	2	0	1	2	1	1	2	2	2	2	2	17
Zyabisheva V.N., 2023	2	2	1	2	0	2	0	0	2	2	2	15

0 отсутствует информация, малый размер выборки. 1 – неполная или недостаточно хорошо представленная информация, малый период наблюдения. 2 – полная и хорошо представленная информация, длительный период наблюдения, большой объем выборки.

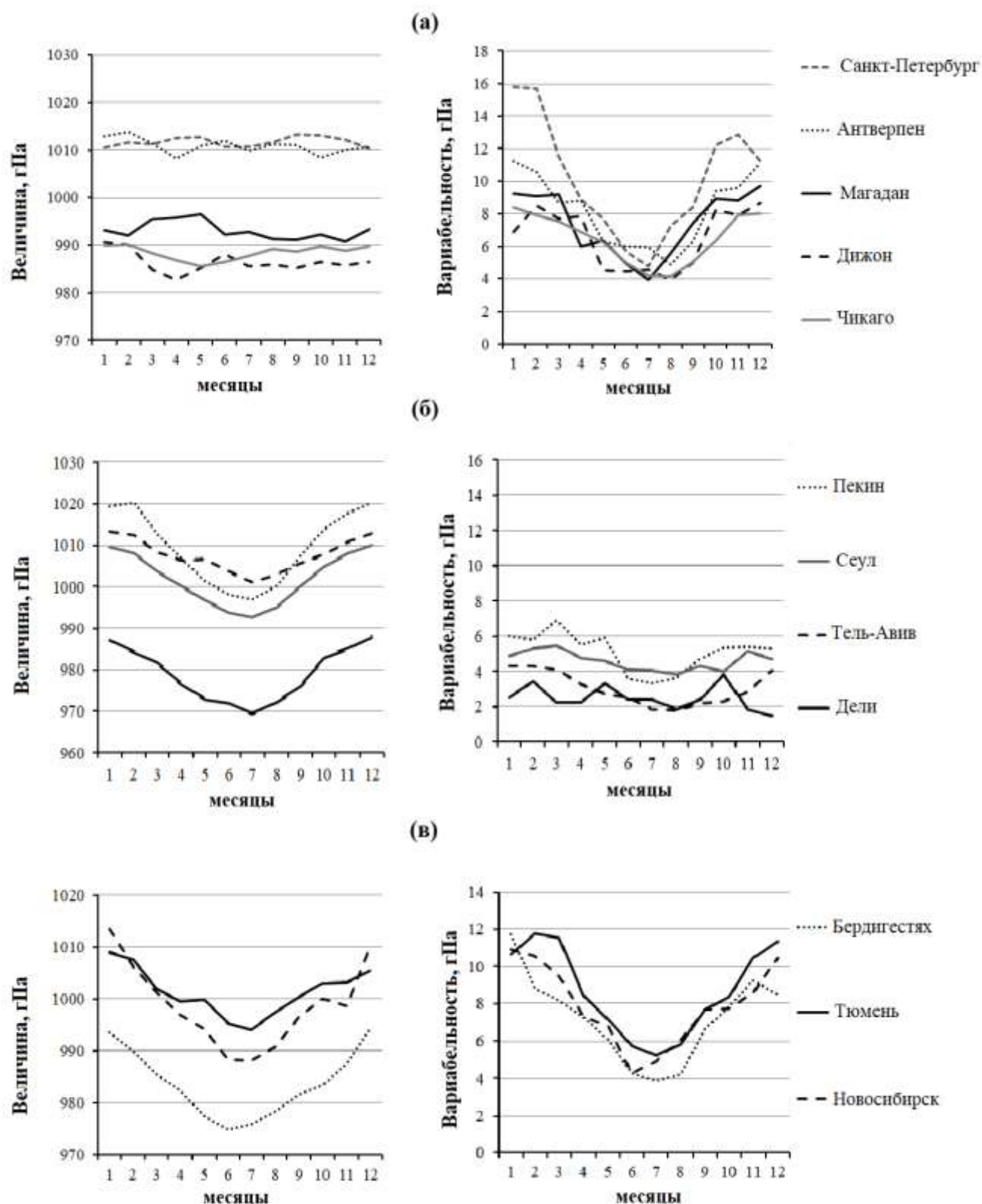


Рис. 3. Сезонная динамика величины и вариабельности атмосферного давления в регионах с различными типами климата. На графиках представлены средние значения.

Метаанализ зависимости сезонной динамики биохимических и физиологических параметров от особенностей климата региона показал, что уровень триглицеридов и гемоглобина зимой значительно повышался в регионах с большой разницей между зимними и летними температурами воздуха. Напротив, сезонные изменения САД и ДАД были больше в южных регионах и в регионах с небольшой амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха. Некоторое уменьшение ЧСС зимой по сравнению с летом имело место в высоких широтах и в регионах с влажной зимой. При этом в области высоких широт уровень СТЗ был ниже зимой, чем летом.

Уровни ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы и гематокрита были существенно больше зимой, чем летом в климате, в котором атмосферное давление зимой было значительно выше, чем летом. В регионах, где атмосферное давление зимой и летом было практически одинаковым, сезонные изменения этих показателей были незначительны. В климате, в котором относительная влажность воздуха выше зимой по сравнению с летом, была более выражена сезонная динамика ОХ. При этом в регионах, где относительная влажность воздуха выше летом, были значимы цирканнуальные колебания ТТГ, ТЗ, ЛВП (с максимальными значениями зимой и минимальными летом) и утреннего кортизола (с максимальными значениями летом и минимальными зимой). В регионах, в которых амплитуда цирканнуальных колебаний pO_2 между зимой и летом была большой, уровень ТТГ был выше зимой, чем летом; а уровень креатинина, наоборот был выше летом, чем зимой. В климате, для которого характерны небольшие сезонные колебания pO_2 , сезонная динамика ТТГ и креатинина была не выражена. Полный статистический отчет представлен далее (3.1.2 – 3.1.10).

Метаанализ выявил однонаправленные сезонные тренды и схожие ассоциации с метеорологическими факторами для ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы и гематокрита, что может свидетельствовать о ключевой роли сезонной динамики ТТГ в цирканнуальных изменениях в общем метаболизме. С помощью метаанализа была подтверждена роль температуры воздуха и впервые показано существенное значение метеофакторов, влияющих на pO_2 (атмосферного давления, влажности воздуха), в сезонных изменениях метаболизма людей.

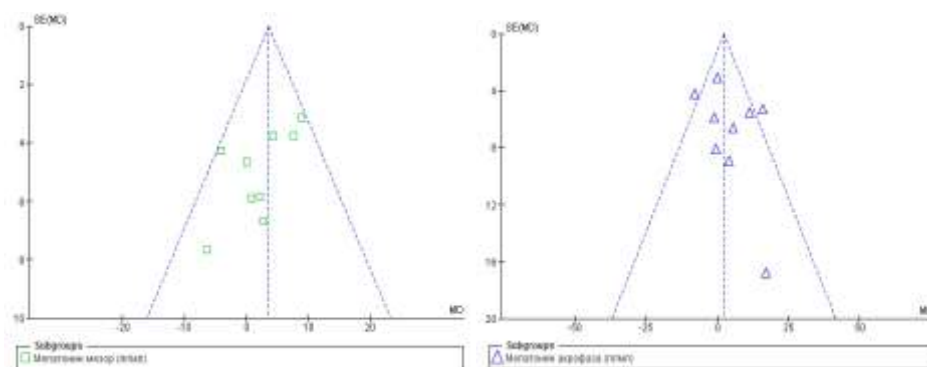
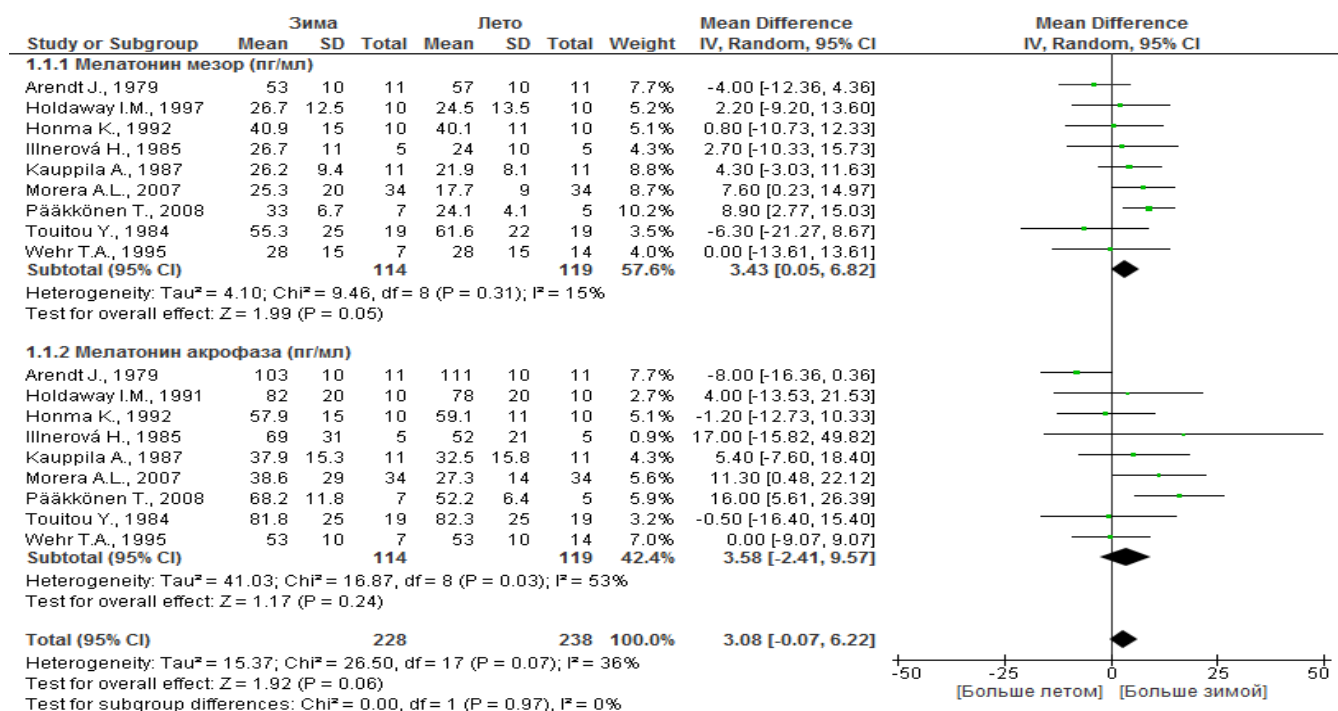
Метаанализ имеет ряд ограничений. Сравнимые подгруппы иногда существенно различались по количеству включенных исследований и объему выборки; а отобранные исследования отличались продолжительностью наблюдений. Также следует отметить недостаточно высокую точность в обработке метеорологических данных в случае отсутствия в архиве этих данных за период проведения исследования и заменой их статистикой за 10 лет, но цирканнуальные тенденции достаточно постоянны и при сравнении подгрупп мы ориентировались на максимальные климатические различия. Некоторые авторы не сообщали о времени сбора проб крови или регистрации параметров, хотя многие показатели проявляют

суточную ритмичность. Также, в виду недостаточного количества публикаций, не была исследована зависимость некоторых параметров от пола, возраста или особенностей климата региона. Метаанализ был проведен без учета этнических особенностей и сезонных изменений в образе жизни людей.

3.1.2. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику мелатонина

Было найдено 3532 публикации (из них 1528 обзора литературы) по теме «сезонная динамика мелатонина». Было отобрано 9 публикаций (7 панельных и 2 кросс-секционных исследований), изучающих сезонную динамику мелатонина в крови (рис. 2). Основные характеристики публикаций отображены в таблицах 1 и 3. Графики воронки и тесты Эггера и Бегга не показали существенной предвзятости при отборе публикаций (рис. 4). Исследования сезонной динамики мелатонина у людей были проведены в регионах, находящихся между 28° и 65° географическими широтами (климат от тропического до субарктического (табл. 1)). По результатам метаанализа сезонная динамика мелатонина у современного человека выражена слабо, наблюдается лишь тенденция к увеличению уровня мелатонина зимой. Зимой средний уровень мелатонина в крови был 35 ± 12 пг/мл, в момент акрофазы – 66 ± 21 пг/мл; летом 33 ± 16 пг/мл и 61 ± 26 пг/мл, соответственно. Значимое увеличение среднего за сутки уровня мелатонина зимой по сравнению с летом было зафиксировано только в отдельных работах (рис. 4). Результаты исследований сезонной динамики мелатонина в разных регионах отличались средней гетерогенностью. Не было выявлено зависимости между географической широтой и амплитудой сезонных колебаний мелатонина (рис. 4). Полная статистика представлена в рисунке 4 и табл. 4.

Ограничением метаанализа является небольшое количество публикаций при сравнении сезонов с весной и осенью. Также мы не исследовали зависимость сезонной динамики мелатонина от пола, возраста, климата региона из-за недостаточного количества публикаций для статистического анализа.



Мезор

Тест Эггера $P = 0.83$

Тест Бетта $P = 0.3$

Акрофаза

Тест Эггера $P = 0.91$

Тест Бетта $P = 0.3$

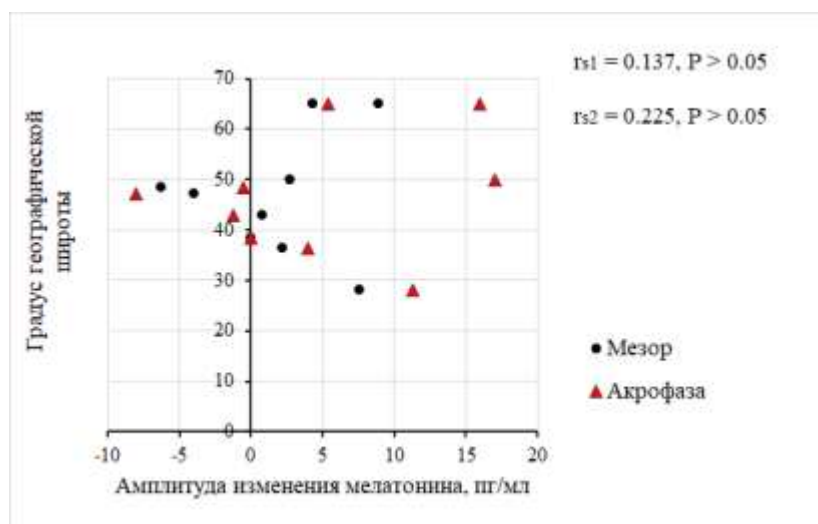


Рис. 4 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) мелатонина.

$rs1$ – корреляции Спирмена для мезора. $rs2$ – корреляция Спирмена для акрофаза. P – значимость корреляции.

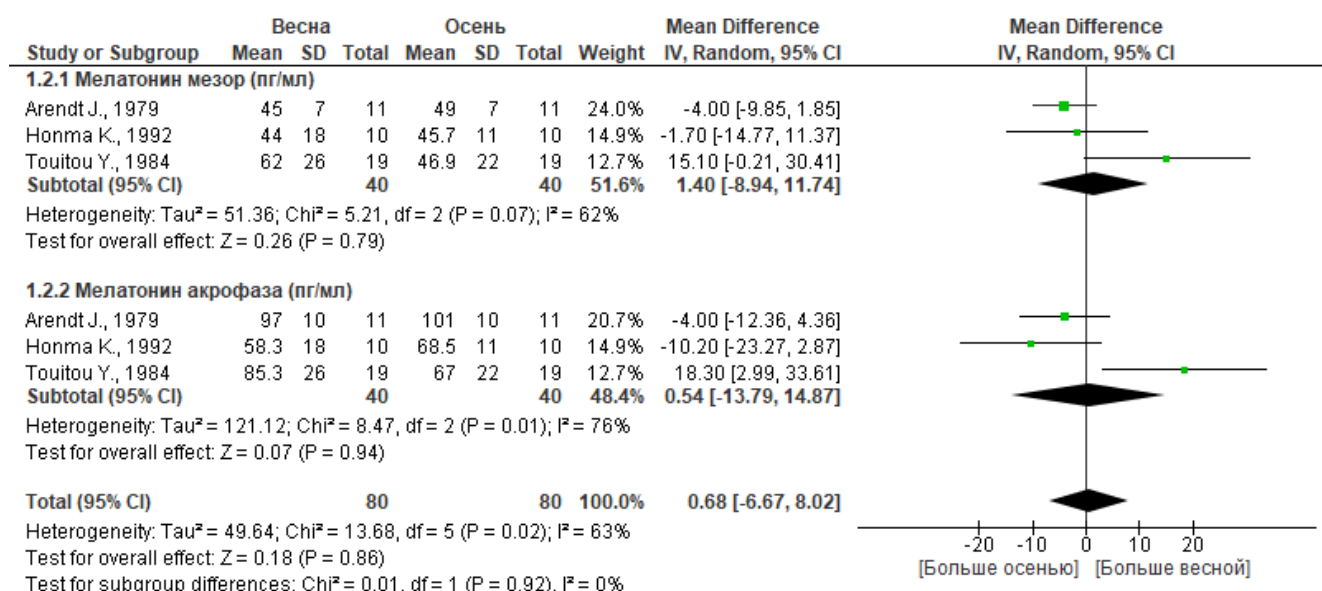


Рис. 4 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) мелатонина.

Табл. 4. Сезонная динамика мелатонина

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект		
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
Мелатонин (мезор за сутки, пг/мл)							
зима / 114	лето / 119	9	3.43 [0.05, 6.82]	15	R	1.99	0.05
зима / 40	весна / 40	3	1.58 [-8.06,11.22]	47	R	0.32	0.75
зима / 40	осень / 40	3	2.51 [-3.15, 8.17]	13	F	0.87	0.39
осень / 40	лето / 40	3	-5.09 [-15.98, 5.79]	72	R	0.92	0.36
весна / 40	лето / 40	3	-3.91 [-14.93, 7.11]	63	R	0.70	0.49
весна / 40	осень / 40	3	1.40 [-8.94, 11.74]	62	R	0.26	0.79
Мелатонин (акрофаза / ночь, пг/мл)							
зима / 114	лето / 119	9	3.58 [-2.41, 9.57]	53	R	1.17	0.24
зима / 40	весна / 40	3	3.09 [-3.52, 9.71]	0	F	0.92	0.36
зима / 40	осень / 40	3	1.37 [-11.11, 13.84]	72	R	0.21	0.83
осень / 40	лето / 40	3	-4.76 [-19.53, 10.01]	83	R	0.63	0.53
весна / 40	лето / 40	3	-5.47 [-16.56, 5.61]	59	R	0.97	0.33
весна / 40	осень / 40	3	0.54 [-13.79, 14.87]	76	R	0.07	0.94

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021(а). – Т. 57. – № 3. – С. 202-223.

3.1.3. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику кортизола

По ключевым словам в базах научной литературы было найдено 2666 публикаций (из них 812 обзора литературы). Было отобрано 18 публикаций (11 панельных и 8 кросс-секционных исследований), посвященных сезонной динамике кортизола в крови (рис. 2). Основные характеристики публикаций отображены в таблицах 1 и 3. В публикации (Коопо 1980) представлены два исследования – панельное и кросс-секционное. Графики воронки и тесты не показали существенной предвзятости при отборе публикаций (рис. 5).

Табл. 5. Сезонная динамика кортизола

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект		
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка				Ran d. или Fix.	Z	P
Кортизол (мезор за сутки, мкг/дл)							
зима / 78	лето / 85	6	1.49 [-0.43, 3.41]	73	R	1.52	0.13
зима / 55	весна / 55	3	1.26 [-0.12, 2.40]	0	F	2.17	0.03
зима / 55	осень / 55	3	0.71 [-0.31, 1.74]	0	F	1.36	0.17
осень / 55	лето / 55	3	-0.58 [-1.63, 0.47]	0	F	1.08	0.28
весна / 55	лето / 55	3	-0.98 [-2.15, 0.18]	17	F	1.65	0.10
весна / 55	осень / 55	3	-0.39 [-1.31, 0.52]	0	F	0.84	0.40
Кортизол (акрофаза / утро, мкг/дл)							
зима / 7468	лето / 7874	16	0.02 [-1.41, 1.44]	90	R	0.02	0.98
зима / 7138	весна / 7191	9	0.49 [0.21, 0.76]	0	F	3.50	0.0005
зима / 7138	осень / 7590	9	0.99 [-0.57, 2.55]	86	R	1.25	0.21
осень / 7590	лето / 7550	9	0.50 [-0.38, 1.39]	68	R	1.11	0.27
весна / 7191	лето / 7550	9	0.63 [-1.21, 2.48]	90	R	0.67	0.50
весна / 7191	осень / 7590	9	0.23 [-1.07, 1.54]	74	R	0.35	0.73

Была исследована сезонная динамика кортизола в регионах между 31 и 67 географическими широтами (климат от субтропического до субарктического). По результатам метаанализа у людей уровень циркулирующего кортизола был выше зимой, чем весной. Зимой средний уровень кортизола в крови был 9.1 ± 4.3 мкг/дл, в момент акрофазы – 14.6 ± 4.5 мкг/дл; весной 7.7 ± 4.1 мкг/дл и 14.0 ± 4.0 мкг/дл, соответственно. Значимых различий по уровню кортизола между другими сезонами не было (рис. 6, табл. 5). Результаты исследований сезонной динамики утреннего кортизола в разных регионах отличались высокой гетерогенностью, но при сравнении зимы и весны – низкой степенью гетерогенности (рис. 5, 6; табл. 5).

По результатам публикаций, в которых одновременно исследовалась сезонная динамика кортизола у мужчин и женщин, значимых различий между полами не было (рис. 7). Также базовые значения кортизола у мужчин и женщин существенно не различались. Всего была найдена одна работа, в которой исследовали сезонную динамику кортизола в зависимости от возраста (Touitou Y. et al., 1983). По результатам этой работы увеличение уровня кортизола летом по сравнению с зимой было выражено у молодых мужчин и не выражено у старых. Проведенный корреляционный анализ не выявил зависимости сезонных изменений кортизола (зима по сравнению с летом) от пола и возраста.

Наш метаанализ не показал зависимости сезонной динамики уровня утреннего кортизола (момент акрофазы) от географической широты, от амплитуды цирканнуальных колебаний температуры воздуха, атмосферного давления и pO_2 в воздухе (рис. 8, 9), но простой корреляционный анализ показал ассоциацию между сезонными изменениями кортизола и сезонными колебаниями атмосферного давления ($r_s = 0.453$, $P = 0.04$). Кроме того, в климате с высокой влажностью воздуха летом уровень утреннего кортизола летом был значительно больше, чем зимой (рис. 10).

Ограничение метаанализ заключается в том, что пробы крови собирались обычно без учета точного момента акрофазы, а в период 6:00 – 11:00 утра, это могло несколько нивелировать сезонные изменения утреннего уровня кортизола. Кроме того, не была исследована сезонная динамика кортизола в зависимости от возраста из-за недостаточного количества публикаций для статистического анализа.

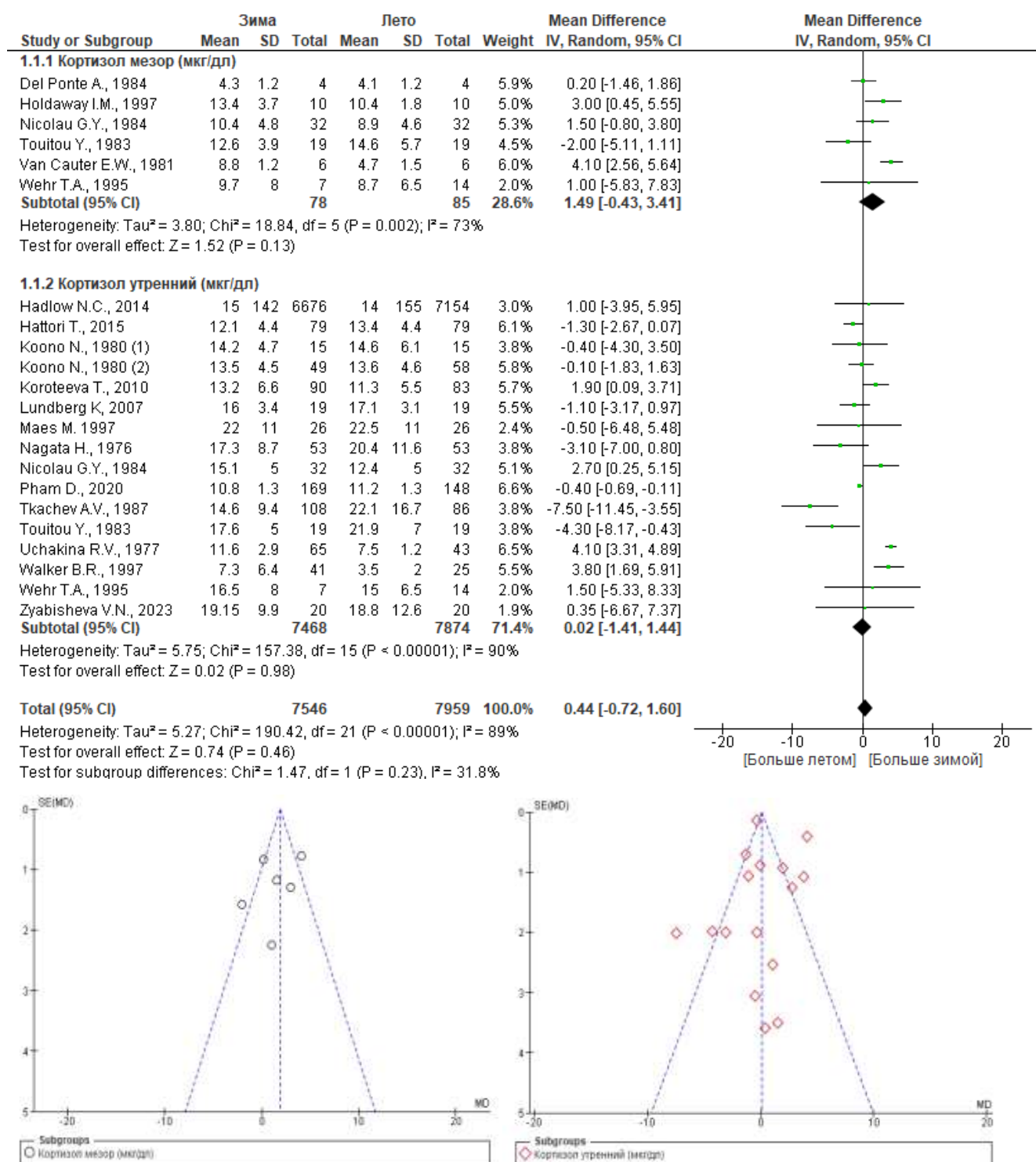


Рис. 5. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) кортизола.

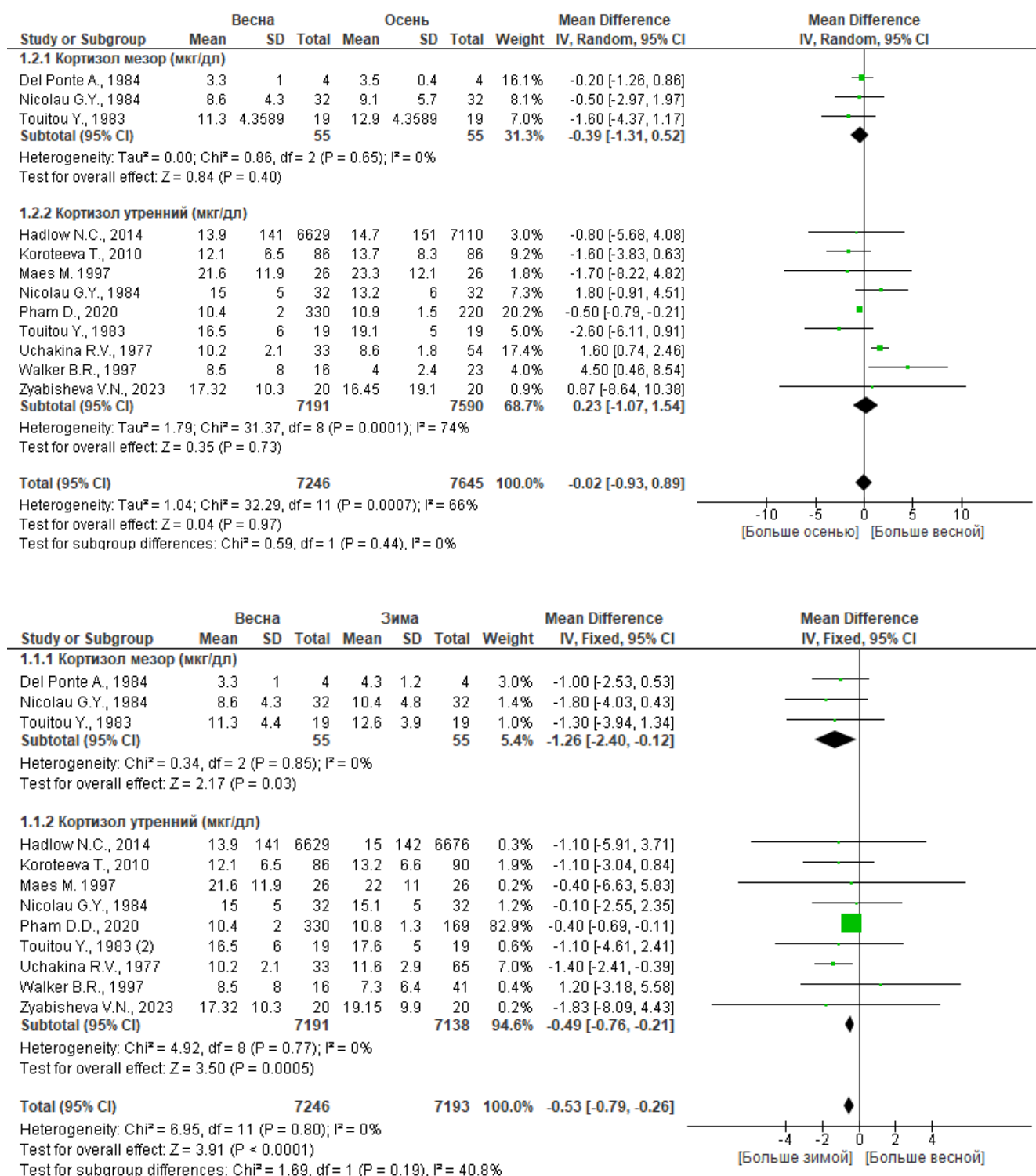


Рис. 6. Изменение кортизола весной по сравнению с осенью и зимой.

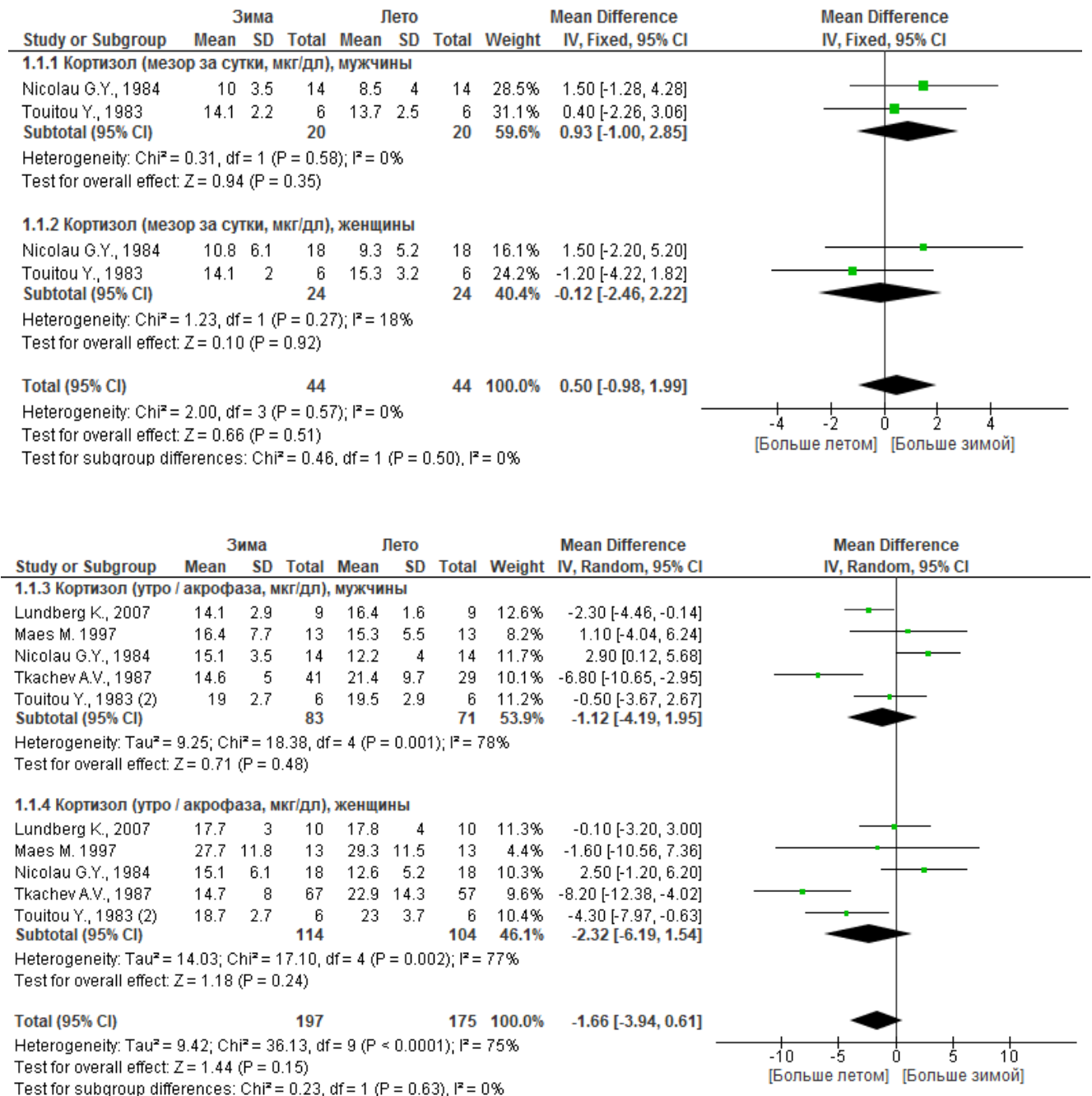


Рис. 7. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) кортизола от пола.

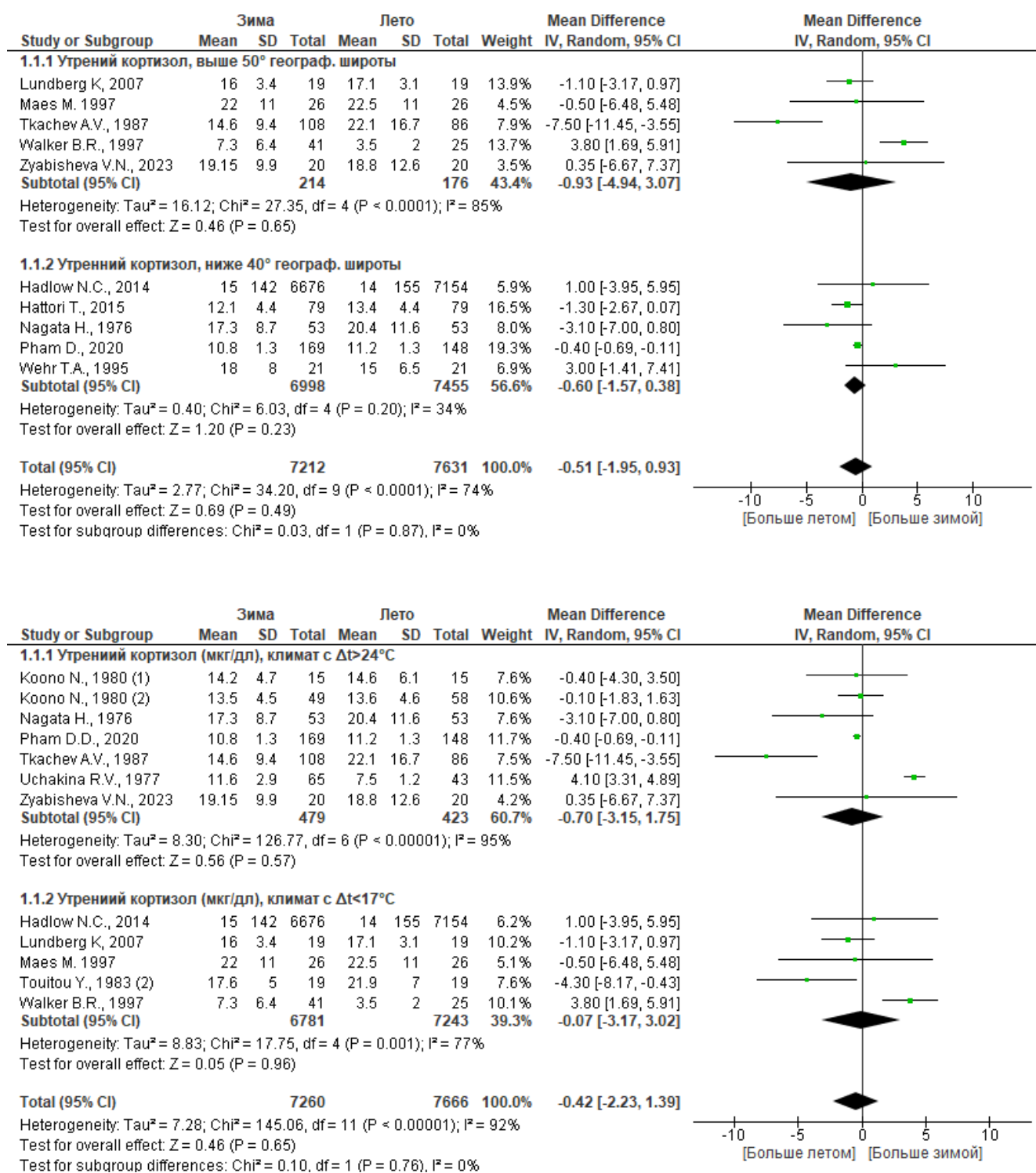


Рис. 8. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

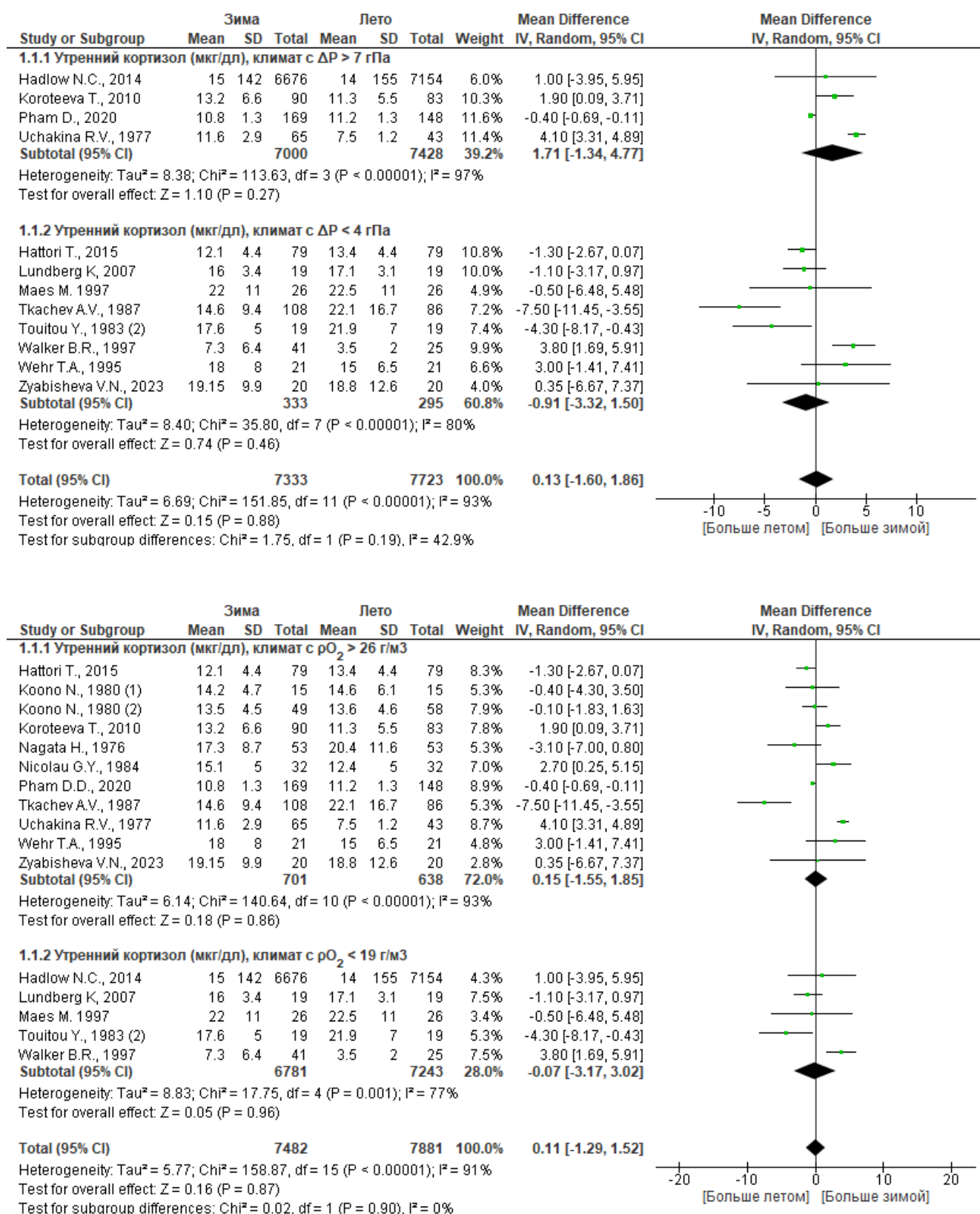


Рис. 9. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе.

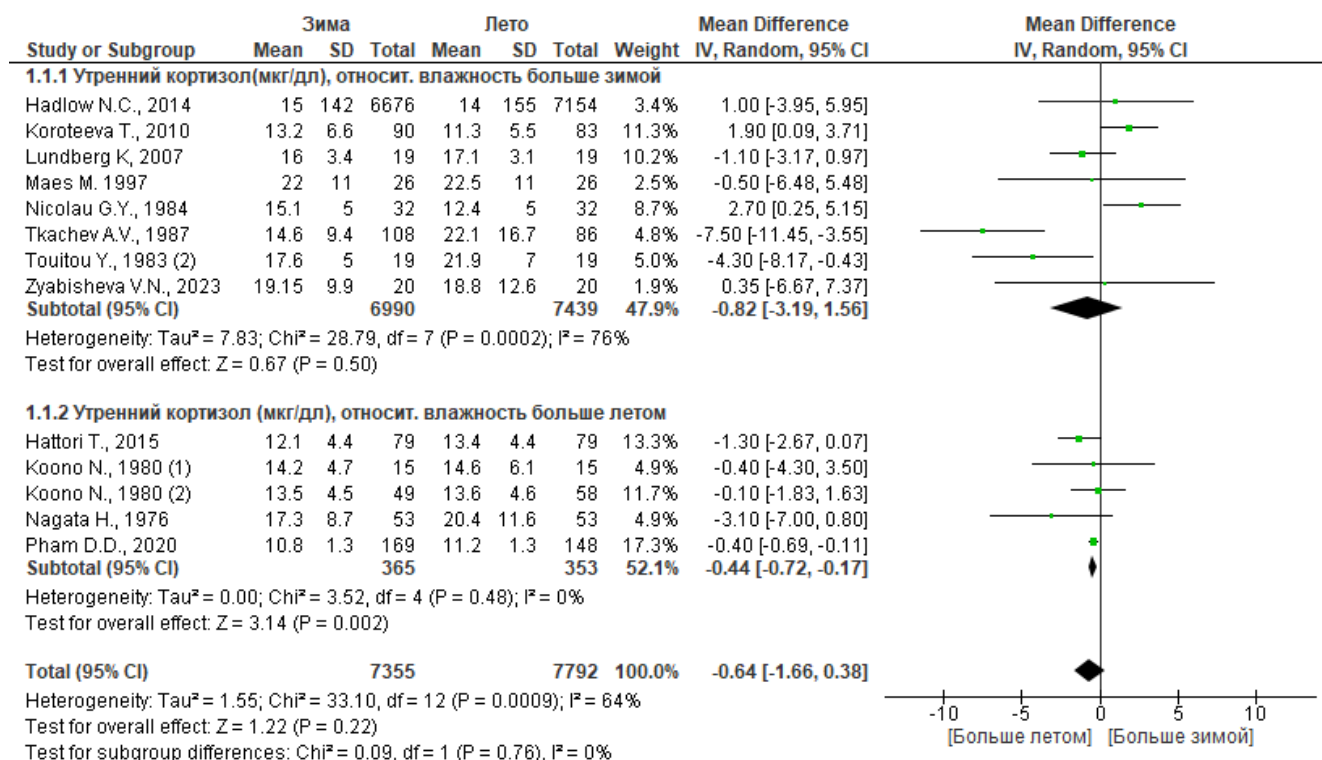


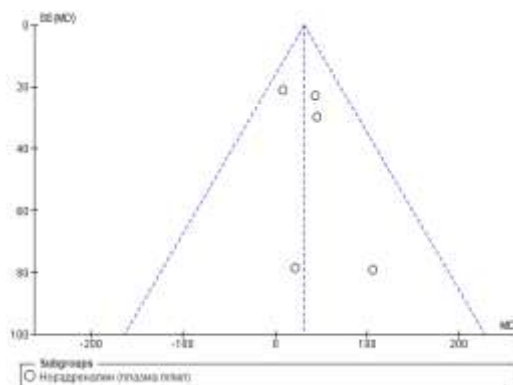
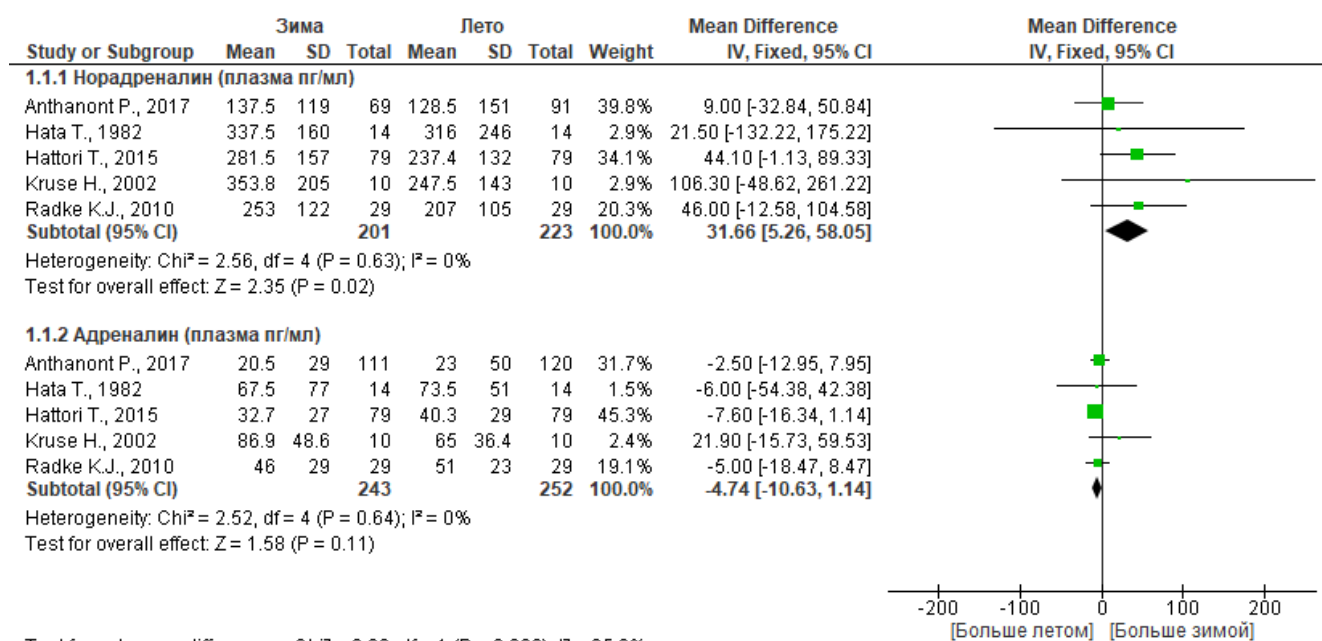
Рис. 10. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021(а). – Т. 57. – № 3. – С. 202-223.

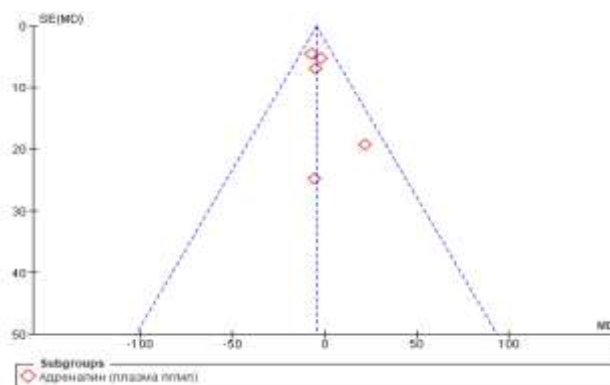
3.1.4. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику катехоламинов

Всего по данной теме было найдено 302 исследования (45 обзоров литературы). Для метаанализа было отобрано 5 публикаций (3 панельных и 2 кросс-секционных исследований), посвященных сезонной динамике адреналина и норадреналина в плазме крови у здоровых взрослых людей в регионах с умеренным и субтропическим климатом.

По результатам метаанализа уровень норадреналина был выше зимой, чем летом (рис. 11). Зимой уровень норадреналина был в среднем 273 ± 86 пг/мл, летом – 227 ± 68 пг/мл. Уровень адреналина зимой и летом существенно не различался и составлял в среднем 51 ± 24 пг/мл (рис. 11). Малое количество публикаций не позволило исследовать сезонную динамику катехоламинов весной и осенью, а также ее зависимость от пола, возраста и климата.



Тест Эггера $P = 0.29$
Тест Бетта $P = 0.04$



Тест Эггера $P = 0.49$
Тест Бетта $P = 0.50$

Рис. 11. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) катехоламинов.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021(а). – Т. 57. – № 3. – С. 202-223.

3.1.5. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза

В базах научной литературы было найдено 1053 публикации (567 в PubMed, 484 в Scopus, 2 – другие источники) по теме сезонной динамики ТГ. Из 1051 публикации 107 были обзорными. 22 публикации были отобраны для метаанализа: 14 панельных и 10 кросс-секционных исследований (табл.1, рис. 2). Основные характеристики публикаций отображены в таблицах 1 и 3. В двух работах одновременно проводились панельные и кросс-секционные исследования (Gullo et al. 2017; Koono 1980). Оценка графиков воронок и тестов не показала предвзятости при отборе публикаций для ТГ (рис. 12-13). График-воронка для работ по исследованию ТТГ обладал очевидной асимметрией, но результаты тестов Эггера и Бегга были в допустимых пределах (рис. 14).

Несколько исследований не были включены в метаанализ, потому что в них не было указано точное время забора крови (Del Ponte et al. 1984; Nicolau et al. 1984), либо время забора крови было некорректным (после обеда) (Kanikowska et al. 2013). Поскольку исследование Pham D.D. et al. (2020)) обладало слишком большим весом по сравнению с другими исследованиями, оно было исключено из метаанализа сезонной динамики Т3 (при сравнении весны с осенью и летом).

Наш метаанализ показал, что у здоровых эутиреоидных людей уровни циркулирующих ТТГ и Т3 были выше в холодный сезон по сравнению с более теплым. Зимой ТТГ был 2.11 ± 0.64 мМЕ/л, Т3 - 1.85 ± 0.37 нмоль/л; летом - 1.98 ± 0.60 мМЕ/л и 1.76 ± 0.33 нмоль/л, соответственно. Уровень Т4 не показал выраженной сезонной динамики и в среднем составлял 8.19 ± 1.50 мкг/дл. Уровень СТ4 был ниже зимой и весной (1.11 ± 0.10 нг/дл), чем летом и осенью, с максимальными значениями осенью (1.14 ± 0.10 нг/дл). СТ3 не имел выраженной сезонной динамики и в среднем составлял 4.77 ± 1.20 пмоль/л. Результаты метаанализа сезонной динамики ТГ представлены в рис.12-14, табл. 6.

У женщин была сильнее выражена сезонная динамика ТТГ, а у мужчин – Т3, но без значимых различий между полами (рис. 15, 16). Базовые значения ТТГ у женщин были больше, чем у мужчин (2.0 ± 0.4 мМЕ/л и 1.6 ± 0.4 мМЕ/л). По уровню ТГ женщины существенно не отличались от мужчин. Возраст не оказывал влияния на величину сезонных изменений уровня ТТГ, однако было найдено мало работ, в которых сравнивались разные возрастные группы (рис. 16). Из-за недостаточного количества публикаций для полноценного метаанализа не удалось исследовать зависимость сезонной динамики ТГ от возраста. Корреляционный анализ не выявил зависимости сезонных изменений ТТГ и ТГ (зима по сравнению с летом) от пола и возраста.

Табл. 6. Сезонная динамика тиреоидных гормонов и ТТГ

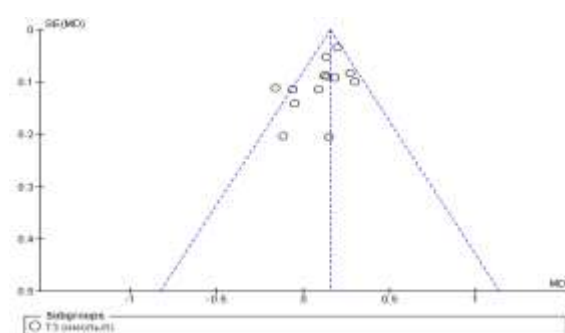
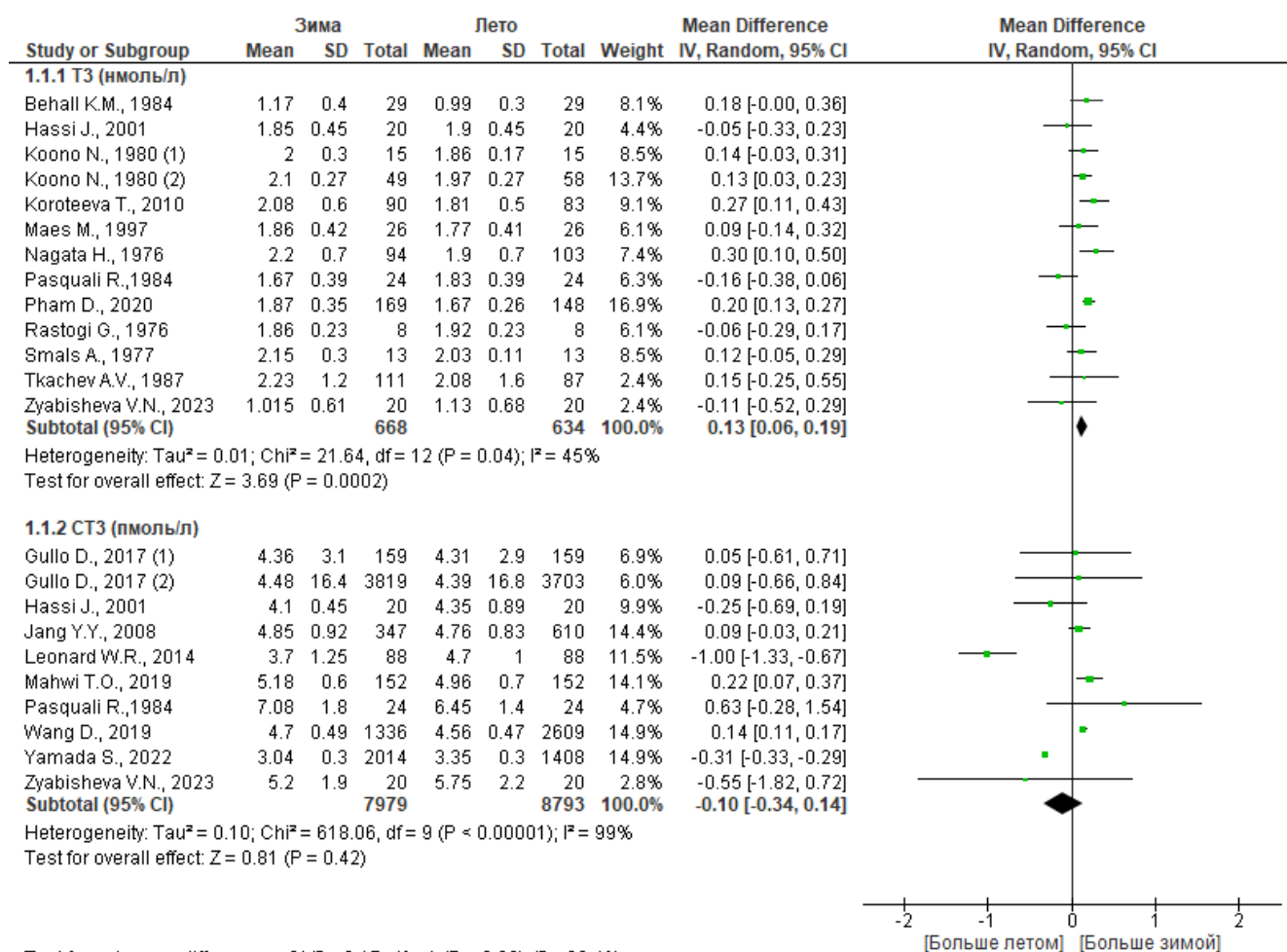
Сравниваемые сезоны		Кол-во исслед.	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	R ² %	Тест на общий эффект		
Сезон 1 / выборка	Сезон 2 / выборка				Rand. Fix.	Z	P
Т3, нмоль/л							
зима / 668	лето / 634	13	0.13 [0.06, 0.19]	45	R	3.69	0.0002
зима / 399	весна / 556	9	0.06 [0.01, 0.11]	0	R	2.26	0.02
зима / 399	осень / 446	9	0.06 [-0.02, 0.14]	32	R	1.56	0.12
осень / 446	лето / 371	9	0.06 [0.01, 0.12]	15	R	2.16	0.03
весна / 226	лето / 223	8	0.06 [-0.02, 0.13]	13	R	1.54	0.12
весна / 226	осень / 226	8	-0.02 [-0.10, 0.06]	0	F	0.49	0.62
СТ3, пмоль/л							
зима / 7979	лето / 8793	10	-0.10 [-0.34, 0.14]	99	R	0.81	0.42
зима / 3761	весна / 3075	6	-0.05 [-0.21, 0.11]	95	R	0.59	0.55
зима / 3761	осень / 3444	6	0.00 [-0.04, 0.04]	46	R	0.01	1.00
осень / 3444	лето / 4691	6	0.03 [-0.28, 0.35]	99	R	0.19	0.85
весна / 3075	лето / 4691	6	0.02 [-0.15, 0.19]	97	R	0.23	0.82
весна / 3075	осень / 3444	6	0.00 [-0.18, 0.19]	96	R	0.05	0.96
Т4, мкг/дл							
зима / 665	лето / 632	13	0.02 [-0.31, 0.35]	58	R	0.10	0.92
зима / 398	весна / 555	9	-0.04 [-0.21, 0.14]	3	F	0.40	0.69
зима / 398	осень / 445	9	-0.09 [-0.27, 0.09]	0	F	0.95	0.34
осень / 445	лето / 370	9	0.05 [-0.28, 0.39]	60	R	0.31	0.76
весна / 555	лето / 370	9	-0.10 [-0.47, 0.26]	59	R	0.57	0.57
весна / 555	осень / 445	9	-0.13 [-0.45, 0.20]	57	R	0.89	0.38
СТ4, нг/дл							
зима / 8061	лето / 8874	13	-0.02 [-0.04, -0.001]	64	R	2.36	0.02
зима / 3843	весна / 3153	9	0.00 [-0.01, 0.01]	10	R	0.39	0.70
зима / 3843	осень / 3514	9	-0.02 [-0.04, -0.01]	32	R	3.85	0.0001
осень / 3514	лето / 4772	9	0.02 [0.01, 0.02]	0	F	5.75	0.00001
весна / 3153	лето / 4772	9	-0.01 [-0.02, -0.001]	0	F	3.22	0.001
весна / 3153	осень / 3514	9	-0.03 [-0.03, -0.02]	0	F	8.64	0.00001
ТТГ, мМЕ/л							
зима / 15387	лето / 16535	21	0.17 [0.07, 0.28]	72	R	3.23	0.001
зима / 10928	весна / 10090	13	0.14 [0.05, 0.23]	52	R	3.12	0.002
зима / 10928	осень / 11347	13	0.16 [0.12, 0.21]	0	F	7.25	0.00001
осень / 11347	лето / 12187	13	0.09 [-0.05, 0.24]	84	R	1.25	0.21
весна / 10090	лето / 12187	13	0.09 [-0.03, 0.20]	74	R	1.52	0.13
весна / 10090	осень / 11347	13	0.01 [-0.03, 0.06]	0	R	0.56	0.58

Сезонная динамика уровня ТТГ была проанализирована в 19 регионах мира с климатом от субарктического до тропического (табл. 1, 2). Сезонные колебания метеорологических факторов в исследованных регионах показаны в таблице 2. Мы не использовали данные об атмосферном давлении из публикации Mahwi T.O. et al. (2019), поскольку они не соответствуют высоте Сулеймании (35.3°с.ш., 45.3°в.д., 800 м над уровнем моря).

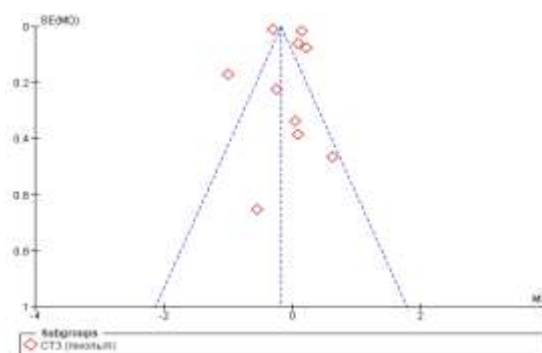
Сезонная динамика ТТГ в разных регионах отличалась достаточно высокой степенью гетерогенности (рис. 14). По итогам метаанализа, у людей величина сезонных изменений циркулирующего ТТГ не была ассоциирована с географической широтой или амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха (рис. 17). Однако значительное повышение уровня ТТГ наблюдалось зимой по сравнению с летом в регионах с выраженными сезонными колебаниями среднемесячного атмосферного давления и pO_2 в воздухе. В регионах, где амплитуда круглогодичных колебаний среднемесячного атмосферного давления и pO_2 была небольшой, уровни ТТГ существенно не различались между зимой и летом (рис. 18). Также наш метаанализ показал, что увеличение ТТГ зимой по сравнению с летом значимо в климате, в котором относительная влажность летом выше, чем зимой, в то время как в климате с противоположной сезонной динамикой влажности воздуха годовая динамика ТТГ неочевидна (рис. 19). Извлечение из метаанализа исследований с большим весом (Kim et al. 2013; Wang et al. 2019) снижала уровень значимости ассоциации ТТГ с pO_2 , атмосферным давлением и влажностью воздуха, однако тенденция зависимости сезонной динамики ТТГ от цирканнуальных колебаний атмосферного давления сохранялась ($P=0.08$).

Сезонная динамика Т3, Т4, СТ4 в разных регионах имела среднюю гетерогенность, а СТ3 - высокую (рис. 12-13). Анализ зависимости цирканнуальной динамики ТГ (зима по сравнению с летом) показал, что у жителей высоких географических широт уровень СТ3 летом значительно выше, чем зимой (рис. 20). Простой корреляционный анализ подтвердил эту зависимость ($r_s = -0.618$, $P = 0.02$), а также показал обратную ассоциацию сезонных изменений СТ3 с сезонными колебаниями температуры воздуха ($r_s = -0.551$, $P = 0.04$).

Повышение Т3 зимой было незначительно сильнее выражено у людей, проживающих в низких географических широтах, а также в регионах с влажным летом (рис. 20, 21). Зависимость сезонных изменений Т3 от других метеорологических факторов не доказана из-за недостаточного количества публикаций (2-3) в одной из субгрупп. По итогам метаанализа, сезонная динамика Т4 и СТ4 не показала зависимости от климата региона (рис. 20-22), но простой корреляционный анализ выявил ассоциацию с колебаниями температуры воздуха (прямую для Т4 $r_s = 0.579$, $P = 0.02$; обратную для СТ4 $r_s = -0.606$, $P = 0.005$).



Тест Эггера $P = 0.13$
Тест Бетта $P = 0.17$



Тест Эггера $P = 0.85$
Тест Бетта $P = 0.62$

Рис. 12 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) трийодтиронина.

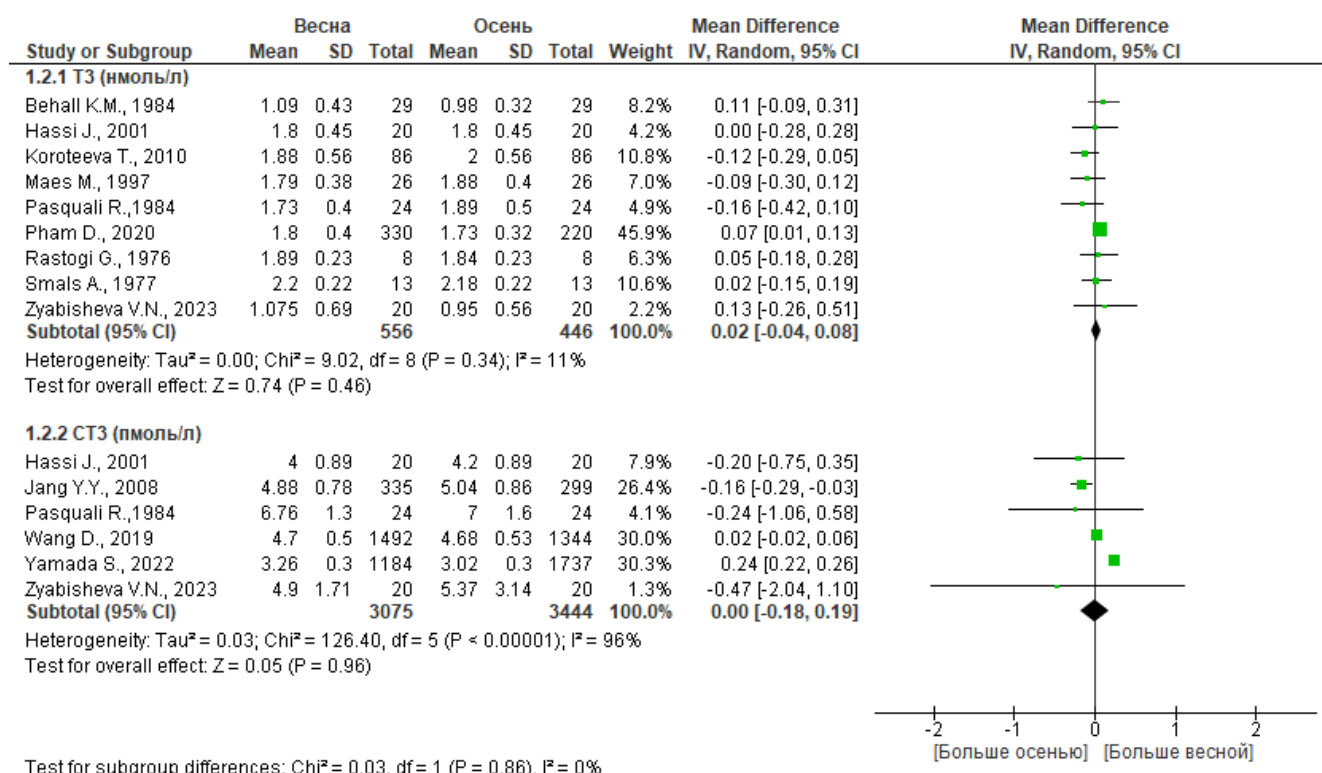
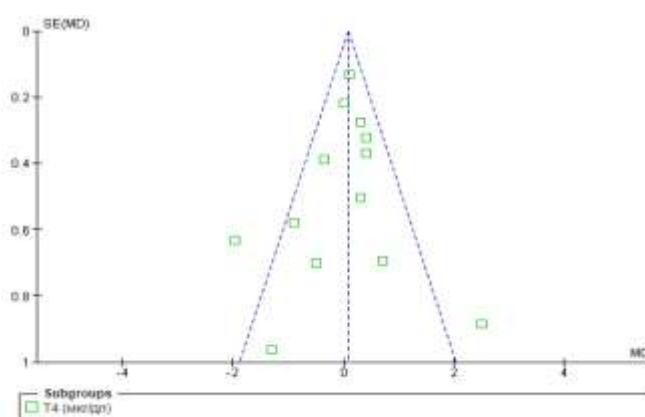
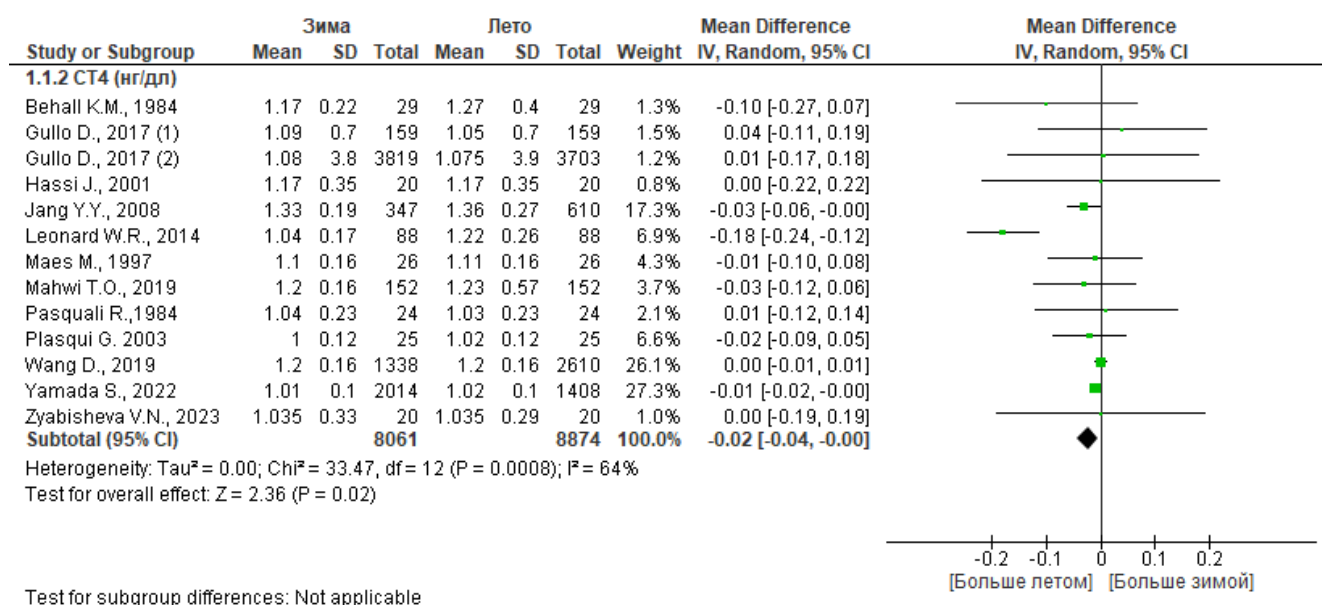
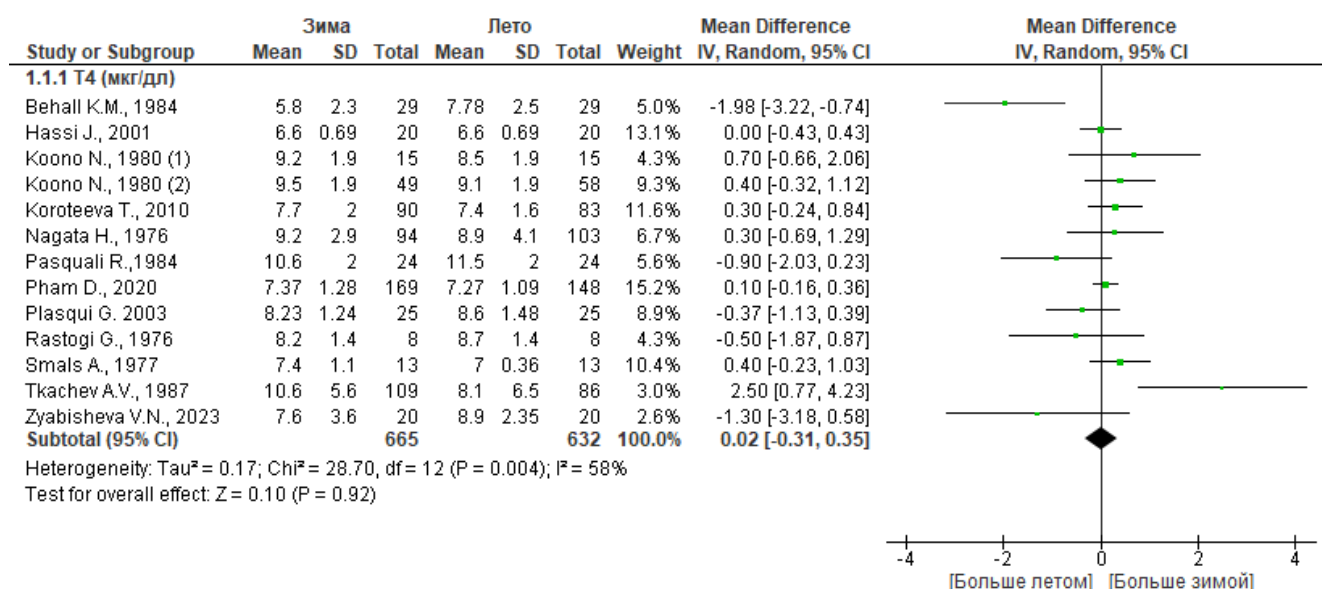
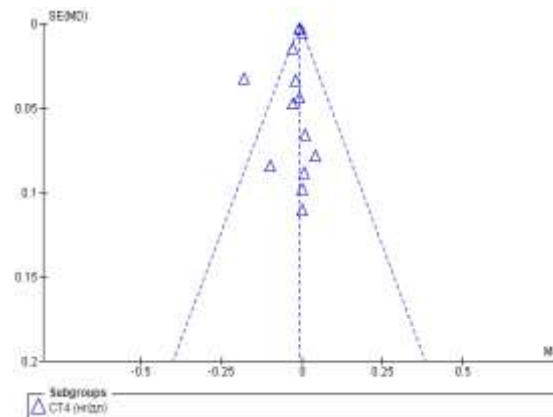


Рис. 12 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) трийодтиронина.



Тест Эггера $P = 0.19$
 Тест Берга $P = 0.94$



Тест Эггера $P = 0.10$
 Тест Берга $P = 0.68$

Рис. 13 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) тироксина.

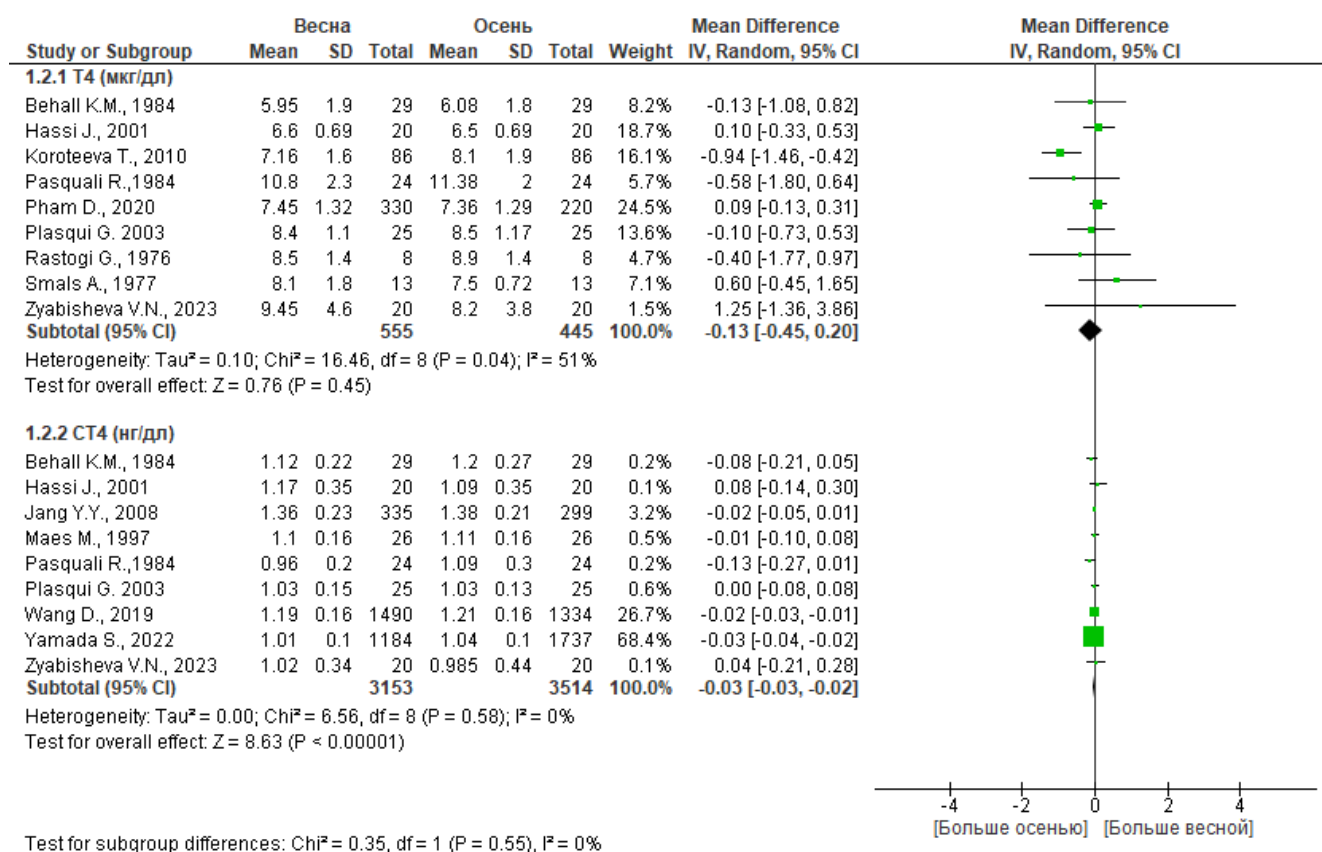


Рис. 13 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) тироксина.

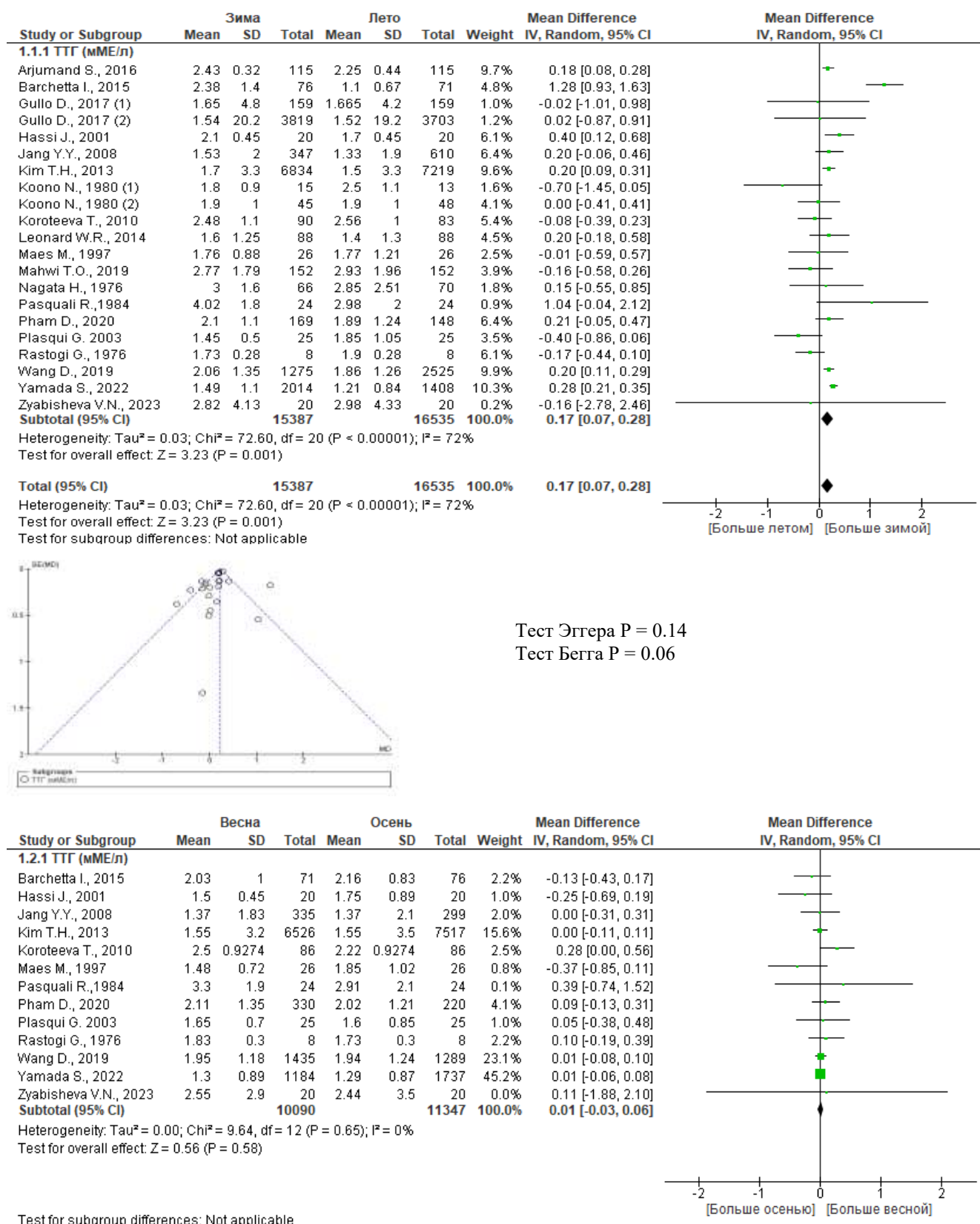


Рис. 14. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом, весна по сравнению с осенью) тиреотропного гормона.

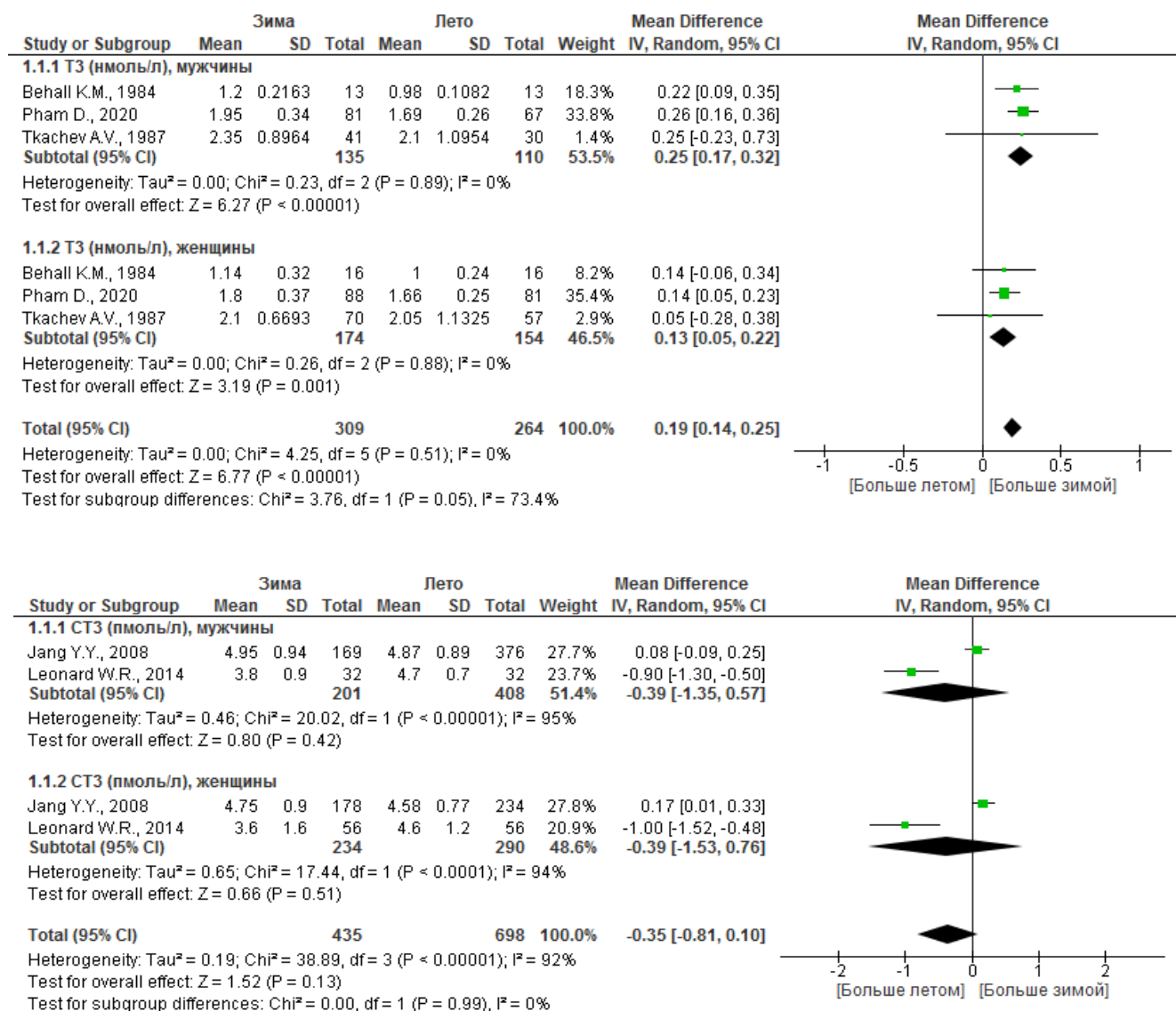


Рис. 15 (а). Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов от пола.

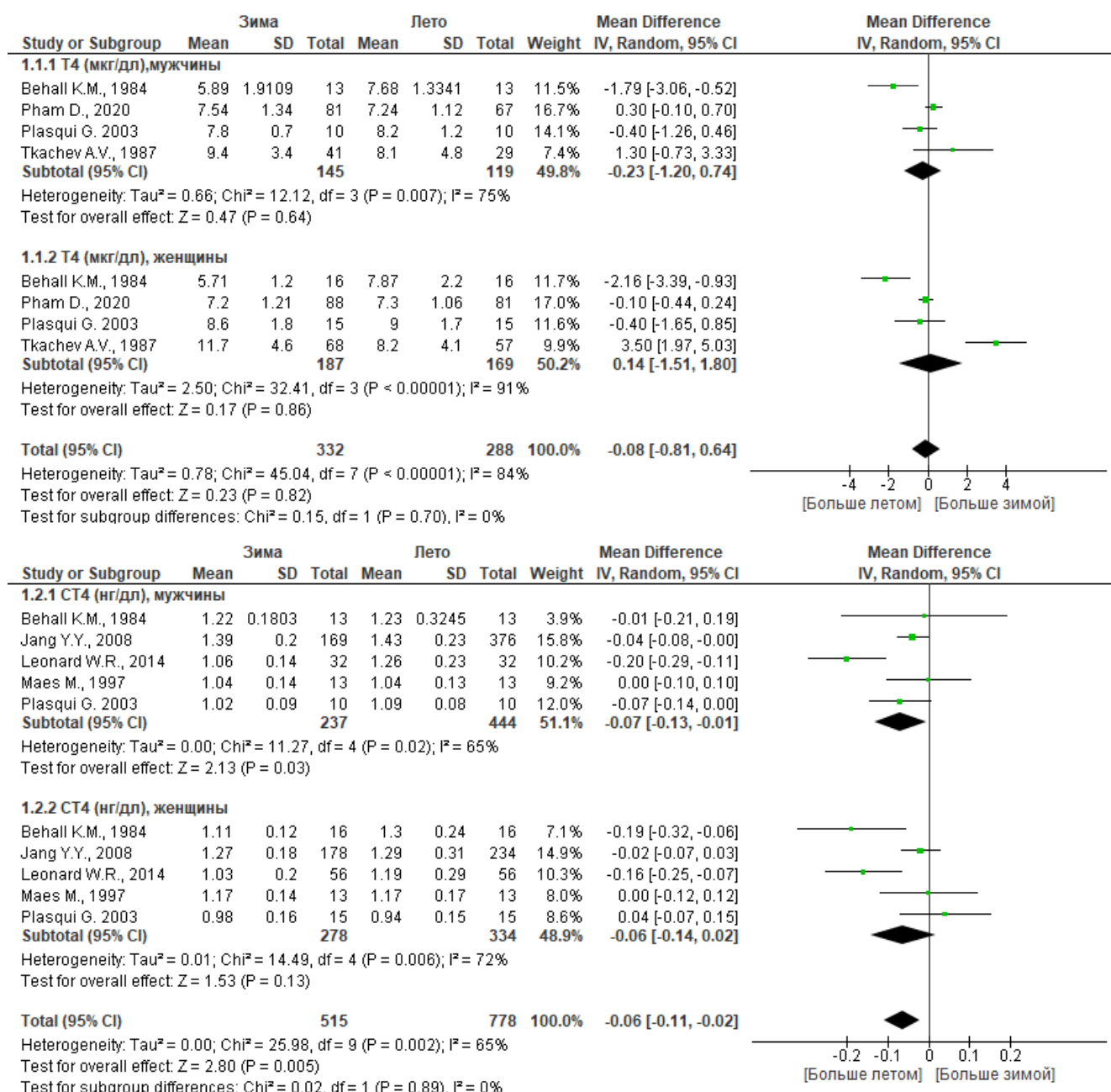


Рис. 15 (б). Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов от пола.

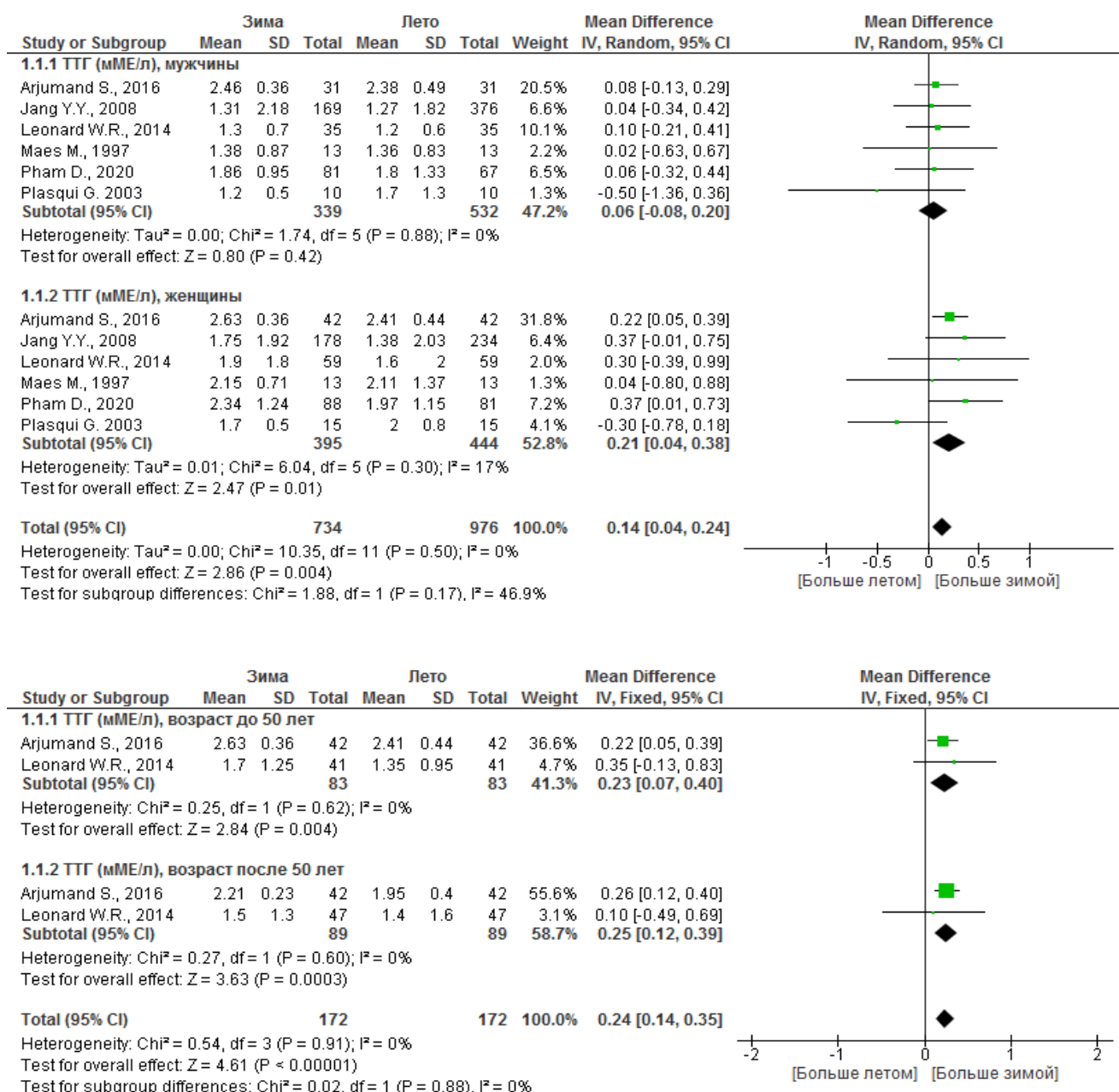


Рис. 16. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ от пола и возраста.

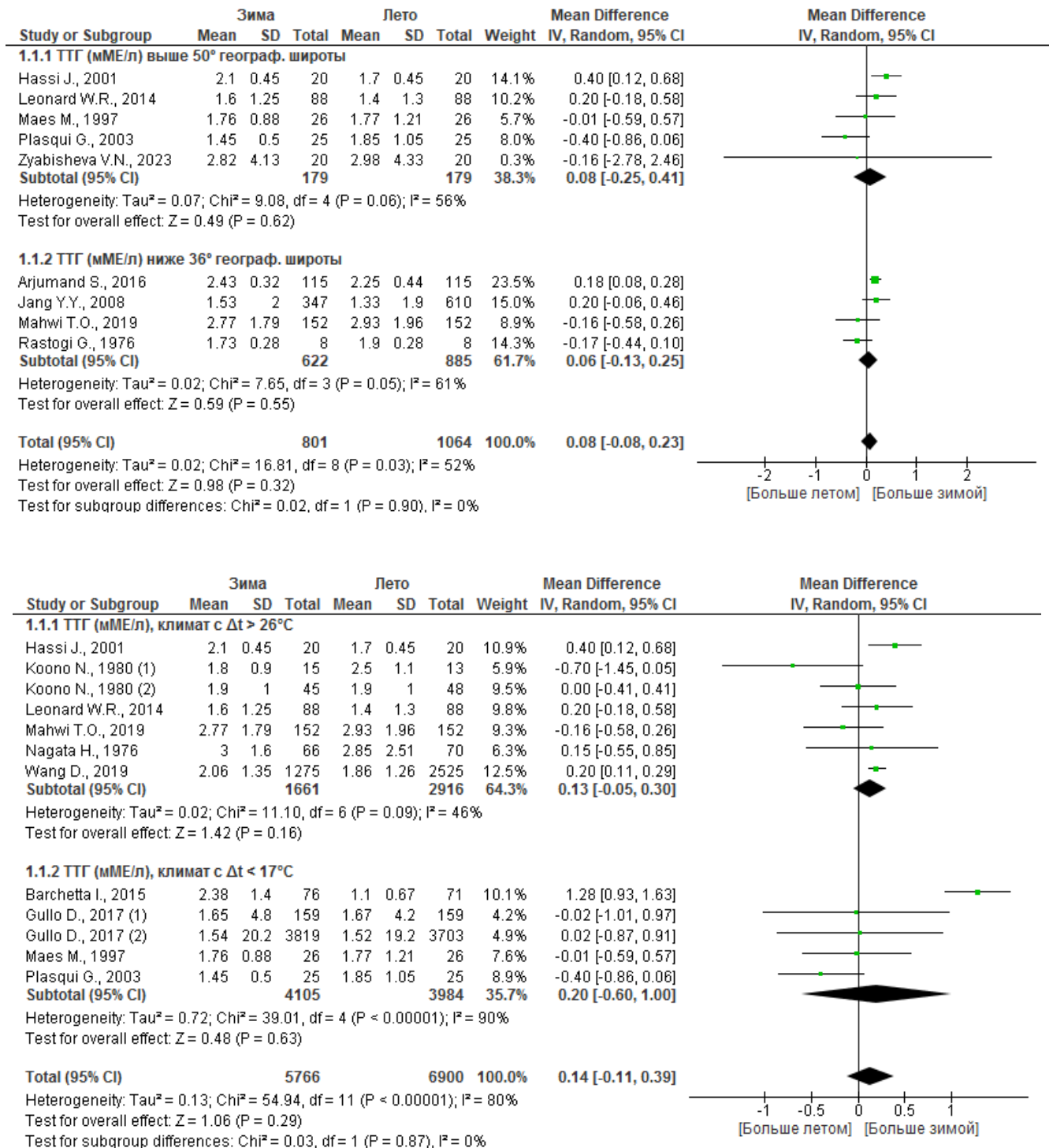


Рис. 17. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

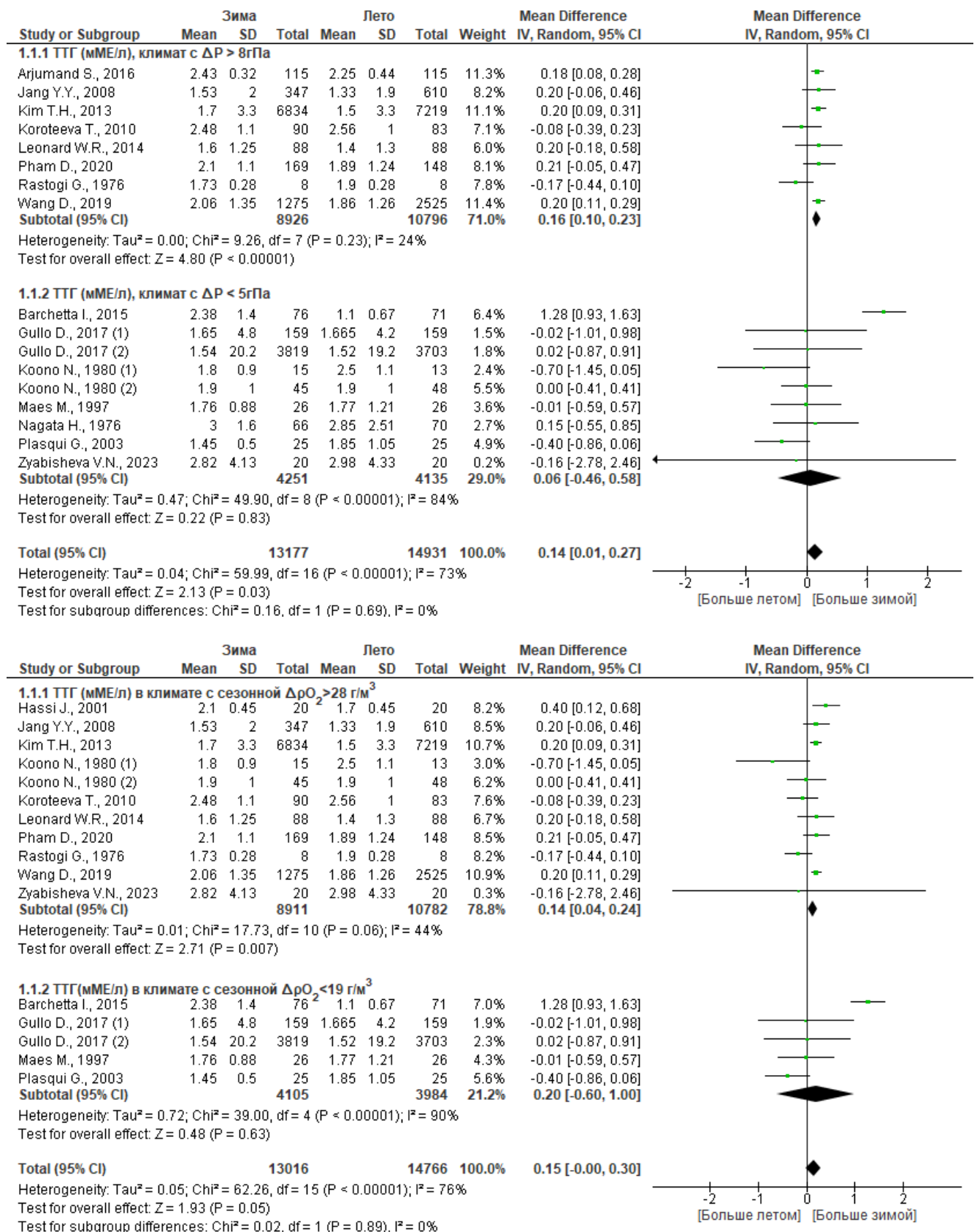


Рис. 18. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе.

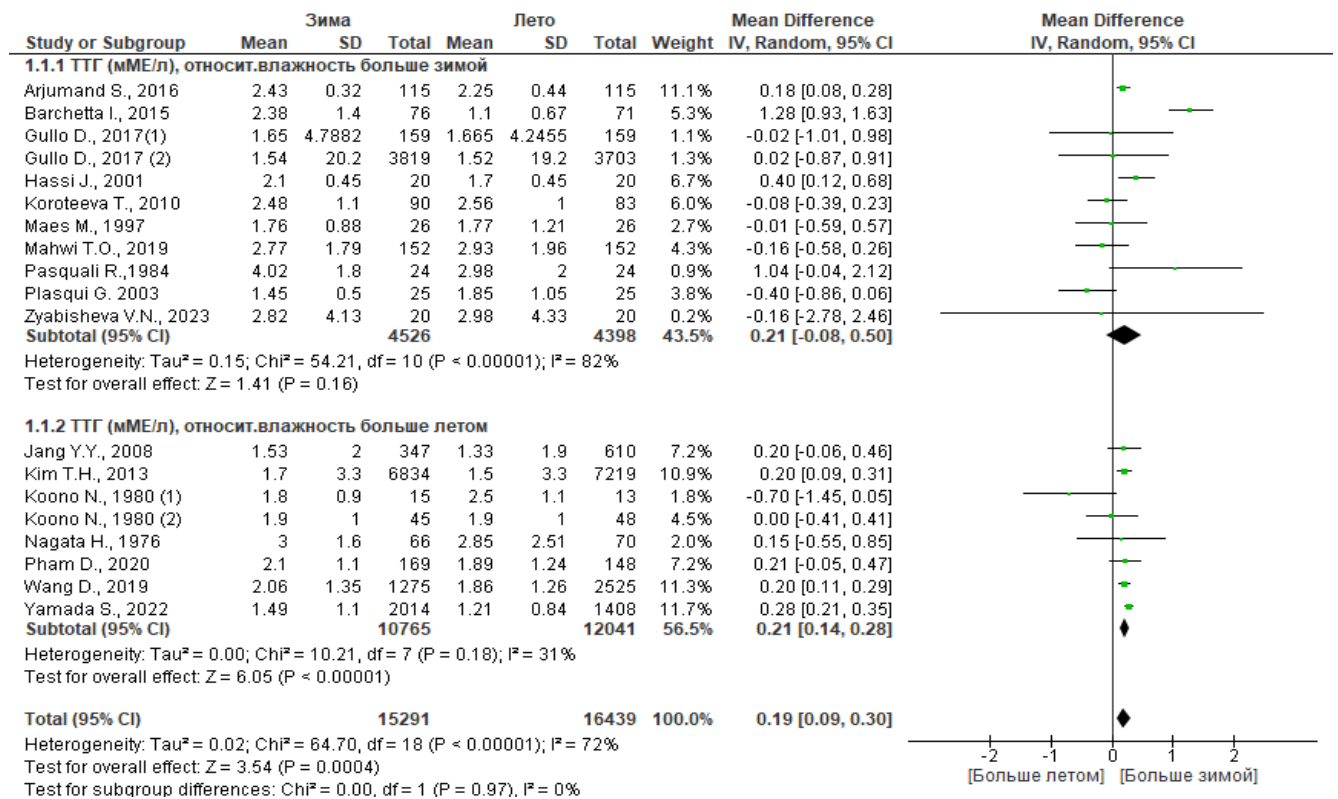


Рис. 19. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

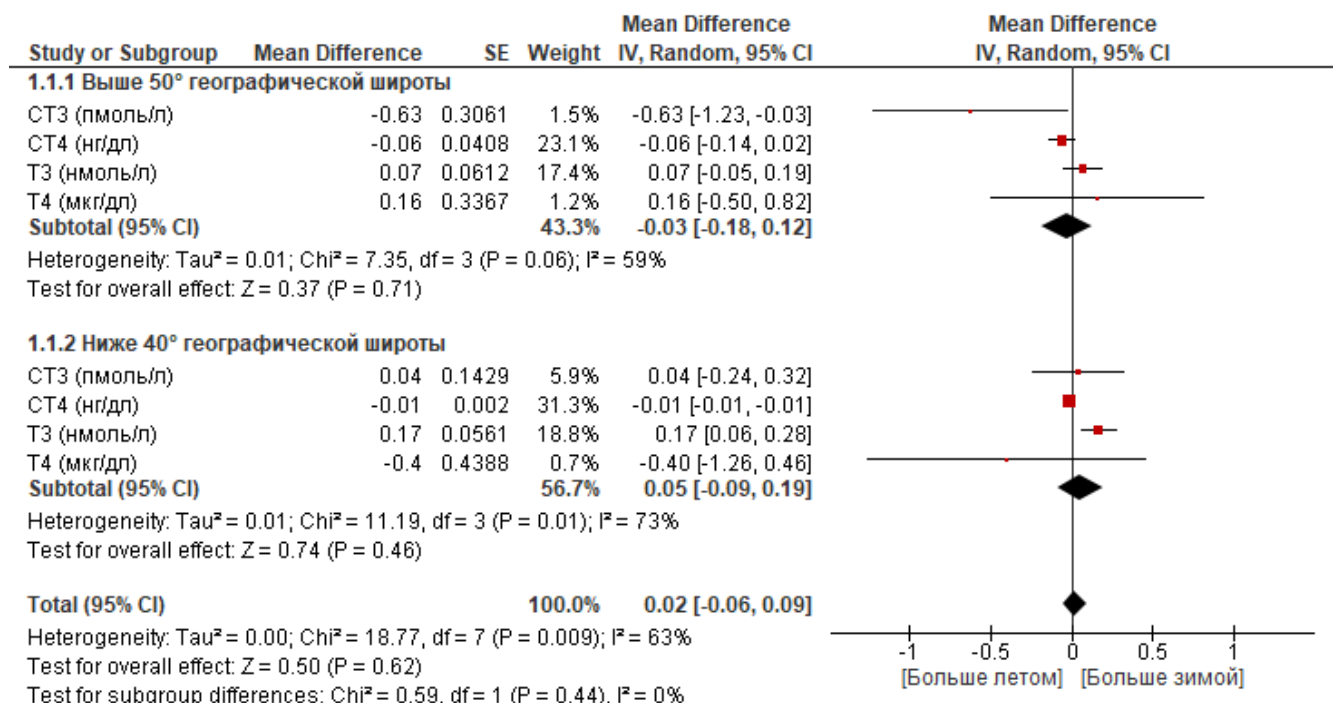


Рис. 20. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с географической широтой.

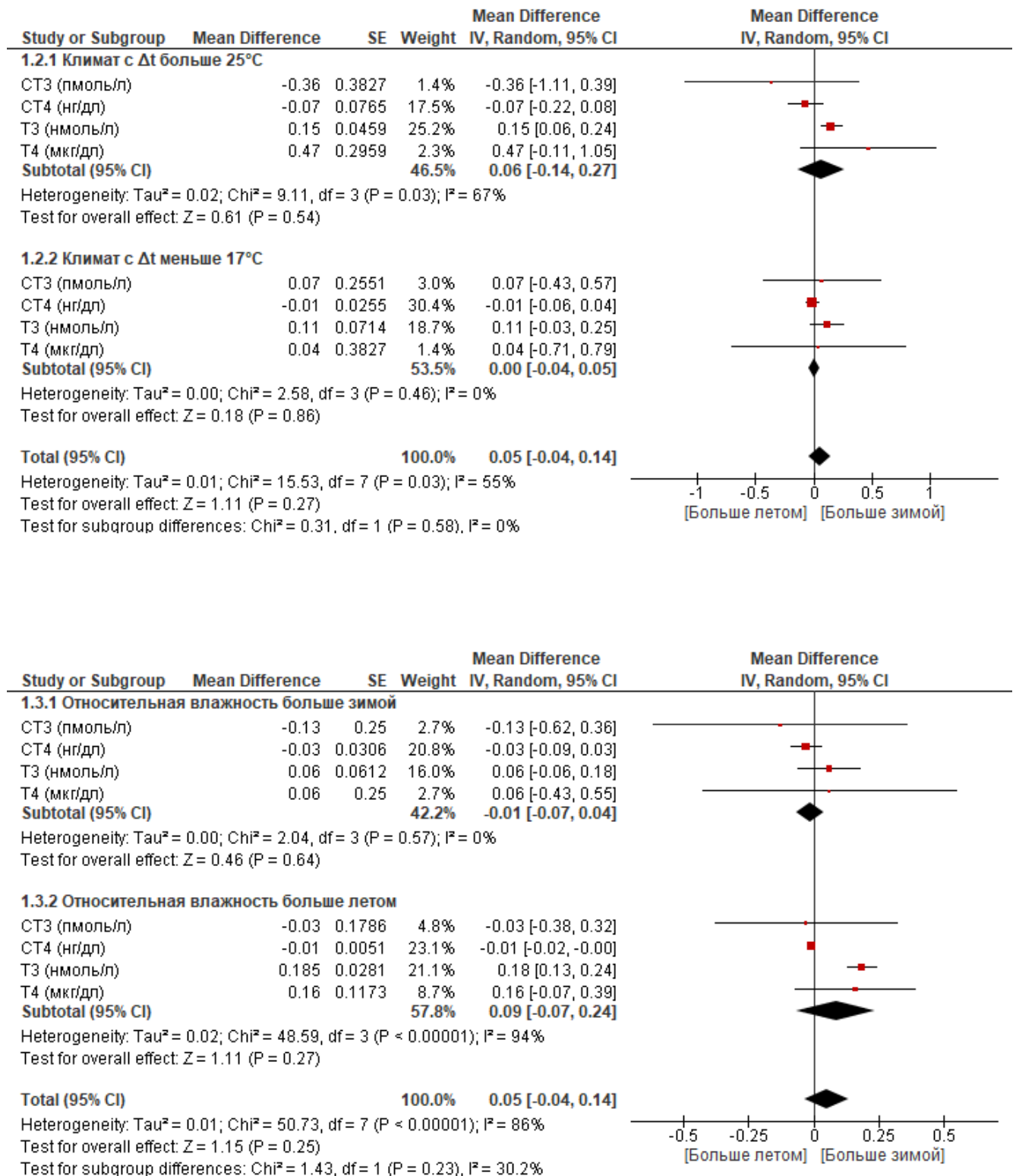


Рис. 21. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры и относительной влажности воздуха.

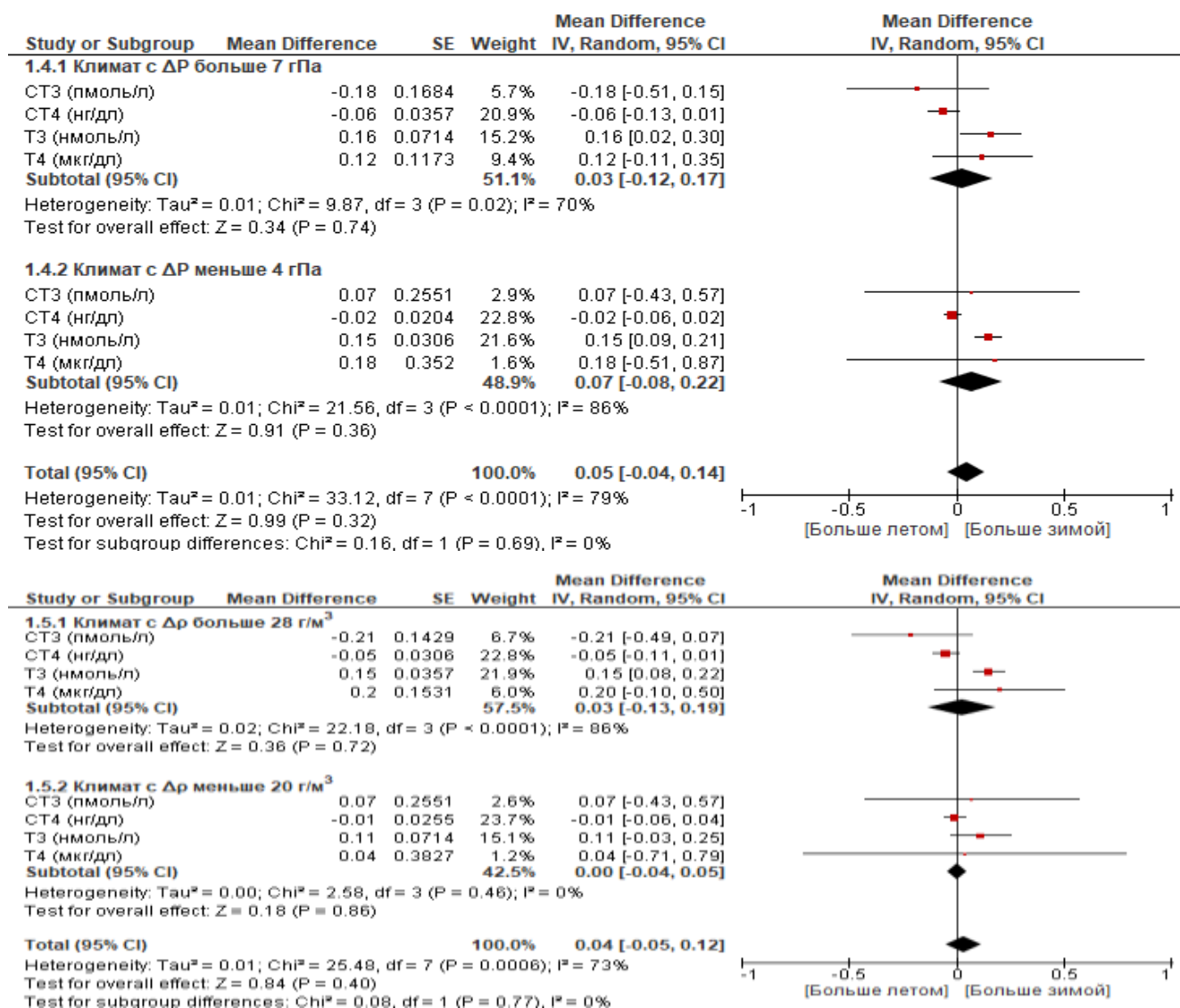


Рис. 22. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе.

Результаты исследования опубликованы: Kuzmenko N.V. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // Chronobiol Int. – 2021. – V. 38. – № 3. – P. 301-317.

3.1.6. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей липидного профиля и глюкозы

По теме метаанализа в базах научной литературы было найдено 5699 публикаций, из них 483 обзора. Для метаанализа было отобрано 30 публикаций: 17 панельных и 13 кросс-секционных исследований сезонной динамики показателей липидного и углеводного обмена. В публикации Коопо N. (1980) было два исследования панельное и кросс-секционное. В таблицах 1 и 3 представлены характеристики исследований, включенных в метаанализ. Для метаанализа были

отобраны только исследования среднего и высокого качества. Графики-воронки и тесты не показали существенной предвзятости при отборе публикаций (рис. 23-26).

Табл. 7. Сезонная динамика показателей липидного профиля

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект		
сезон 1 / выборка	сезон 2 / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
Триглицериды, мг/дл							
зима / 5283	лето / 6109	16	-1.41 [-9.61, 6.79]	80	R	0.34	0.74
зима / 3455	весна / 3025	9	-0.43 [-14.91, 14.05]	81	R	0.06	0.95
зима / 3455	осень / 4452	9	-6.35 [-19.38, 6.68]	76	R	0.96	0.34
осень / 4452	лето / 4262	9	0.59 [-11.84, 13.03]	72	R	0.09	0.93
весна / 848	лето / 817	8	-4.90 [-12.10, 2.29]	0	F	1.34	0.18
весна / 3025	осень / 4452	9	-6.95 [-18.60, 4.71]	71	R	1.17	0.24
Общий холестерин, мг/дл							
зима / 7107	лето / 7550	21	6.10 [3.10, 9.11]	50	R	3.98	0.0001
зима / 5114	весна / 4552	11	4.12 [-1.31, 9.56]	59	R	1.49	0.14
зима / 5114	осень / 5448	11	4.97 [0.21, 9.74]	49	R	2.05	0.04
осень / 1816	лето / 2060	10	2.17 [-1.97, 6.30]	0	F	1.03	0.30
весна / 2375	лето / 2060	10	3.08 [-1.10, 7.27]	0	F	1.44	0.15
весна / 2375	осень / 1816	10	0.96 [-3.22, 5.13]	0	F	0.45	0.65
Липопротеины низкой плотности, мг/дл							
зима / 5183	лето / 6011	14	8.76 [3.98, 13.55]	87	R	3.59	0.0003
зима / 3279	весна / 2825	6	6.23 [-2.07, 14.54]	84	R	1.47	0.14
зима / 3279	осень / 4280	6	7.11 [-2.51, 16.73]	88	R	1.45	0.15
осень / 648	лето / 648	5	3.27 [-1.22, 7.76]	0	R	1.43	0.15
весна / 2825	лето / 4093	6	5.00 [-0.78, 10.78]	66	R	1.69	0.09
весна / 648	осень / 648	5	0.42 [-4.17, 5.01]	0	R	0.18	0.86
Липопротеины высокой плотности, мг/дл							
зима / 5188	лето / 6023	14	1.73 [0.42, 3.04]	58	R	2.58	0.01
зима / 3282	весна / 2828	6	0.27 [-1.68, 2.21]	51	R	0.27	0.79
зима / 3282	осень / 4283	6	-0.19 [-2.84, 2.46]	73	R	0.14	0.89
осень / 4283	лето / 4096	6	0.50 [-0.69, 1.69]	20	R	0.82	0.41
весна / 2828	лето / 4096	6	0.03 [-1.63, 1.69]	41	R	0.03	0.97
весна / 2828	осень / 4283	6	-0.17 [-2.68, 2.35]	70	R	0.13	0.90

Из публикации Hoffman A.A. et al. (1967) были взяты данные только по ОХ, поскольку для триглицеридов были представлены только средние значения без SD или SEM. Из работы Suarez L. и Barrett-Connor E. (1982) были взяты данные по уровню глюкозы для мужчин и для женщин, не находящихся на гормональной терапии.

По результатам проведенного нами метаанализа, у людей уровень циркулирующих триглицеридов не показал выраженной сезонной динамики. Уровни ОХ, ЛНП были выше в более холодный сезон, чем в более теплый. Различия были статистически значимы при сравнении зимы и лета (для ОХ, ЛНП, ЛВП), а для ОХ также при сравнении зимы и осени (табл. 7, рис. 23-25). Уровень глюкозы был выше зимой по сравнению с летом и осенью, а уровень инсулина зимой и летом существенно не различались (табл. 8, рис. 26). Зимой уровень триглицеридов составлял в среднем 113.5 ± 28.6 мг/дл, ОХ - 207.9 ± 18.5 мг/дл, ЛНП – 127.4 ± 13.8 мг/дл, ЛВП – 56.2 ± 9.2 мг/дл, глюкозы – 92.8 ± 7.5 мг/дл. Летом уровень триглицеридов был 113.8 ± 30.7 мг/дл, ОХ – 198.5 ± 22.9 мг/дл, ЛНП – 116.1 ± 19.5 мг/дл, ЛВП – 55.7 ± 10.6 мг/дл, глюкозы – 90.4 ± 8.4 мг/дл.

Исследование Sung K.C. (2006) из-за слишком большого веса было исключено из следующих сравнений: для триглицеридов (весна по сравнению с летом), для ОХ (лето по сравнению с осенью и весной, а также при сравнении весны и осени), для ЛНП (осень по сравнению с весной и летом).

Табл. 8. Сезонная динамика глюкозы и инсулина

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект		
сезон 1 / выборка	сезон 2 / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
Глюкоза, мг/дл							
зима / 6567	лето / 6809	18	2.27 [0.66, 3.88]	79	R	2.76	0.006
зима / 4893	весна / 4632	12	0.90 [-0.95, 2.76]	73	R	0.95	0.34
зима / 4893	осень / 6272	12	2.14 [0.36, 3.93]	71	R	2.35	0.02
осень / 6272	лето / 5129	12	-0.02 [-1.26, 1.21]	42	R	0.04	0.97
весна / 4632	лето / 5129	12	1.23 [-1.24, 3.70]	85	R	0.98	0.33
весна / 4632	осень / 6272	12	1.20 [-0.90, 3.30]	81	R	1.12	0.26
Инсулин, мМЕ/л							
зима / 434	лето / 409	5	0.58 [-1.24, 2.41]	90	F	0.63	0.53

По результатам работ, в которых одновременно исследовались мужчины и женщины, пол не оказывал влияния на сезонную динамику показателей липидного профиля и глюкозы (рис. 27-29). Следует отметить, что по результатам работ, включенных в этот метаанализ, мужчины и

женщины существенно не различались по показателям липидного профиля и глюкозы, за исключением более высокого уровня триглицеридов у мужчин (136 ± 48 мг/дл по сравнению 109 ± 22 мг/дл у женщин).

Работ, исследующих сезонную динамику липидов и углеводов одновременно на людях разного возраста, было найдено очень мало. По результатам отдельных работ сезонная динамика ОХ и глюкозы не зависела от возраста (Kristal-Boneh et al. 1993; Suarez and Barrett-Connor 1982). Работа (Кочан и Есева 2009) показала, что в группе людей 18-20 лет уровень ОХ и глюкозы выше летом, чем зимой, а у людей 30-59 лет сезонная динамика этих показателей обратная. Корреляционный анализ показал обратную корреляцию сезонных изменений ЛНП (зима по сравнению с летом) с возрастом $r_s = -0.516$ ($P = 0.03$).

Сезонная динамика липидов и углеводов была проанализирована в 23 регионах Земного шара (в 20 регионах Северного полушария и в 3 регионах Южного полушария) с климатом от субарктического до тропического (табл. 1 и 2). Тренд сезонной динамики показателей липидного профиля и глюкозы существенно не различался в Северном и Южном полушарии. В Южном полушарии по результатам трех работ (Calton et al. 2017; Kreindl et al. 2014; Lucas et al. 2005) уровень холестерина и глюкозы был больше зимой, чем летом.

Результаты сезонной динамики показателей липидного профиля и глюкозы в разных регионах отличались средней и высокой степенью гетерогенности (рис. 23-26). По итогам нашего метаанализа у людей сезонная динамика (зима по сравнению с летом) триглицеридов не зависела от географической широты, амплитуды цирканнуальных изменений атмосферного давления, относительной влажности воздуха и pO_2 в воздухе (рис. 30-32). Однако в регионах с большим температурным контрастом между зимой и летом наблюдалось существенное повышение уровня триглицеридов зимой по сравнению с летом. В климате, где разница между зимними и летними температурами была маленькой, сезонная динамика триглицеридов не была выражена (рис. 33).

Не было установлено зависимости сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ОХ и глюкозы от географической широты, а также с амплитуды цирканнуальных колебаний температуры воздуха и pO_2 в воздухе (рис. 34-36). В то же время сезонная динамика ЛНП и ЛВП была более выражена в регионах, расположенных ниже 36° географической широты, но при этом субгруппа «выше 50° географической широты» включала всего 3 исследования с большой гетерогенностью данных (рис. 37). Извлечение работы с большим весом (Kamezaki F. et al., 2010 (a)) отменяло эту закономерность для ЛВП. Сезонная динамика липопротеинов не зависела от амплитуды цирканнуальных колебаний температуры воздуха и pO_2 в воздухе (рис. 38, 39).

Значительное увеличение уровня ОХ, ЛВП и глюкозы зимой по сравнению с летом наблюдалось у людей, проживающих в регионах с выраженным повышением среднемесячной величины атмосферного давления зимой по сравнению с летом. Существенных изменений зимой

по сравнению с летом ОХ, ЛВП и глюкозы не было у людей, проживающих в климате, в котором атмосферное давление зимой и летом существенно не различалось (рис. 40, 41). Извлечение из метаанализа исследований с большим весом (Kamezaki et al. 2010 (a); Sung 2006) не изменяло этих закономерностей. Простой корреляционный анализ показал прямую ассоциацию между сезонными изменениями уровня глюкозы и колебаниями атмосферного давления ($r_s = 0.476$, $P = 0.01$). Сезонная динамика ЛНП не имела ассоциаций с атмосферным давлением (рис. 41).

В климате с влажной зимой сезонные изменения ОХ были существенно больше, чем в регионах с влажным летом, скорее всего за счет сезонных изменений ЛНП, поскольку сезонная динамика ЛВП с максимумом зимой была более выражена в регионах с влажным летом (рис. 42, 43). Извлечение из метаанализа исследований с большим весом (Kamezaki et al. 2010 (a); Sung 2006) не изменяло этих закономерностей. Множественная линейная регрессия подтвердила эту закономерность (дов. интер. для ОХ [0.198; 1.082], $P = 0.007$; для ЛНП [0.328, 0.768], $P = 0.0004$); простая корреляция составляла для ОХ $r_s = 0.514$ ($P = 0.007$), для ЛНП $r_s = 0.662$ ($P = 0.005$). Сезонная динамика глюкозы не зависела от сезонных изменений влажности воздуха (рис. 42).

Следует отметить, что исследования сезонной динамики инсулина включили всего 5 работ, поэтому по результатам нашего метаанализа сделать окончательный вывод о сезонных колебаниях инсулина и их зависимости от климата региона нельзя.

Данный метаанализ был проведен без учета региональных особенностей сезонных изменений в образе жизни людей (рацион питания, праздники, посты, распространенность сезонных видов спорта и участия в сезонных работах, например сельскохозяйственных, и т. д.). Однако то, что, по результатам нашего метаанализа, вектор сезонной динамики показателей липидного профиля и глюкозы совпадал в Северном и Южном полушарии свидетельствует о том, что, например, Рождественские праздники не оказывают существенного влияния на сезонные колебания этих параметров.

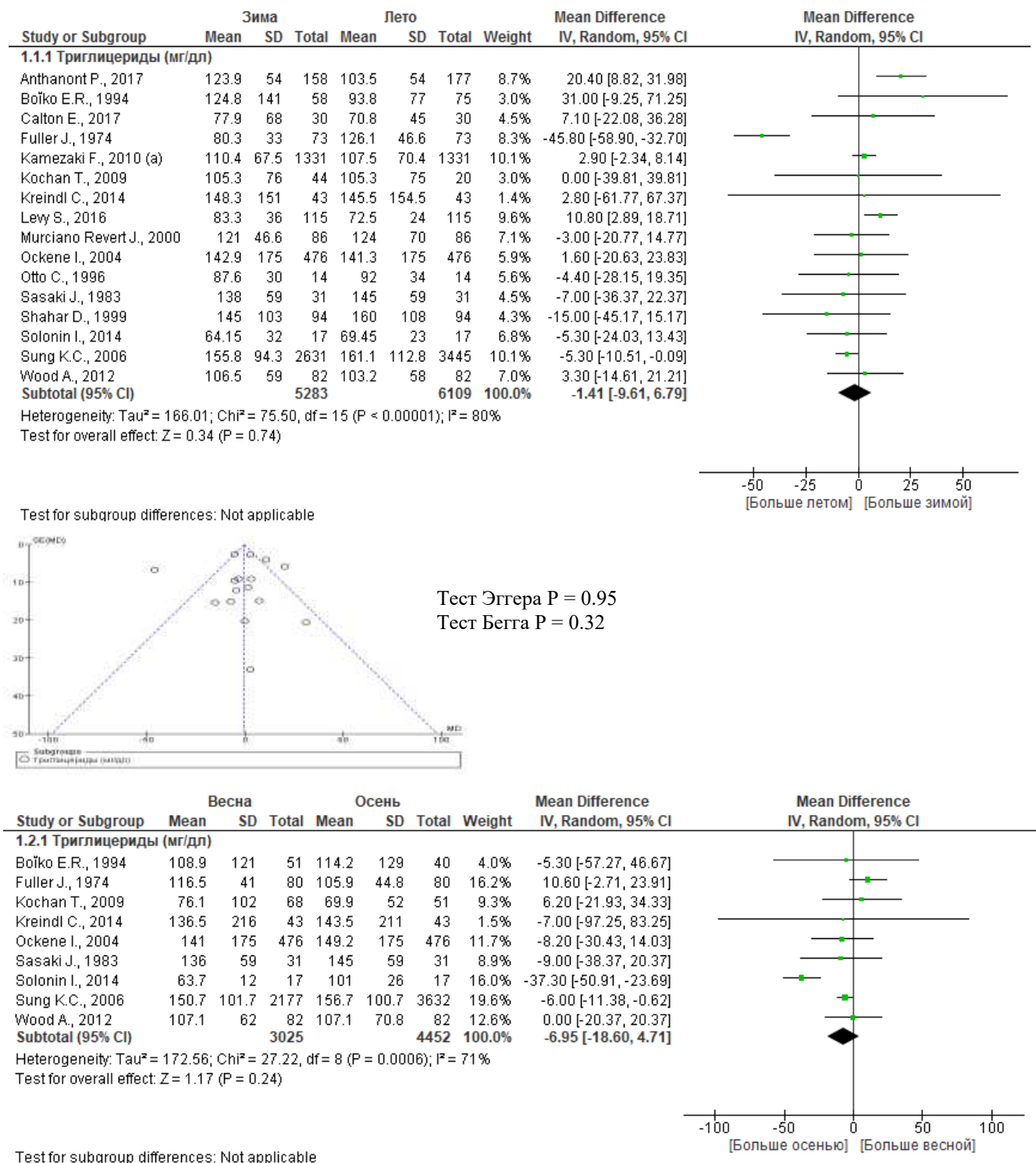


Рис. 23. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) триглицеридов.

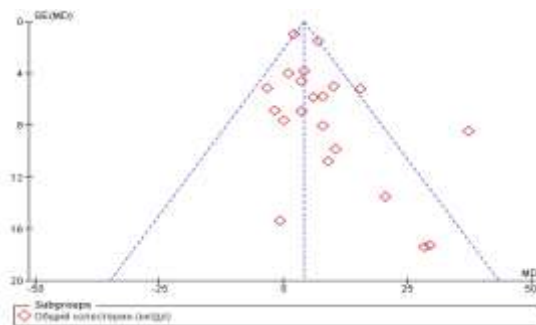
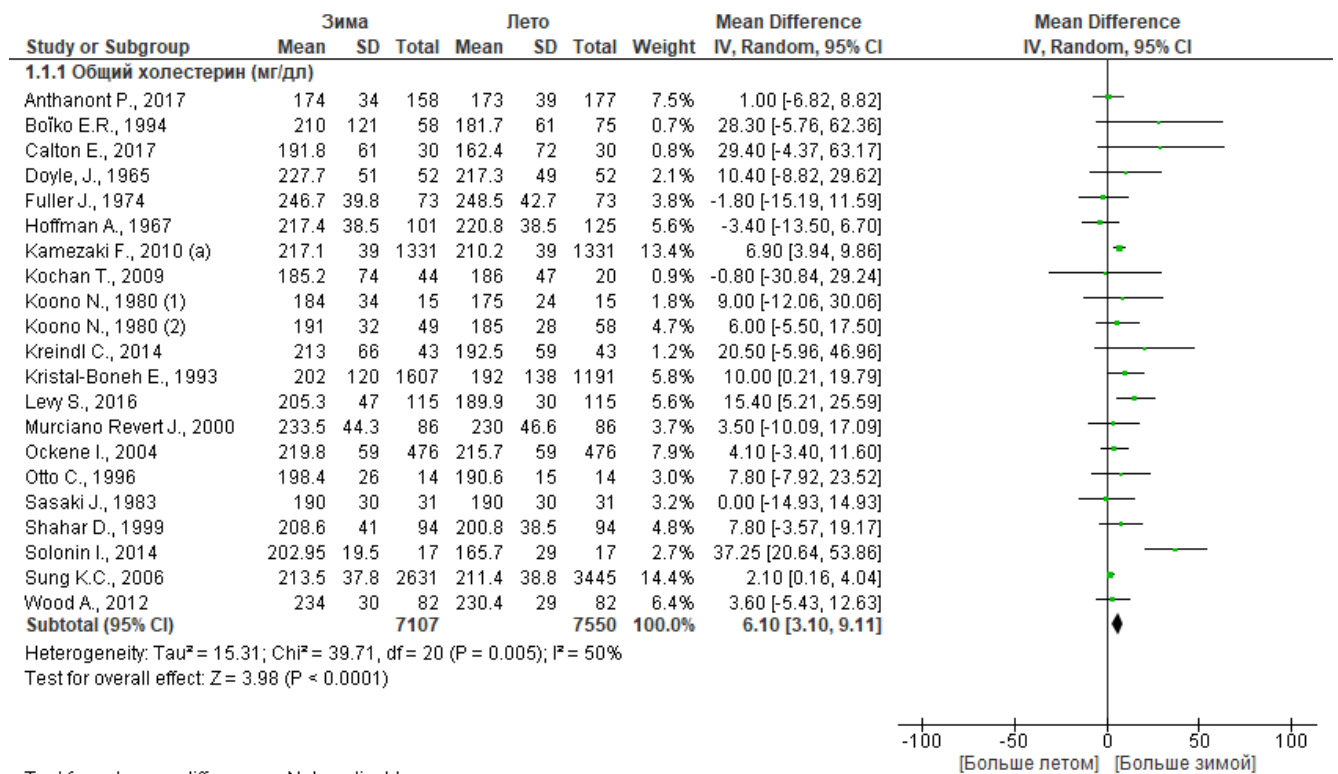
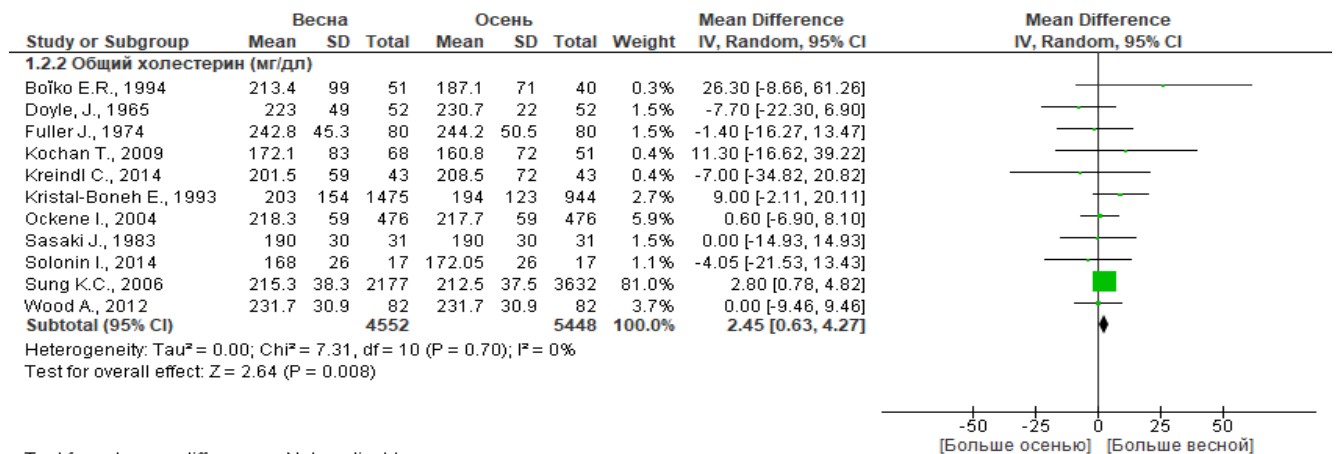
Тест Эггера $P = 0.10$ Тест Бегга $P = 0.09$ 

Рис. 24. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) общего холестерина.

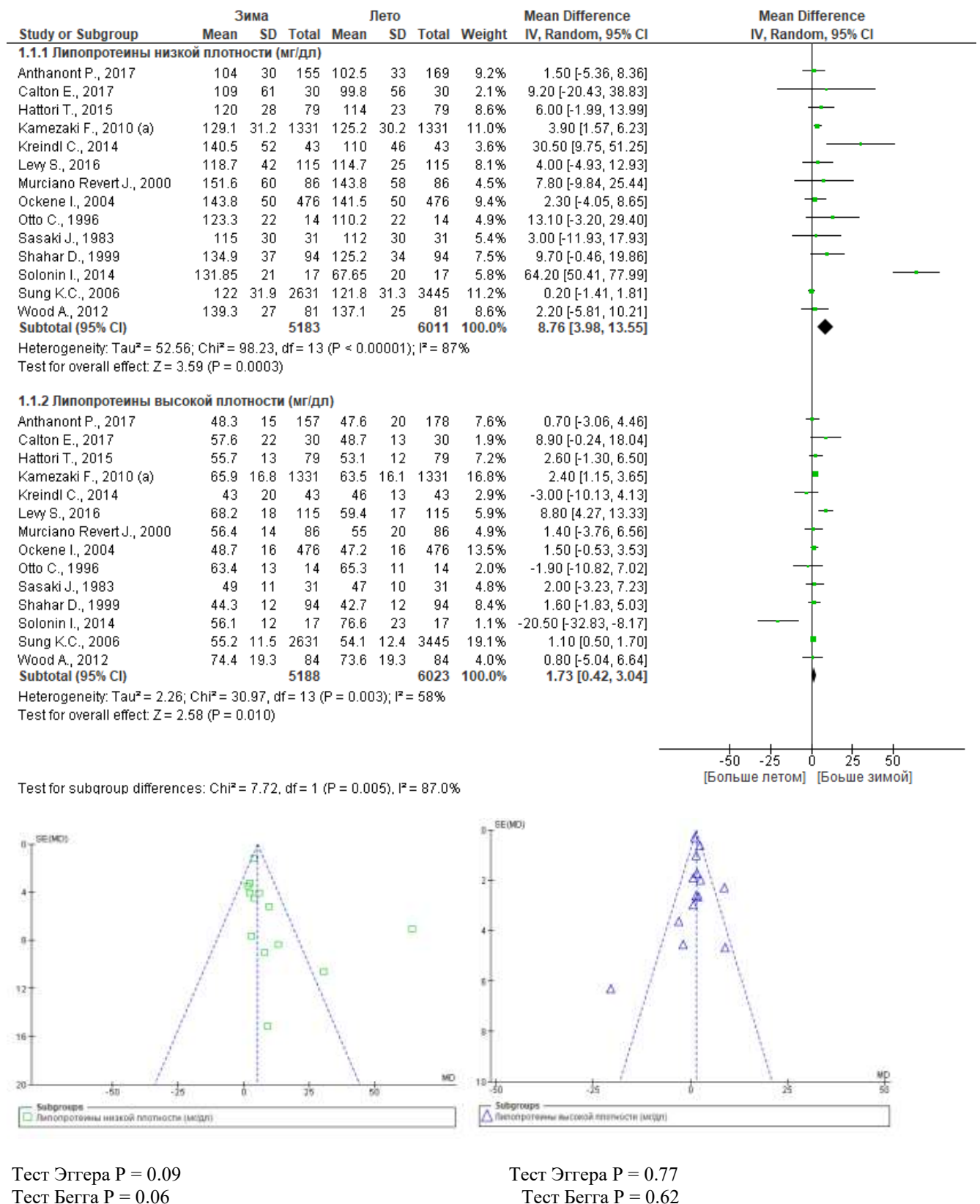


Рис. 25 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) липопротеинов.

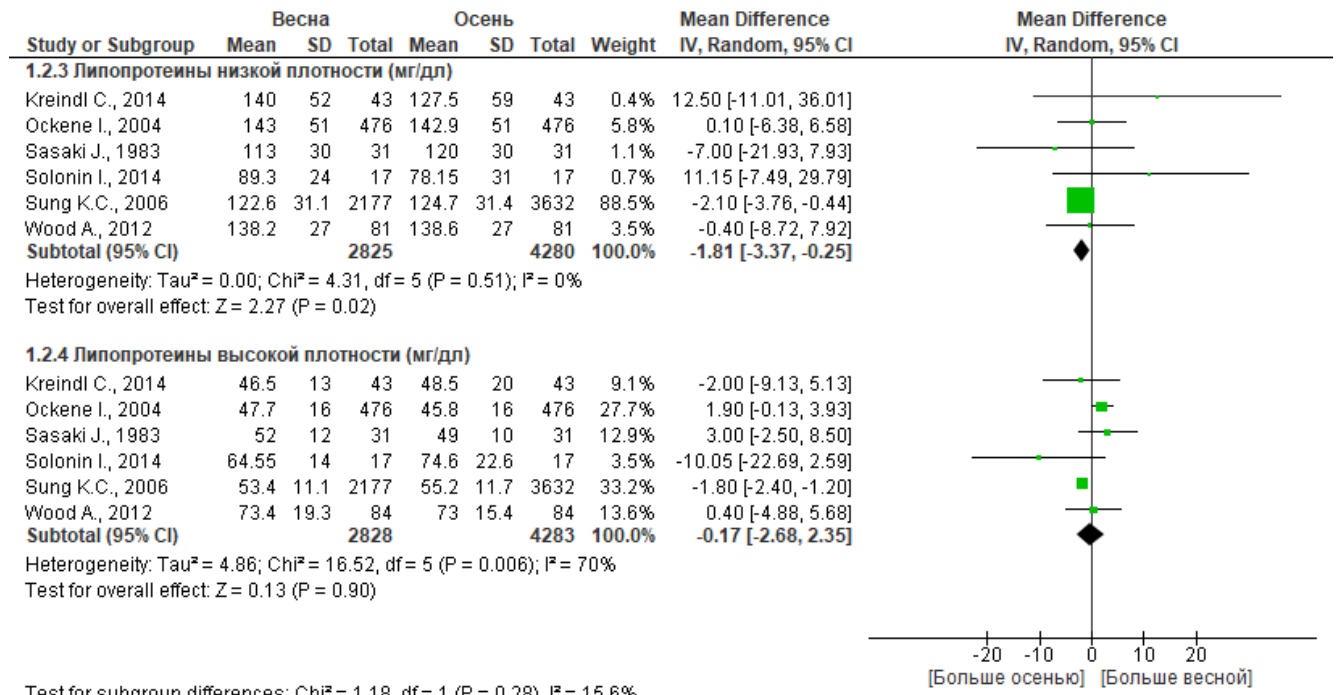


Рис. 25 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) липопротеинов.

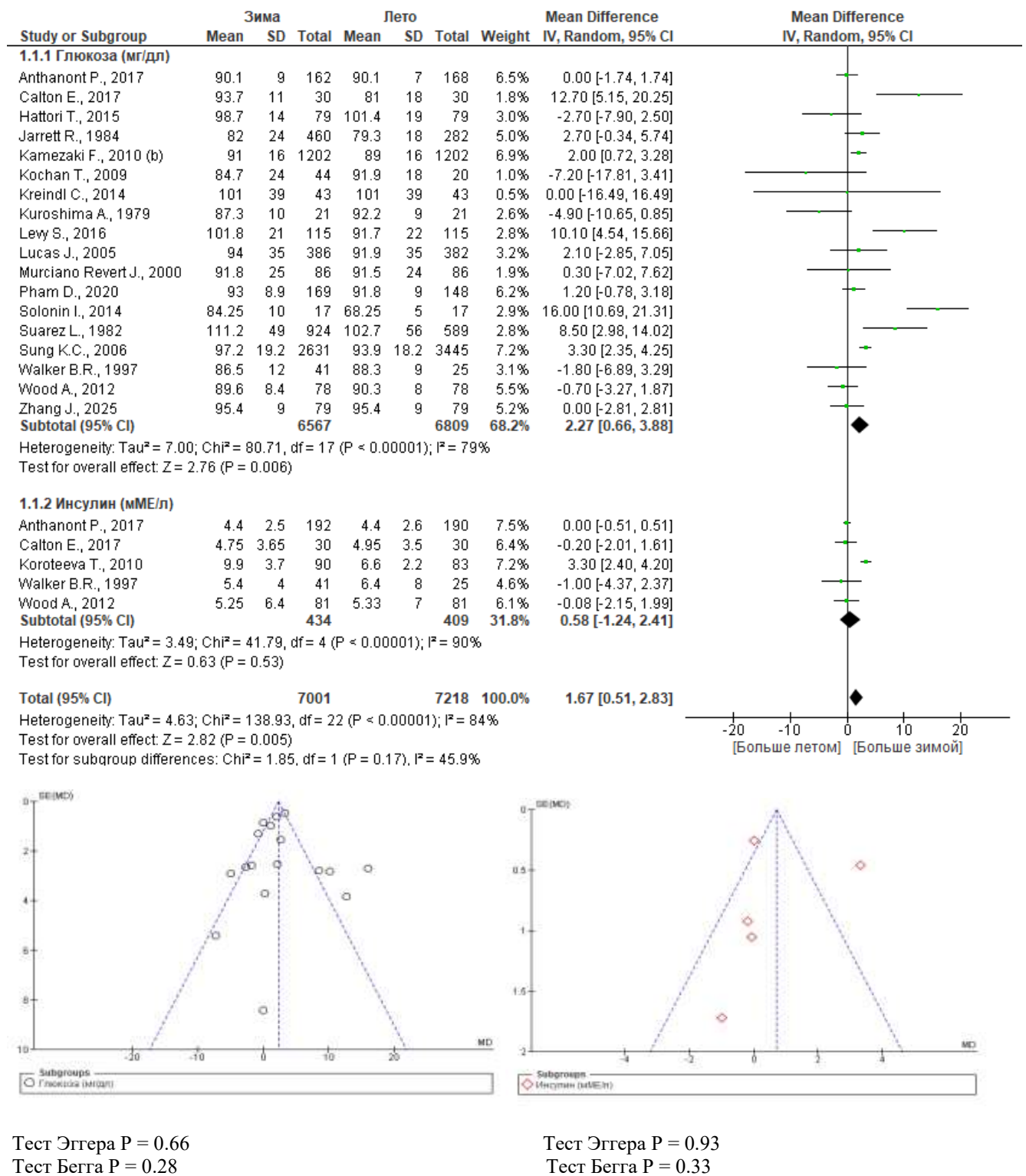


Рис. 26 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) глюкозы и инсулина.

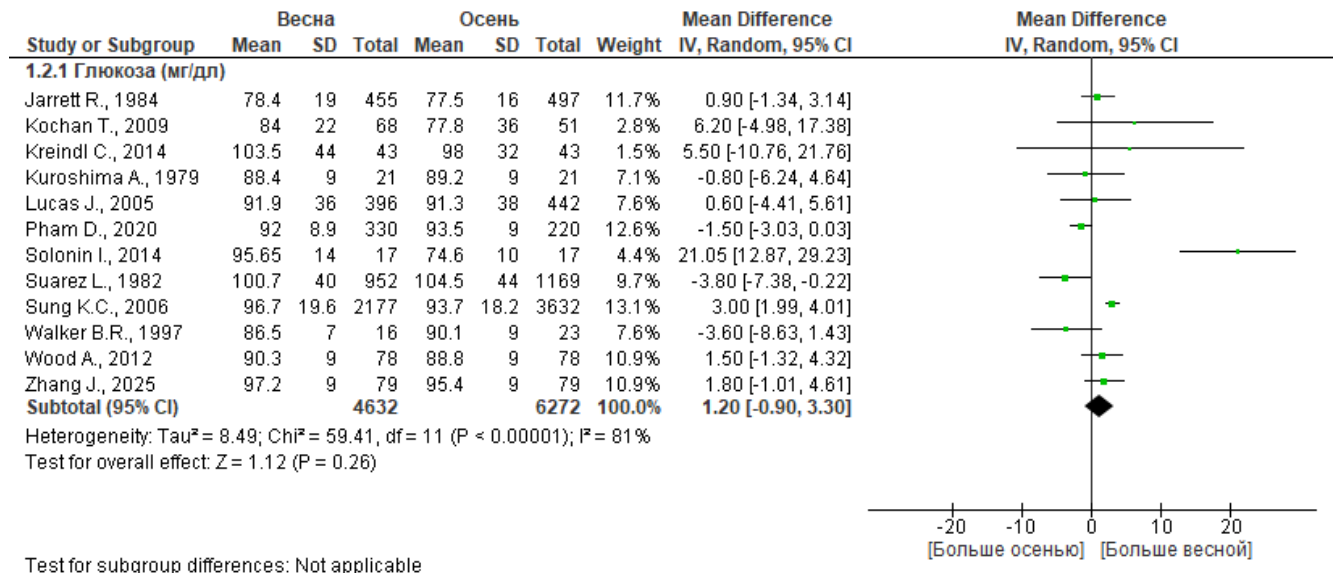


Рис. 26 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) глюкозы.

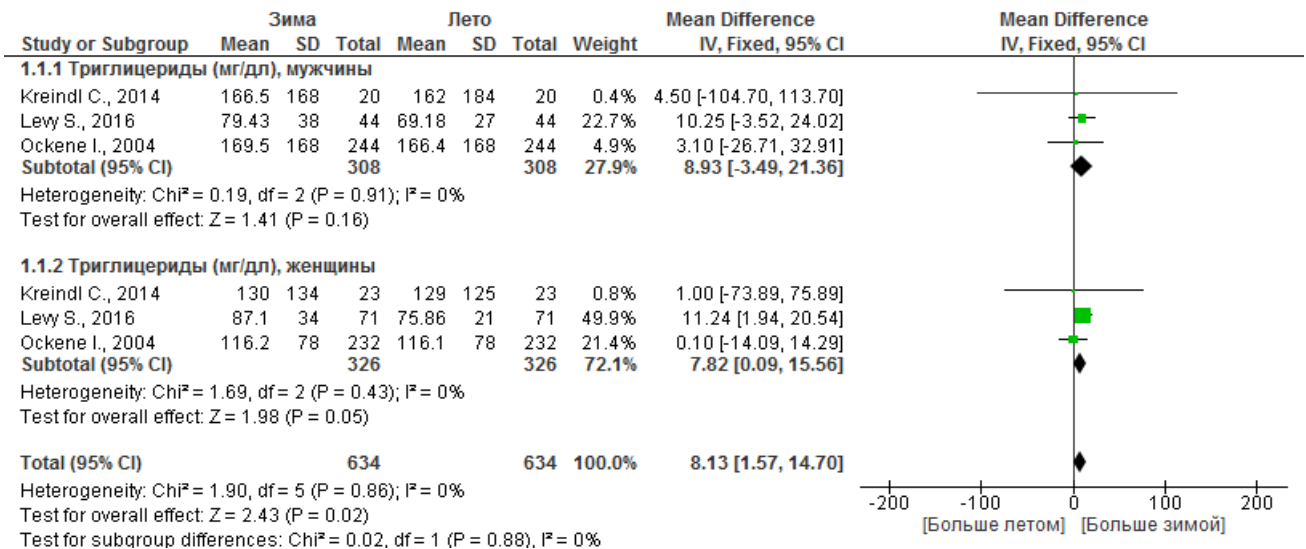


Рис. 27. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов от пола.

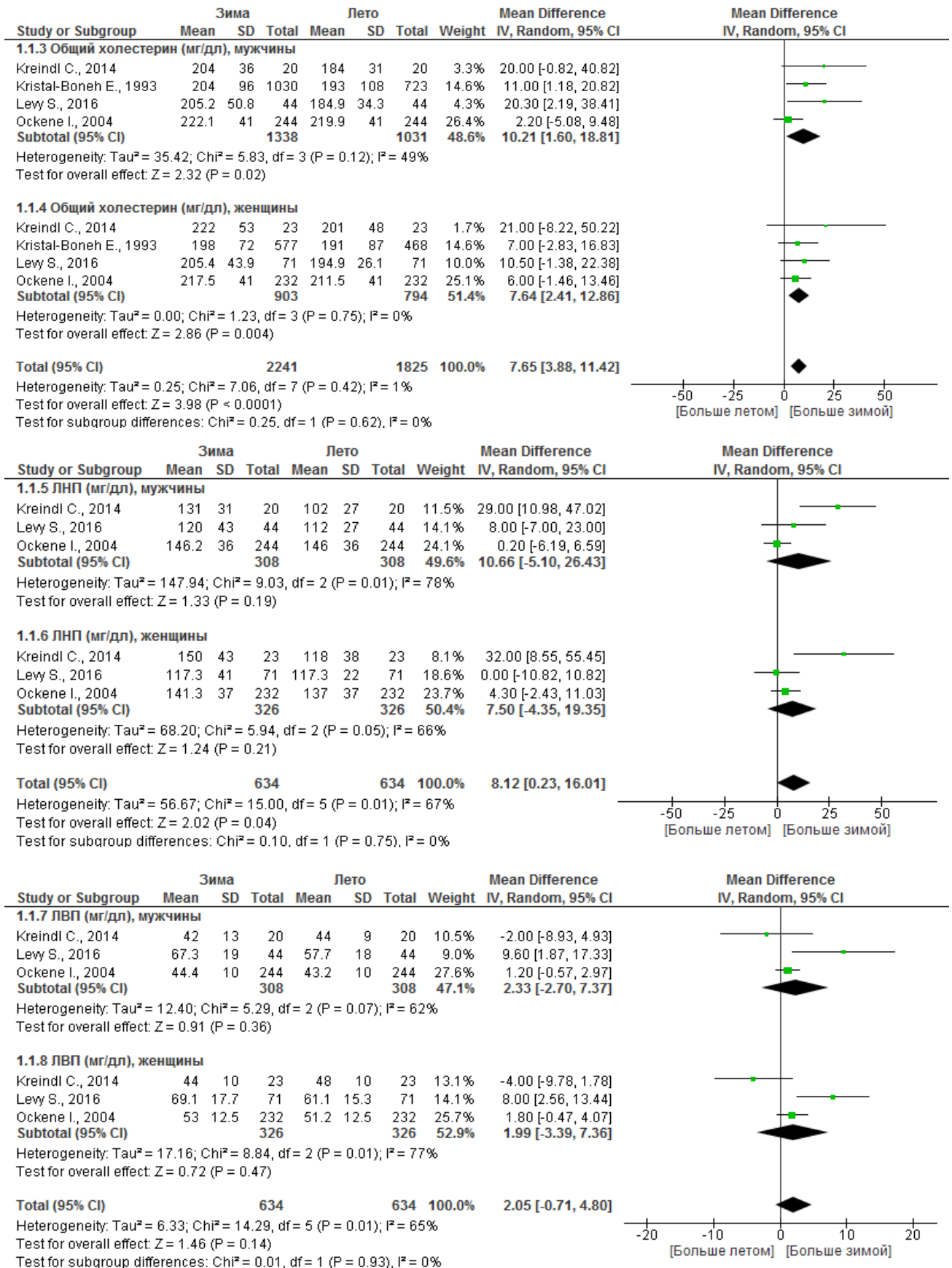


Рис. 28. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и липопротеинов от пола.

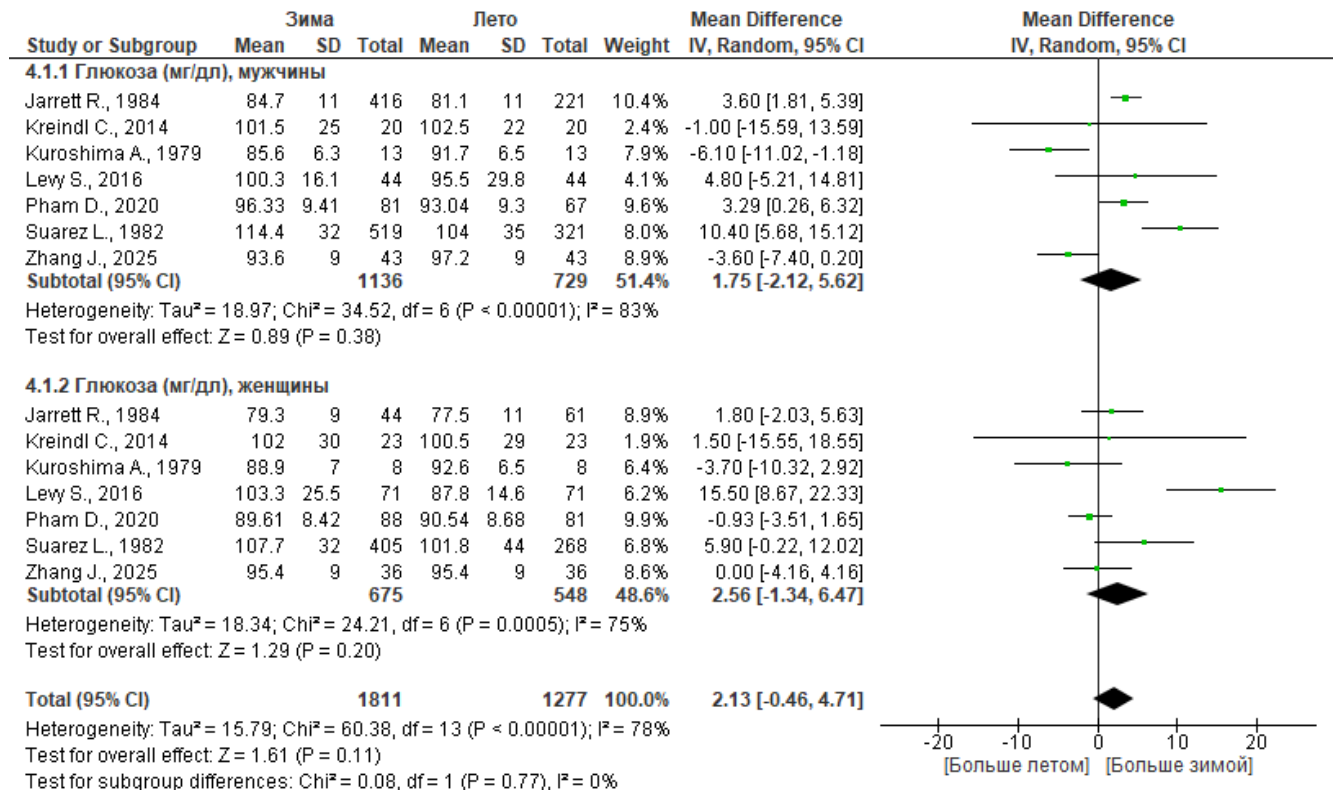


Рис. 29. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) глюкозы от пола.

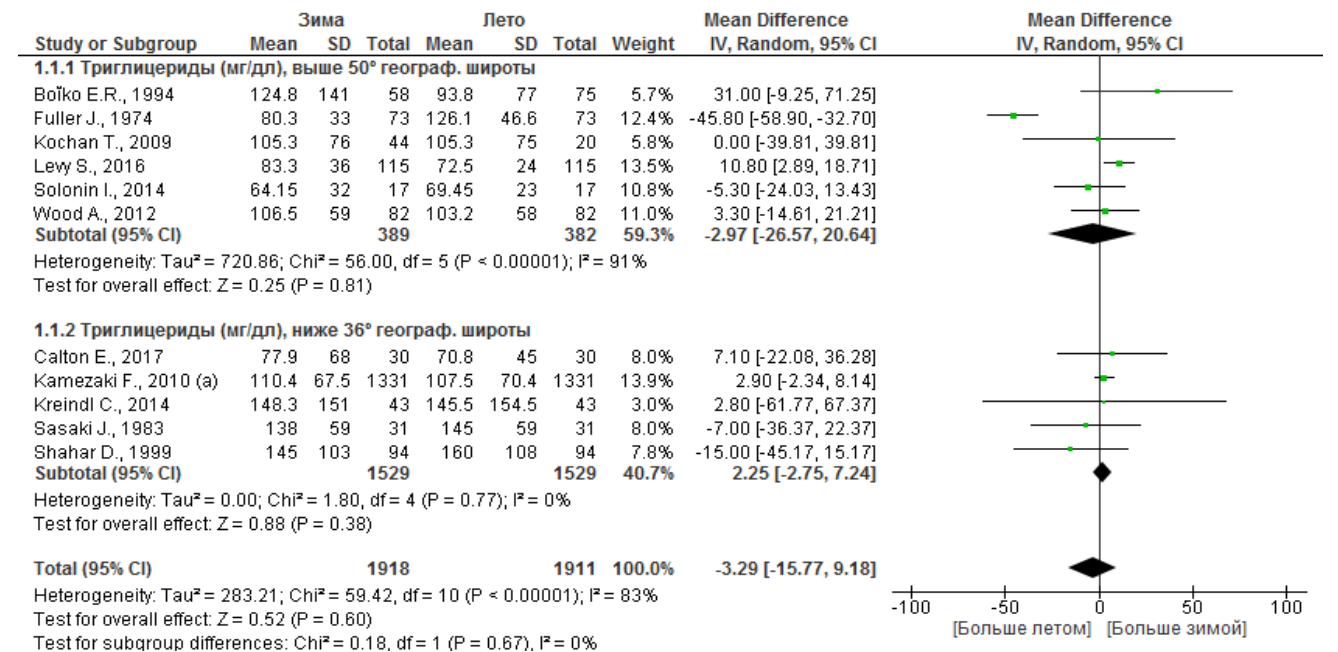


Рис. 30. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) уровня триглицеридов с географической широтой.

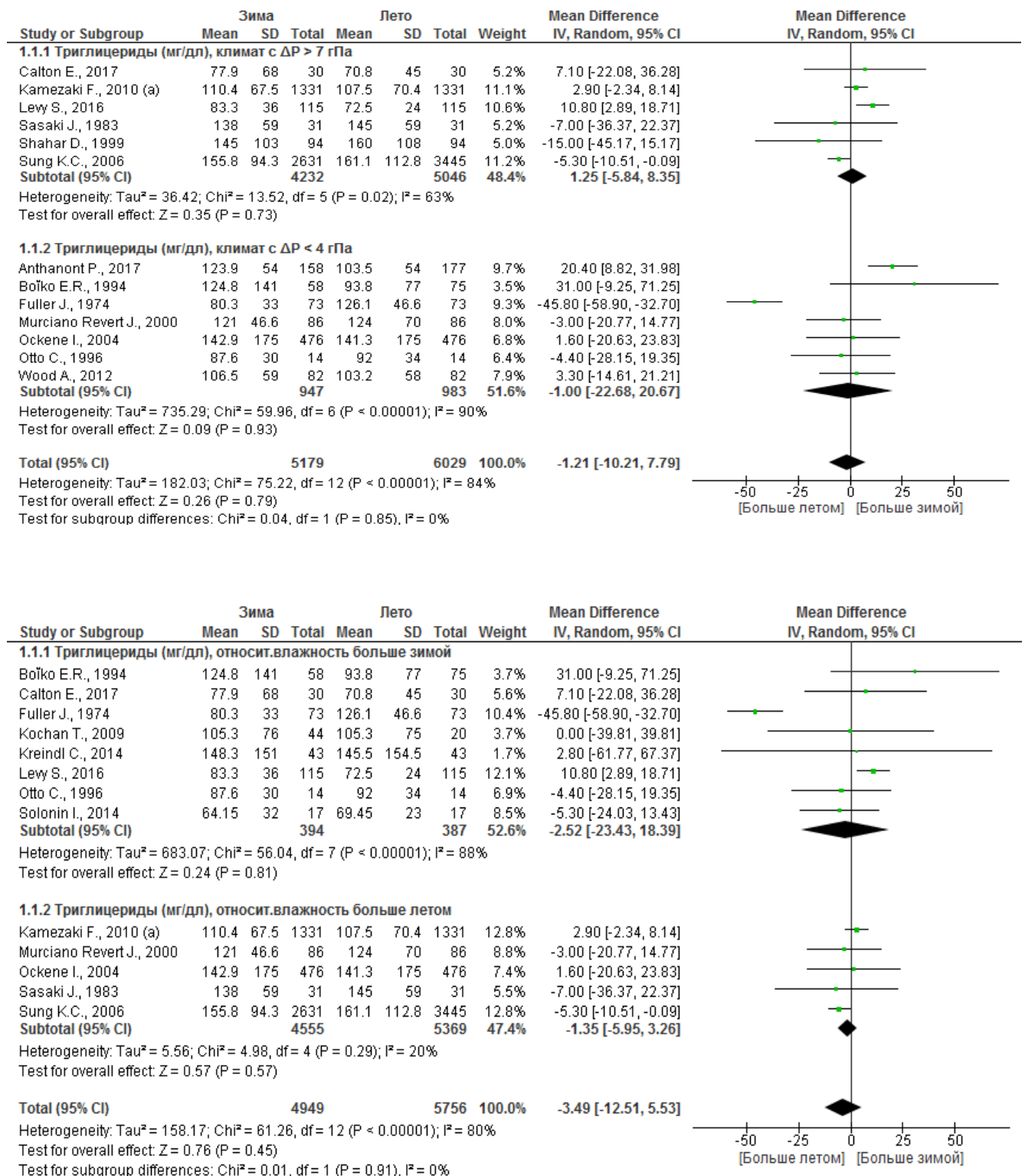


Рис. 31. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с цирканнуальными колебаниями атмосферного давления и относительной влажности воздуха.

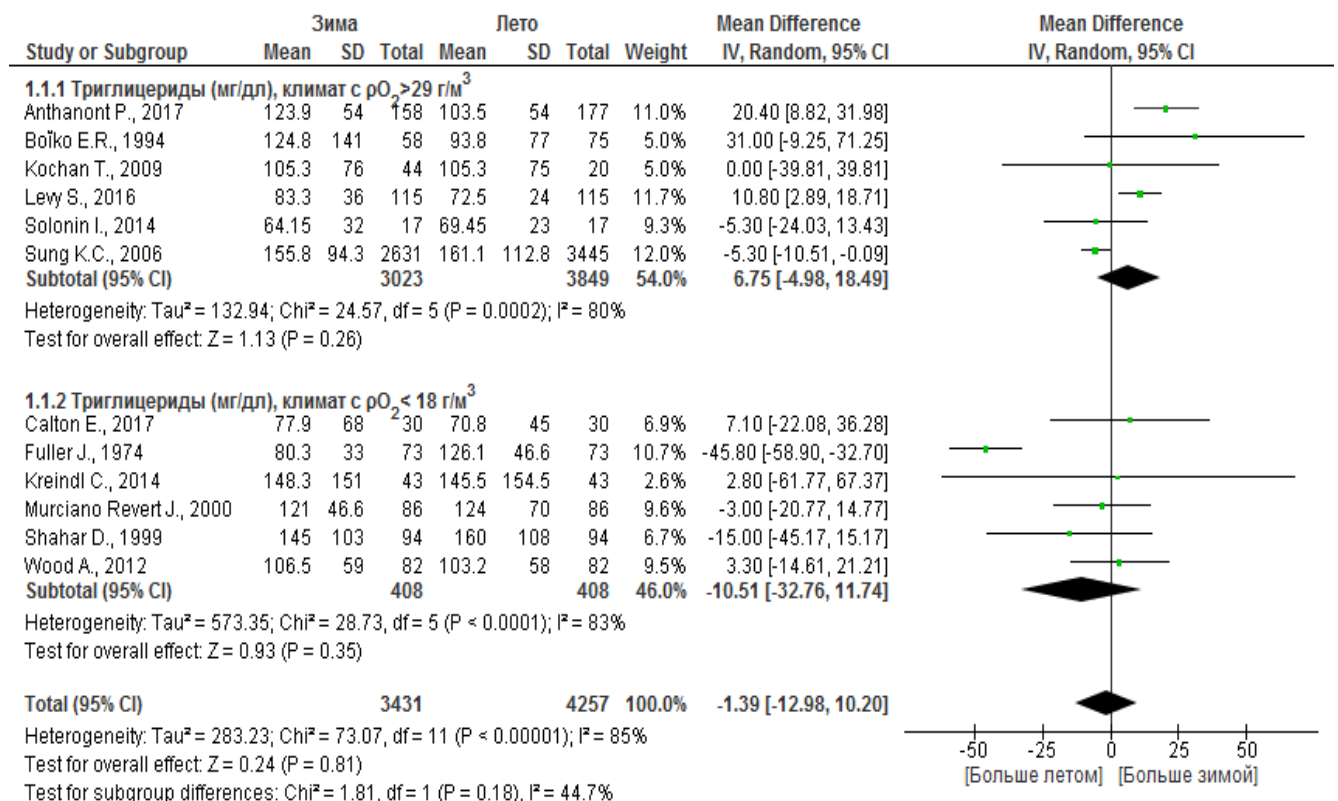


Рис. 32. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

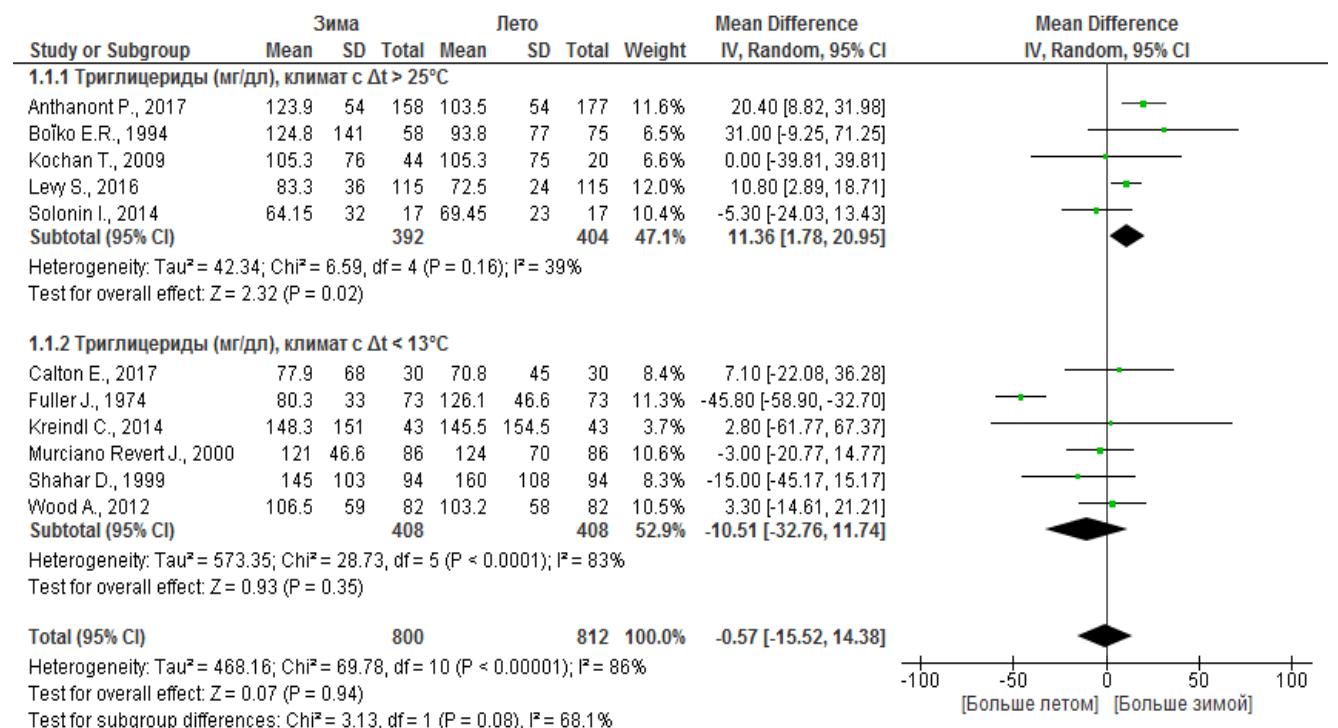


Рис. 33. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

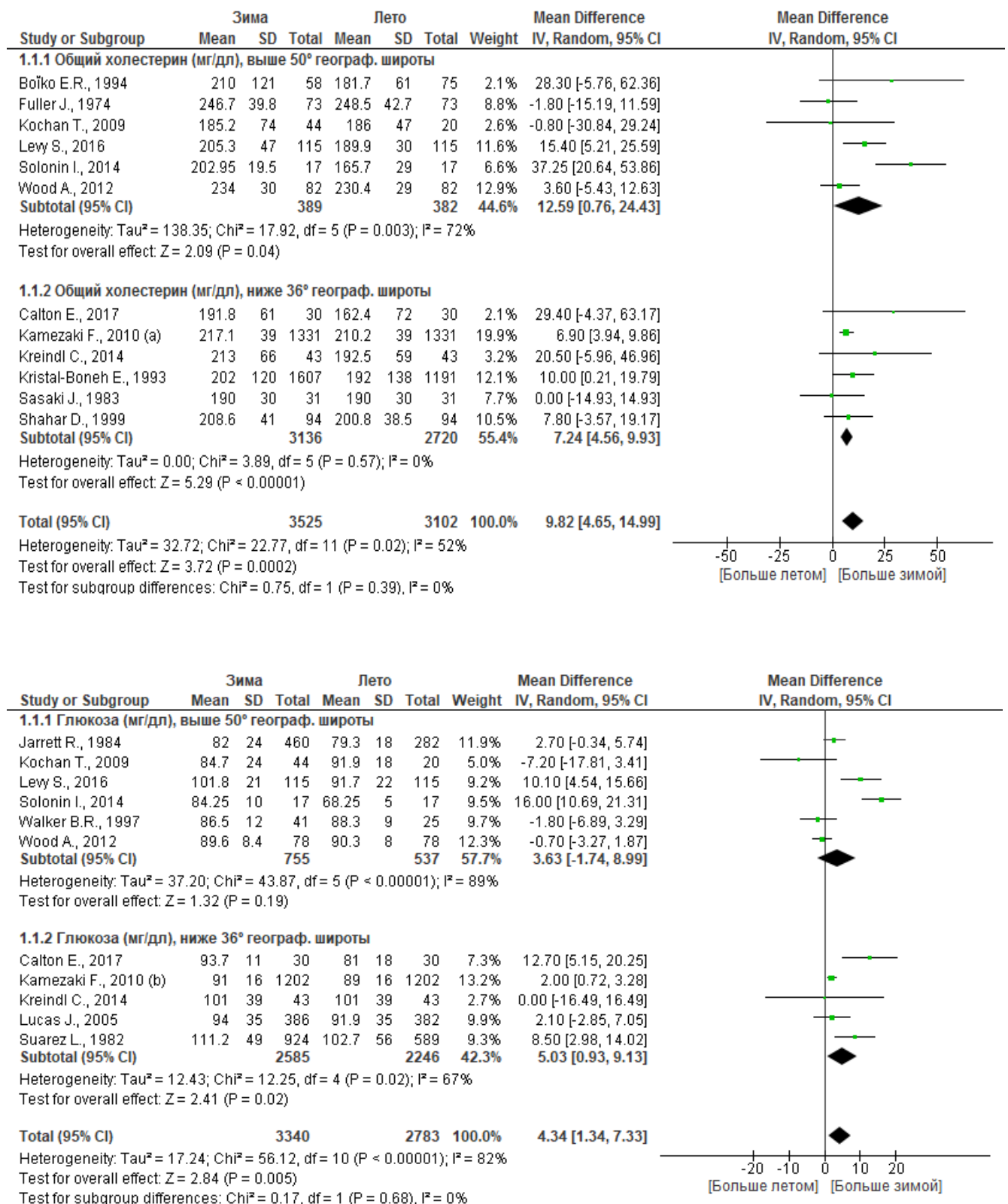


Рис. 34. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с географической широтой.

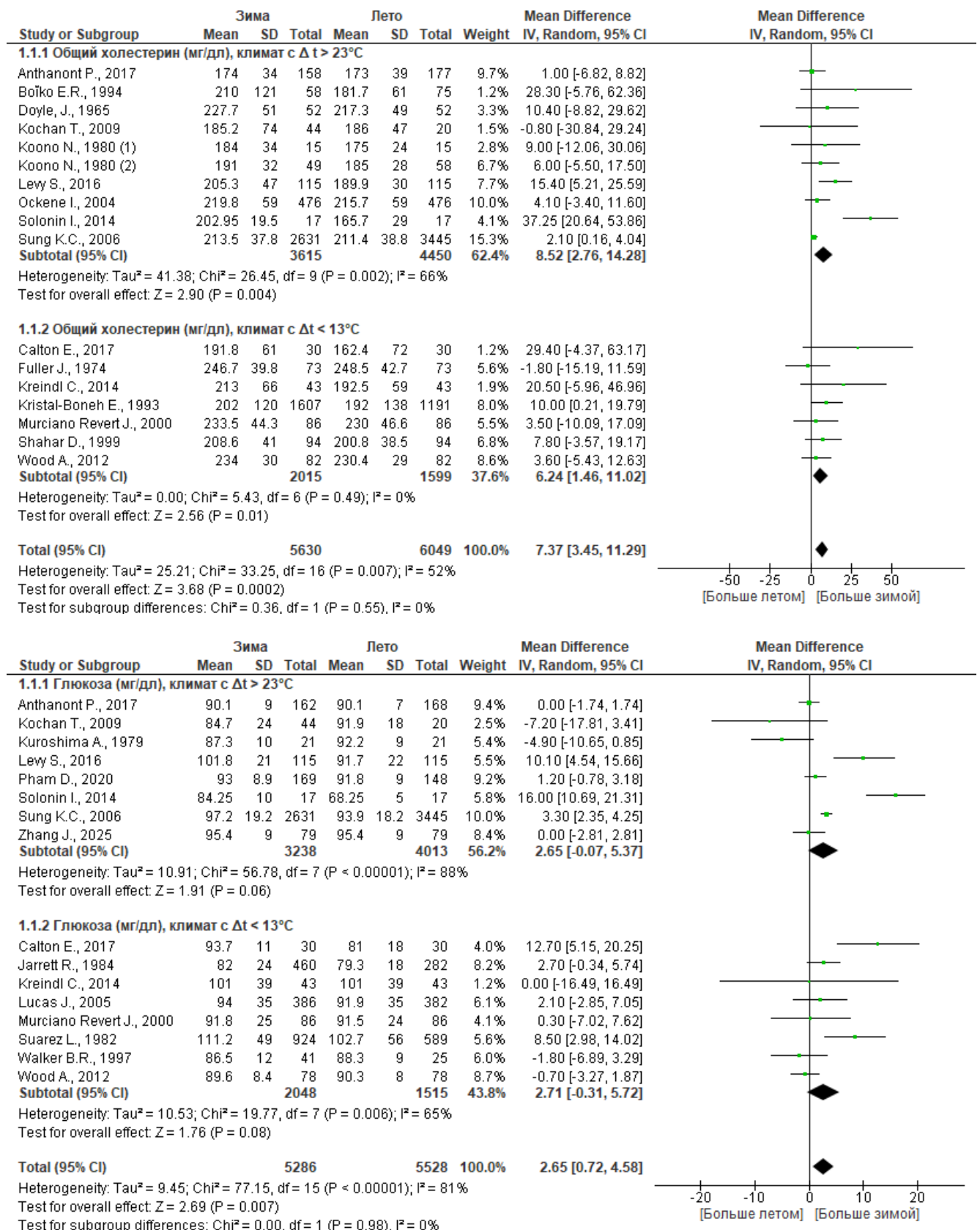


Рис. 35. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

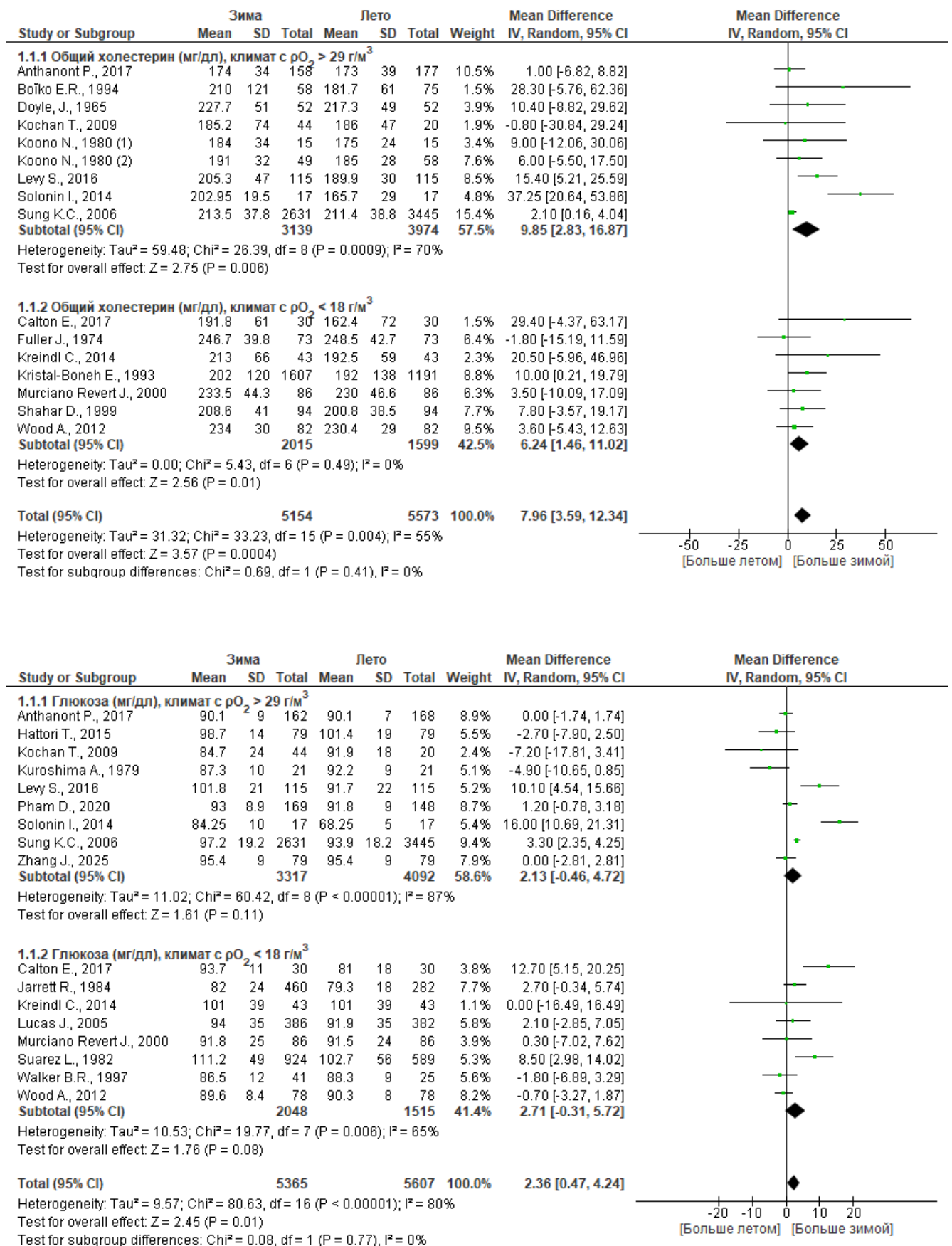


Рис. 36. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

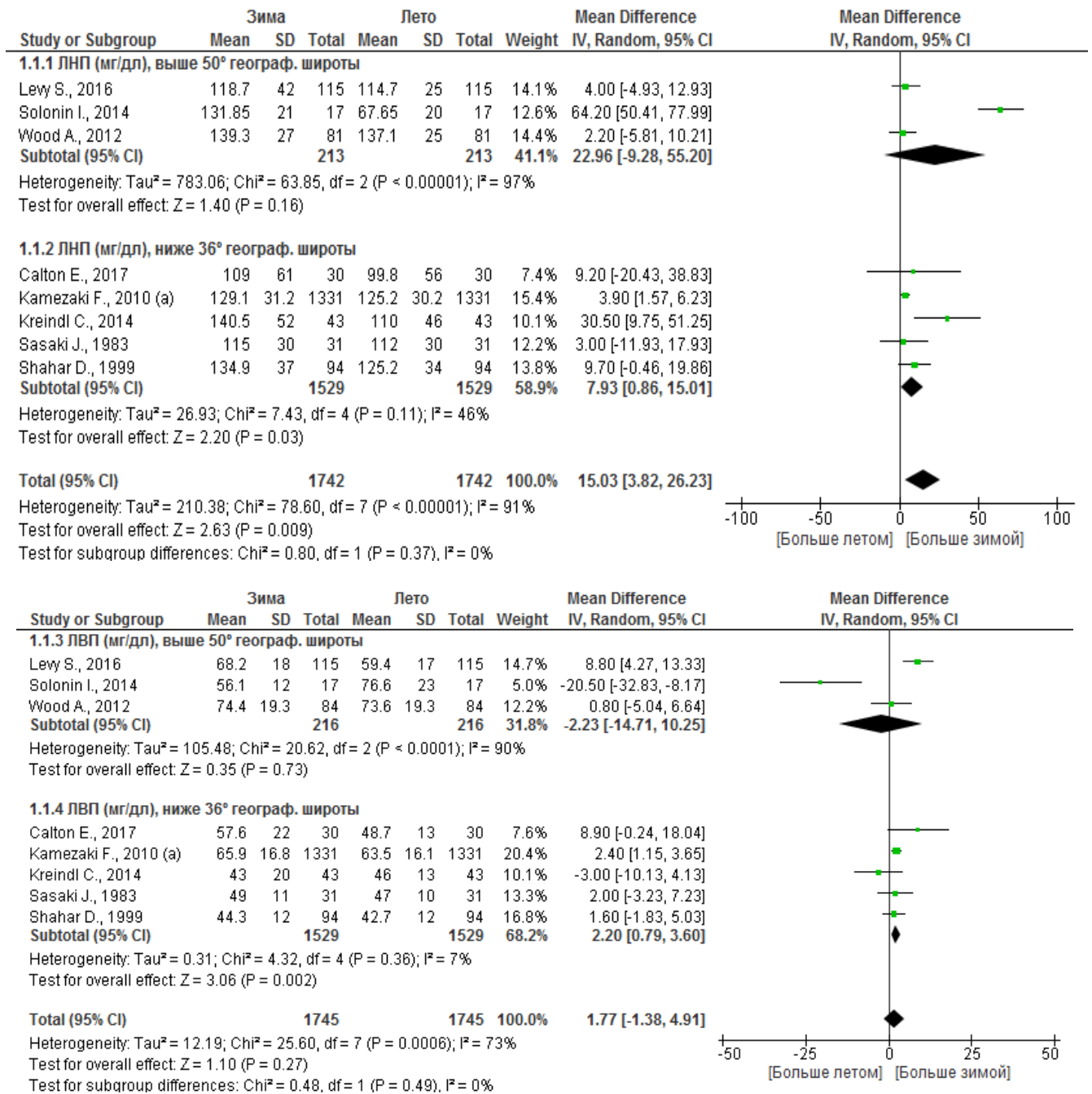


Рис. 37. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с географической широтой.

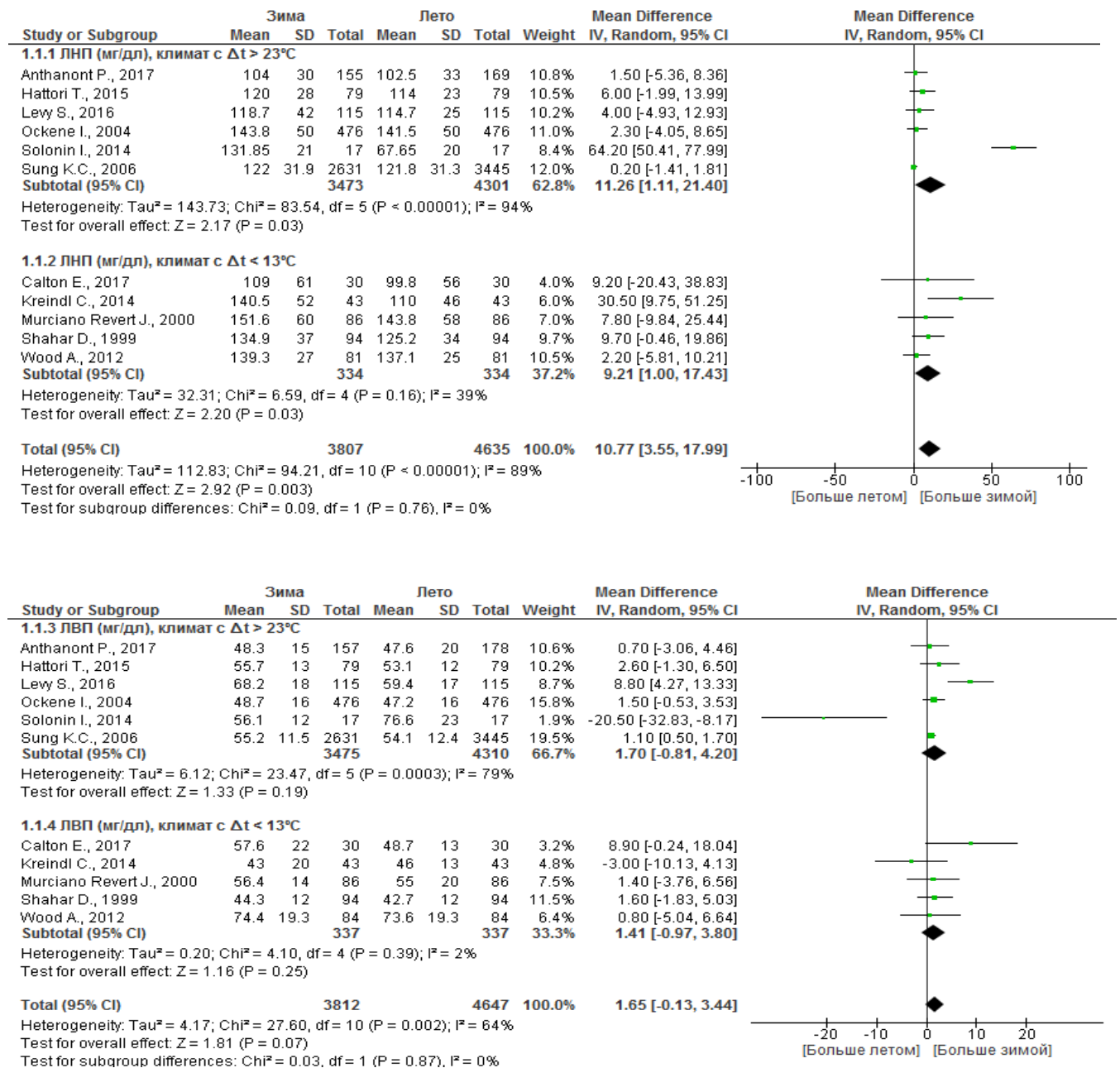


Рис. 38. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

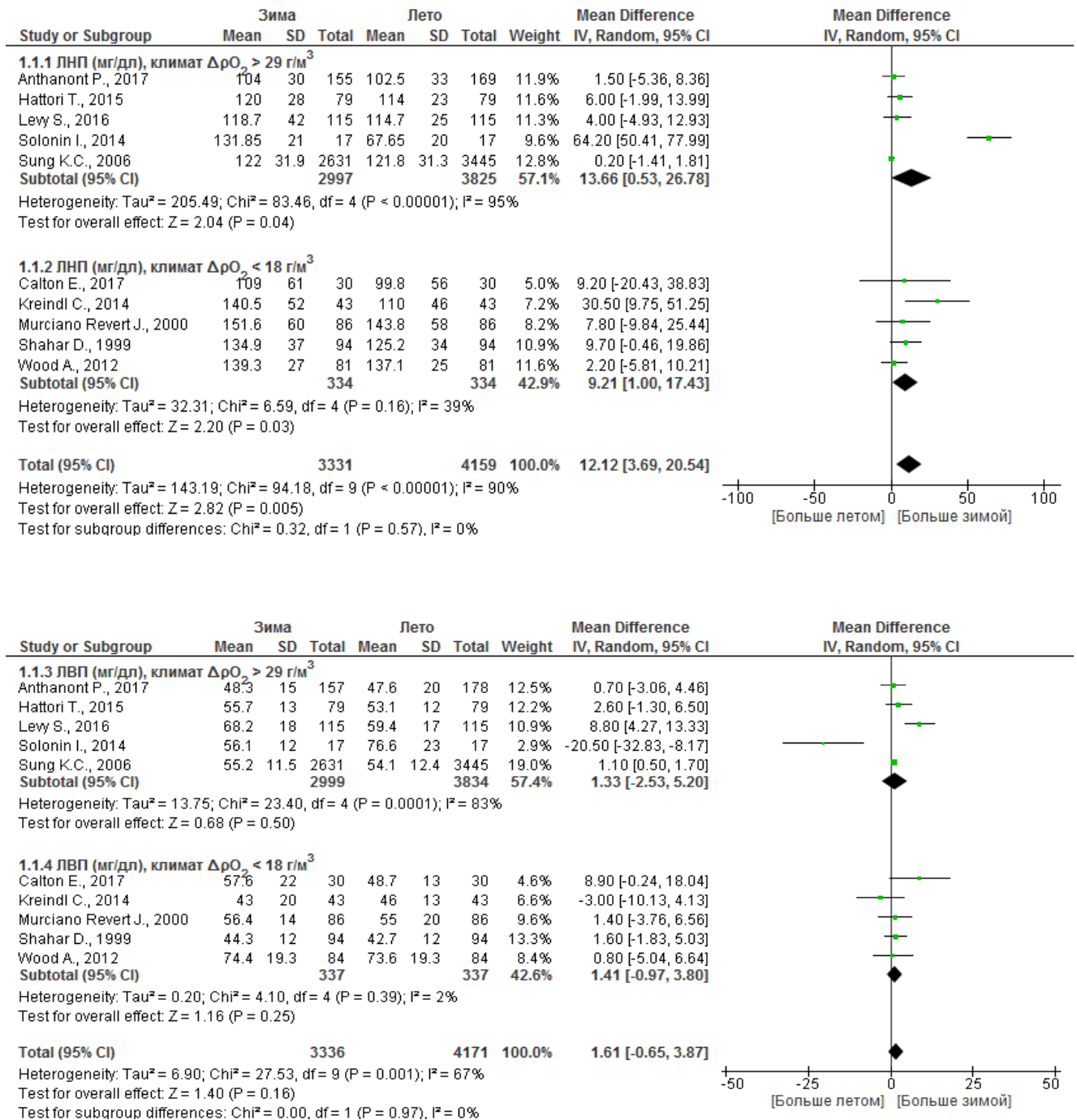


Рис. 39. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

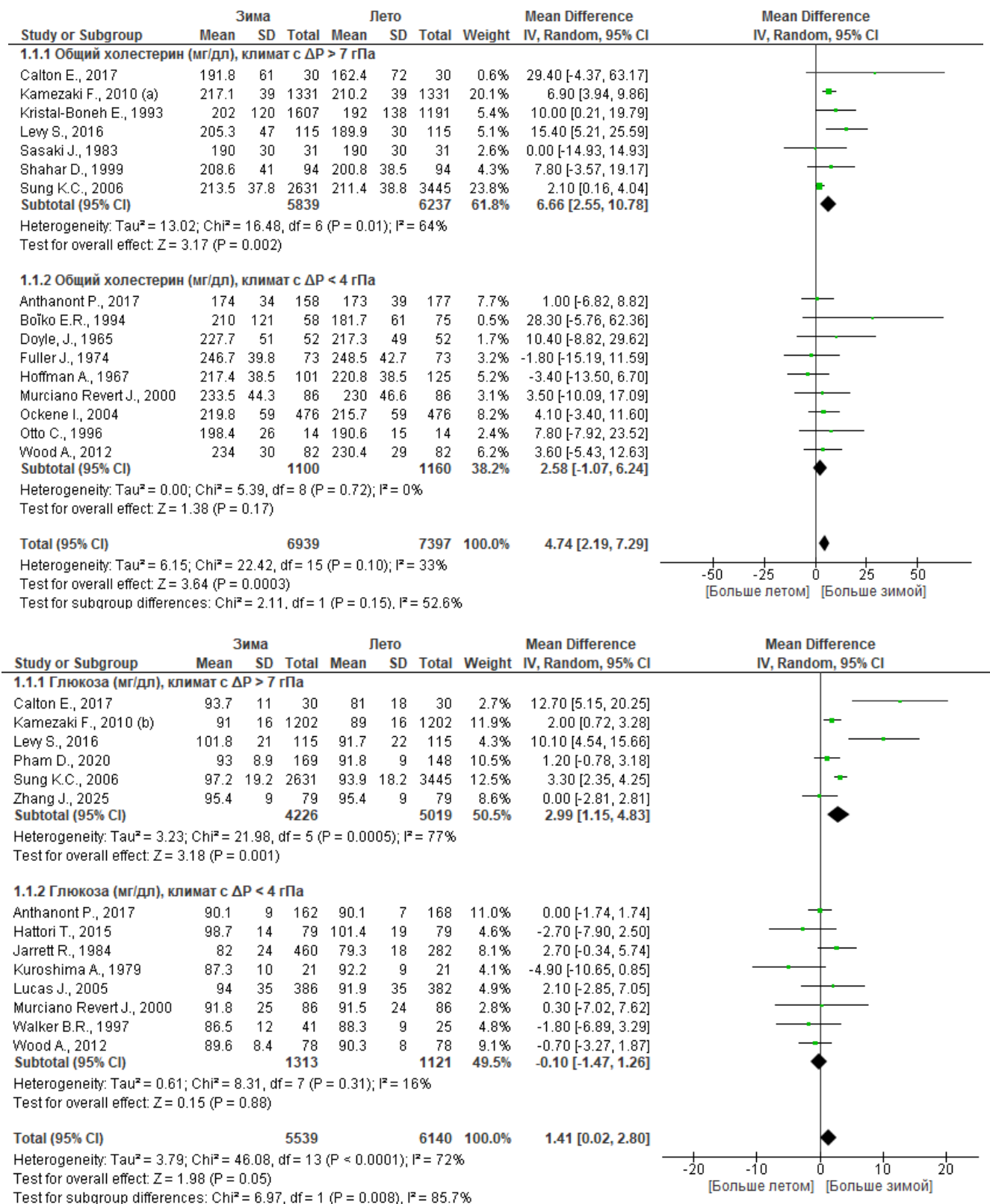


Рис. 40. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

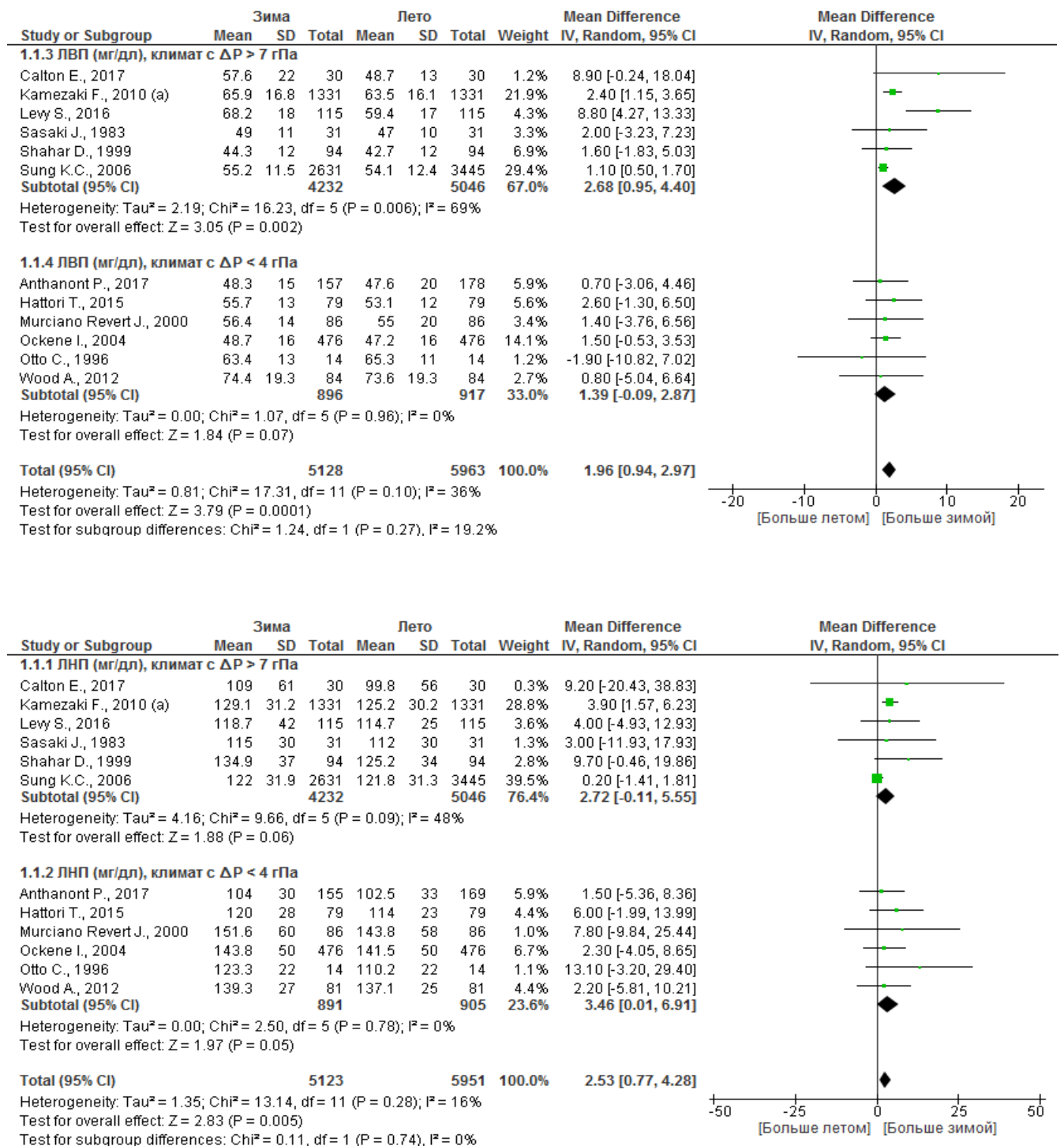


Рис. 41. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

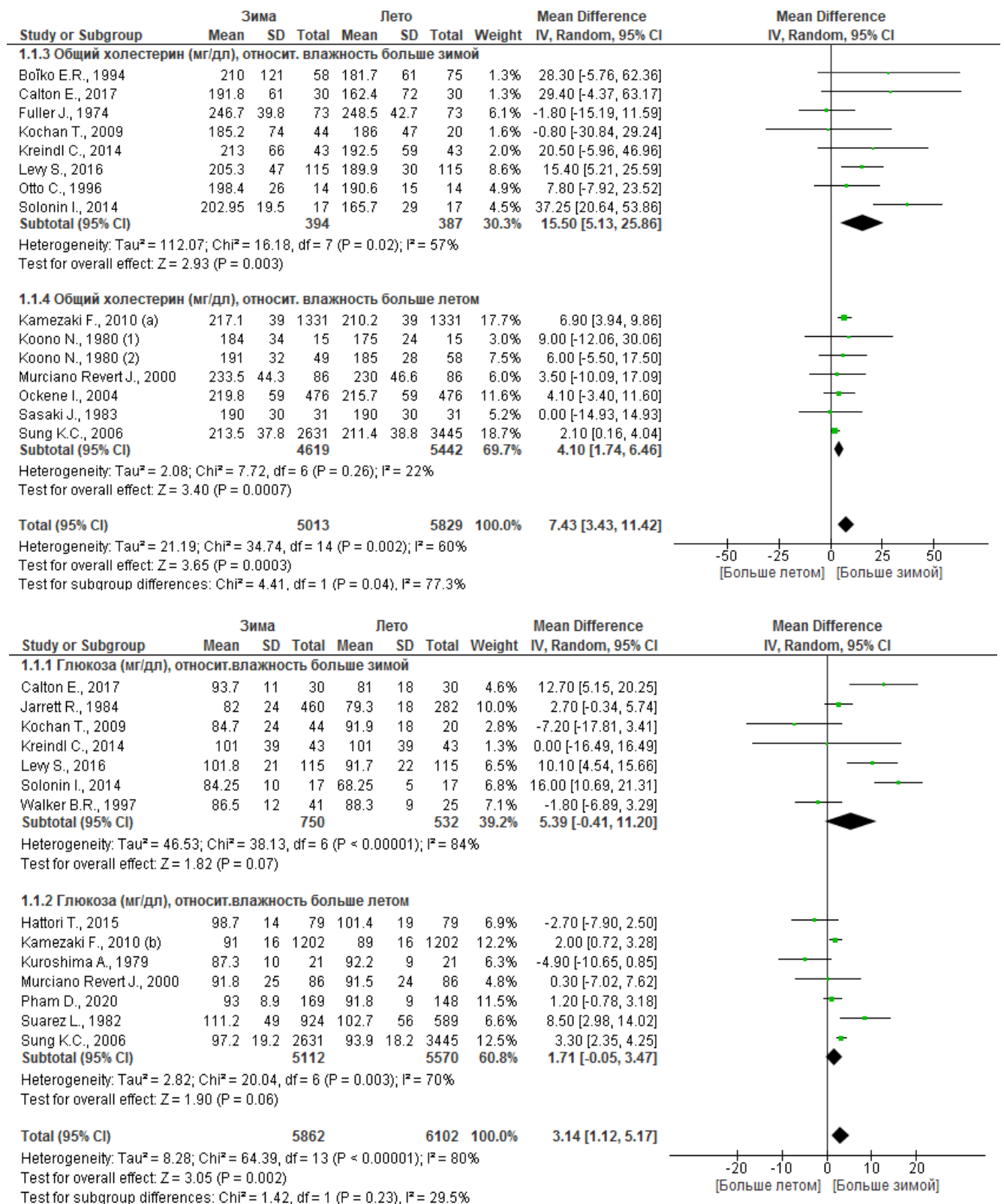


Рис. 42. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

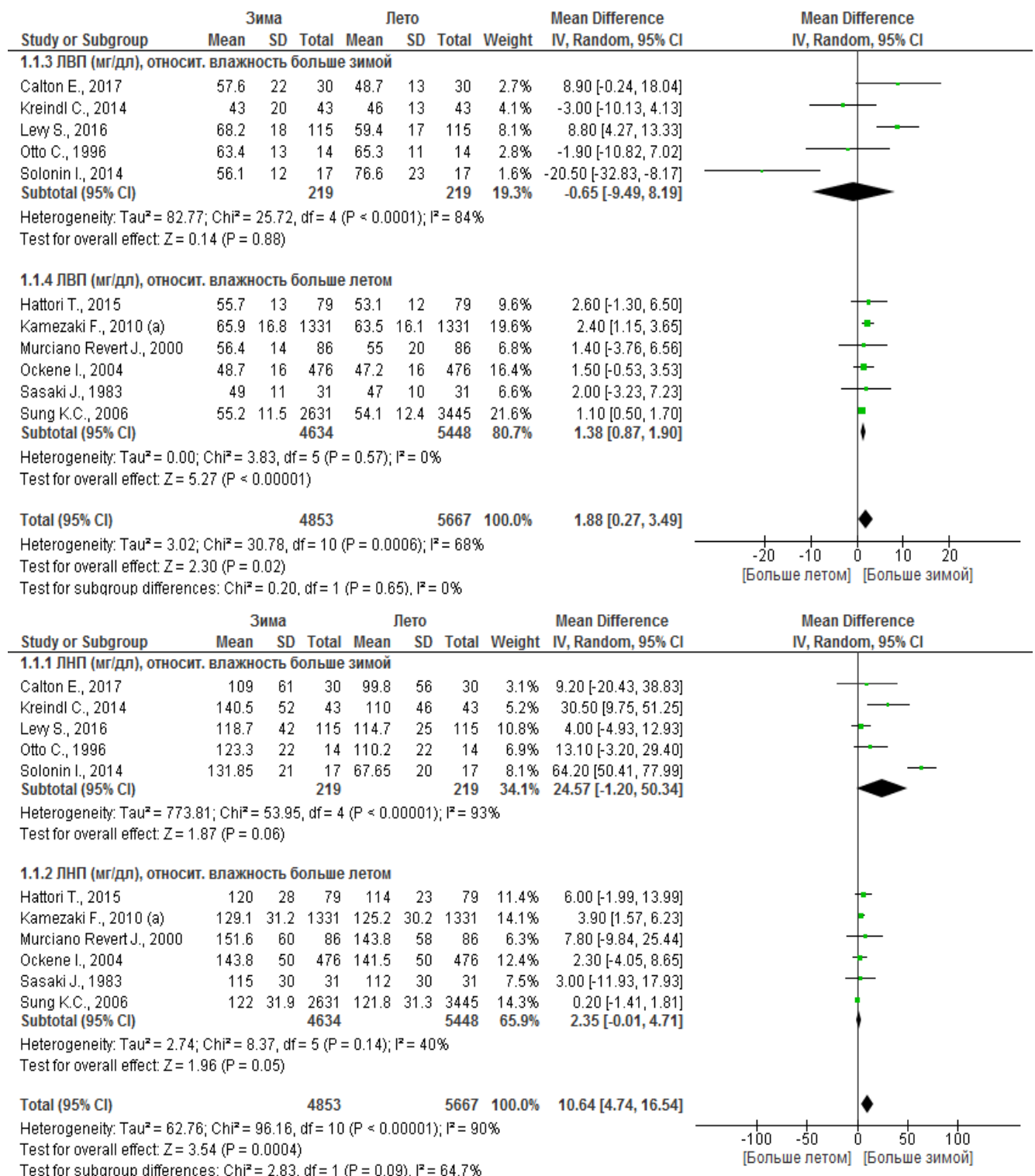


Рис. 43. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

Результаты исследований опубликованы: Kuzmenko N.V. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People's Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis / N.V. Kuzmenko, B.F. Shchegolev // *Ind J Clin Biochem.* - 2022. - V. 37. - № 4. - P. 381-398.

3.1.7. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей белкового обмена

По теме метаанализа в базах научной литературы было найдено 1184 публикации, из них 27 обзора литературы. Для метаанализа было отобрано 20 публикаций (16 панельных и 4 кросс-секционных исследований). Сезонная динамика креатинина была исследована в 11 работах, мочевины – в 2 работах, альбумина – в 9 работах, общего белка – в 5 работах. В таблицах 1 и 3 представлены характеристики исследований, включенных в метаанализ. Для метаанализа были отобраны только исследования среднего и высокого качества. Тесты не выявили предвзятости при отборе публикаций (рис. 44, 45).

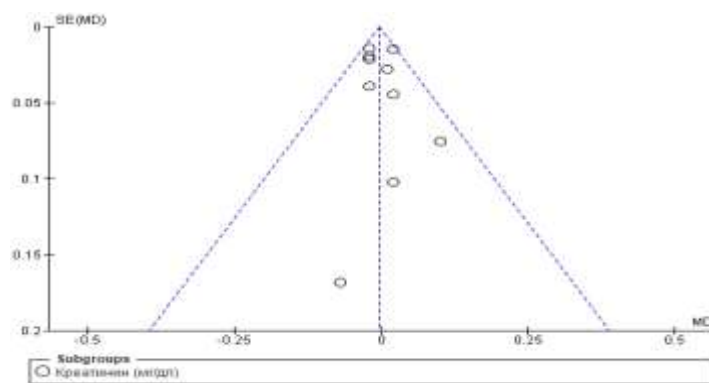
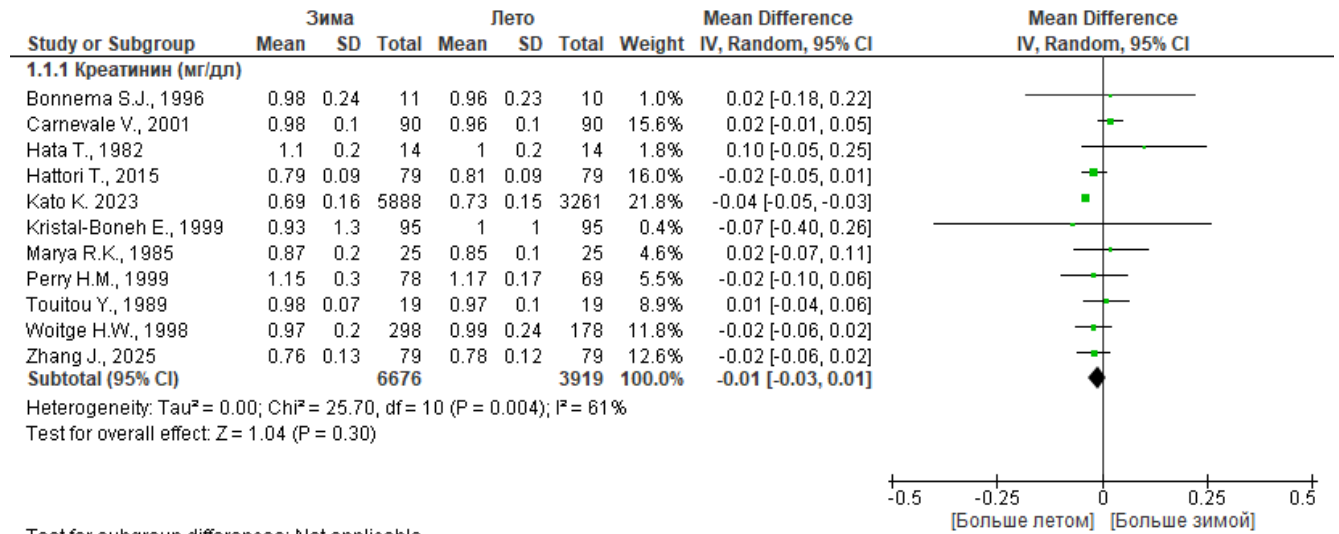
Данные по сезонной динамике креатинина отличались средней степенью гетерогенности (рис. 44). Проведенный метаанализ не выявил значимого изменения креатина зимой по сравнению с летом (остальные сезоны не сравнивались из-за малого количества исследований). Базовые значения креатинина в крови были больше у мужчин (1.00 ± 0.11 мг/дл), чем у женщин (0.84 ± 0.11 мг/дл), однако не было обнаружено зависимости от пола сезонных изменений креатинина (рис. 46). По результатам одной работы (Touitou et al. 1989), проведенной во Франции, возраст не оказывал влияние на сезонные изменения креатинина зимой по сравнению с летом.

По результатам двух найденных нами публикаций уровень мочевины зимой и летом существенно не различался, сезонная динамика не зависела от пола и возраста (Touitou et al. 1989; Zhang et al. 2025).

Данные по сезонной динамике альбумина и общего белка отличались высокой степенью гетерогенности: большинство исследователей наблюдали увеличение показателей зимой, но в нескольких работах зафиксировали повышение альбумина и общего белка летом (рис. 45). По результатам отдельных работ пол и возраст (Kochan et al. 2009; Luzzio 1966; Touitou et al. 1986) существенно не влияли на сезонные изменения альбумина и общего белка зимой по сравнению с летом. Корреляционный анализ не выявил ассоциаций сезонных изменений креатинина и альбумина с полом и возрастом (общий белок не исследовали из-за малого количества работ).

В метаанализе мы статистически оценили изменение параметров белкового обмена зимой по сравнению с летом, но нами были найдены и исследования, в которых авторы регистрировали показатели в течение всего года. В работах (Kato et al. 2023; Zhang et al. 2025) наблюдали снижение уровня креатинина весной; в работе (Touitou et al. 1989) увеличение уровня мочевины весной; в работе (Touitou et al. 1986) увеличение общего белка осенью, в работах (Кочан и Есева 2009; Luzzio 1966; Rapuri et al. 2002) не зафиксировали различий в уровне альбумина между

весной и осенью. Однако работ слишком мало для того, чтобы выявить какие-либо закономерности.



Тест Эггера $P = 0.35$

Тест Берга $P = 0.21$

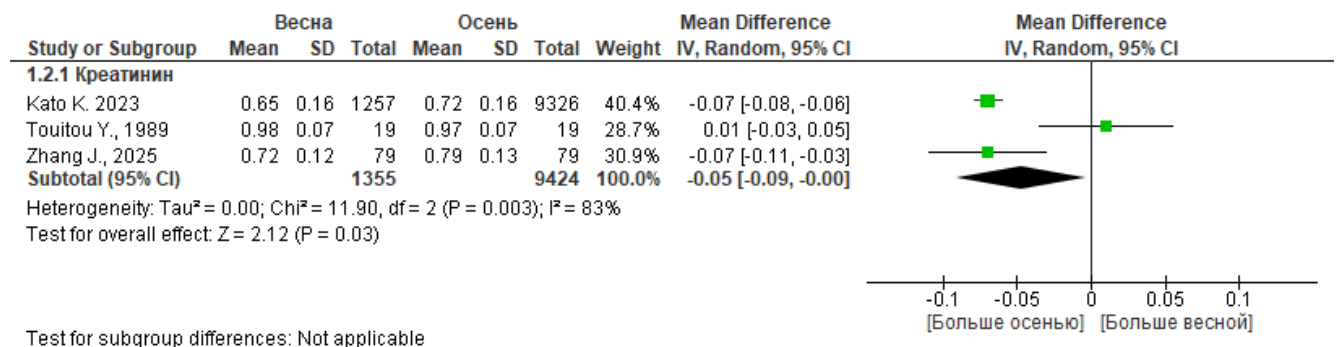
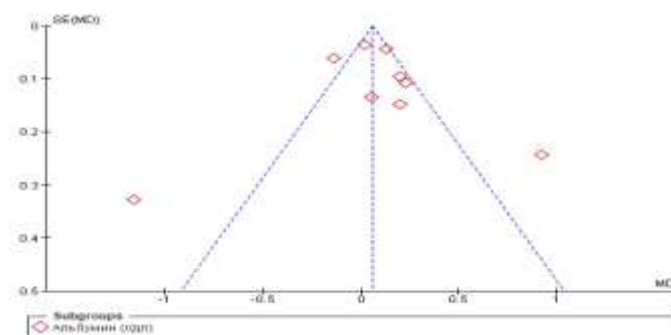
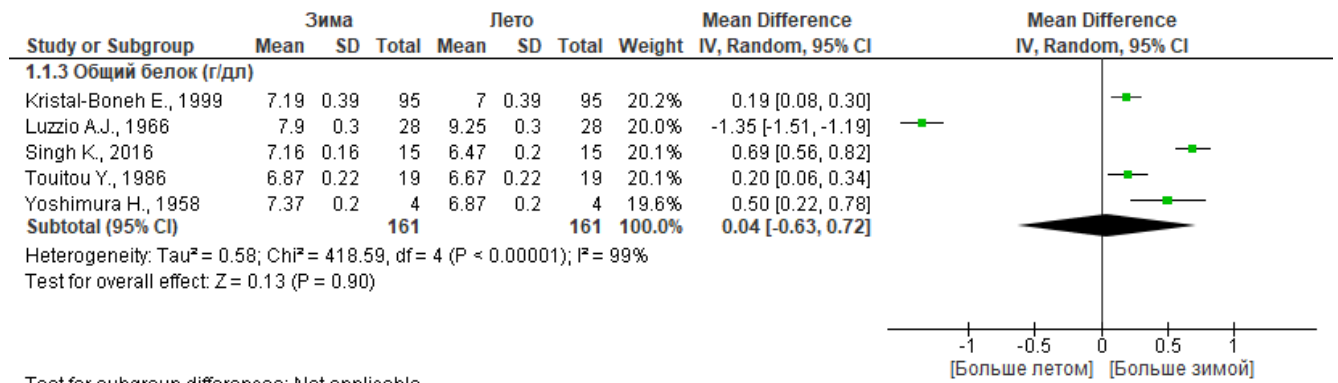
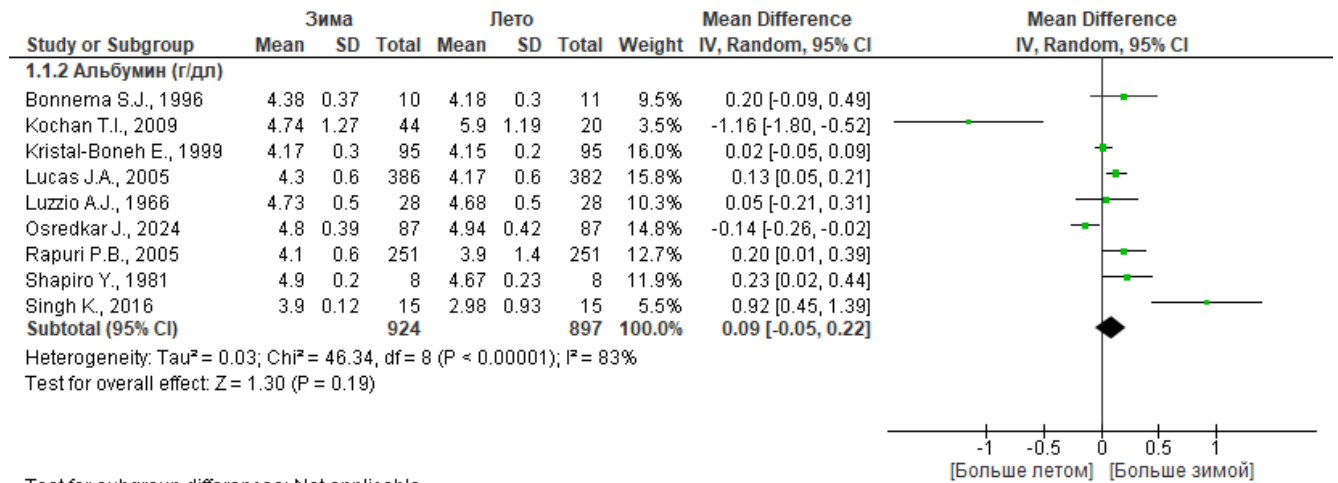
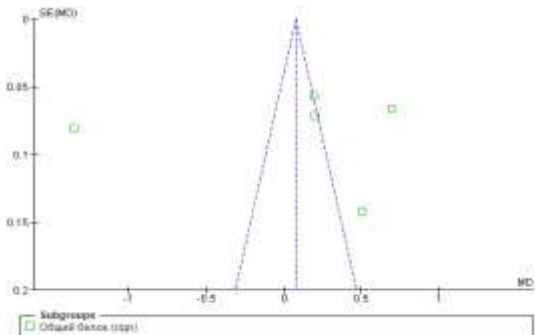


Рис. 44. Сезонная динамика креатинина (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью).



Тест Эггера $P = 0.45$
 Тест Берга $P = 0.36$



Тест Эггера $P = 0.31$
 Тест Берга $P = 0.25$

Рис. 45. Сезонная динамика альбумина и общего белка (зима по сравнению с летом).

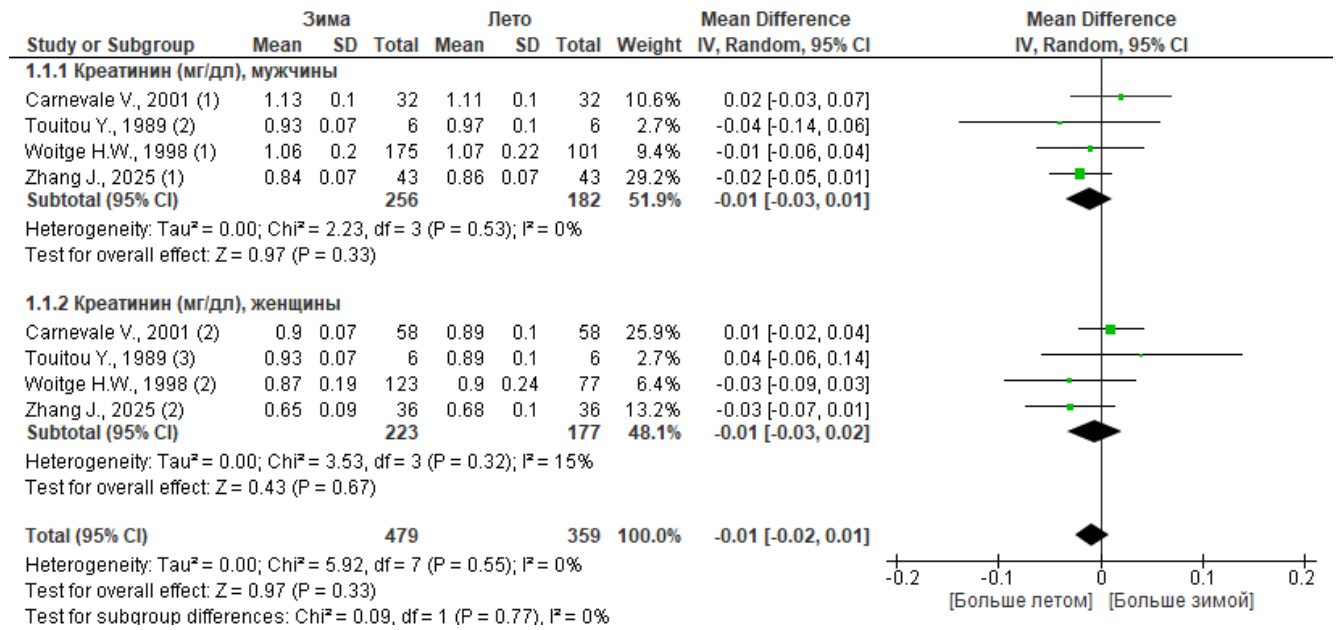


Рис. 46. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина от пола.

Сезонная динамика креатинина была проанализирована в различных климатических зонах от умеренной до субтропической. Не было выявлено влияния географической широты, температуры воздуха, атмосферного давления, относительной влажности воздуха на амплитуду сезонных изменений (зима по сравнению с летом) уровня креатинина в крови (рис. 47-49). Однако в климате с большой амплитудой цирканнуальных колебаний pO_2 наблюдалось значительное увеличение уровня креатинина летом по сравнению с зимой, но изъятие исследования с большим весом (Kato et al. 2023) отменяло эту ассоциацию (рис. 50), хотя тенденция все равно сохранялась. Корреляционный и многофакторный анализ не выявил значимых ассоциаций.

Сезонная динамика альбумина была проанализирована в субарктическом, умеренном, субтропическом и тропическом климате. Не было выявлено убедительных ассоциаций между сезонными изменениями уровня альбумина и метеорологическими факторами (рис. 47-50), однако данных мало для окончательного вывода. Общий белок не исследовали из-за малого количества работ. Однако следует отметить, что в высоких географических широтах (Гренландия, Сыктывкар) наблюдали увеличение альбумина и общего белка летом по сравнению с зимой, в то время как в более южных широтах эти показатели были выше зимой, чем летом, что согласуется с увеличением параметров метаболизма зимой. Корреляционный и многофакторный анализ не выявили значимых ассоциаций.

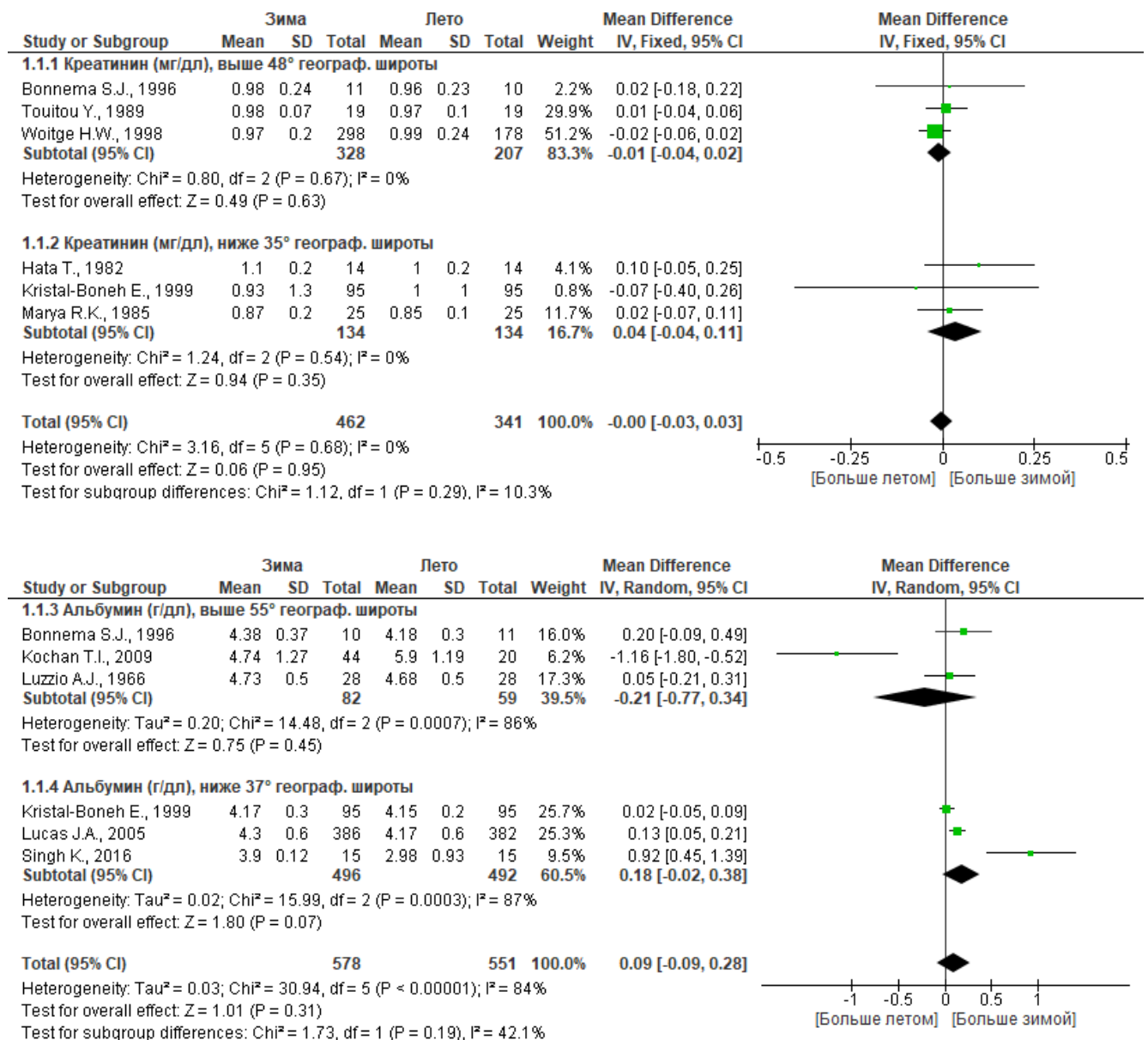


Рис. 47. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с географической широтой.

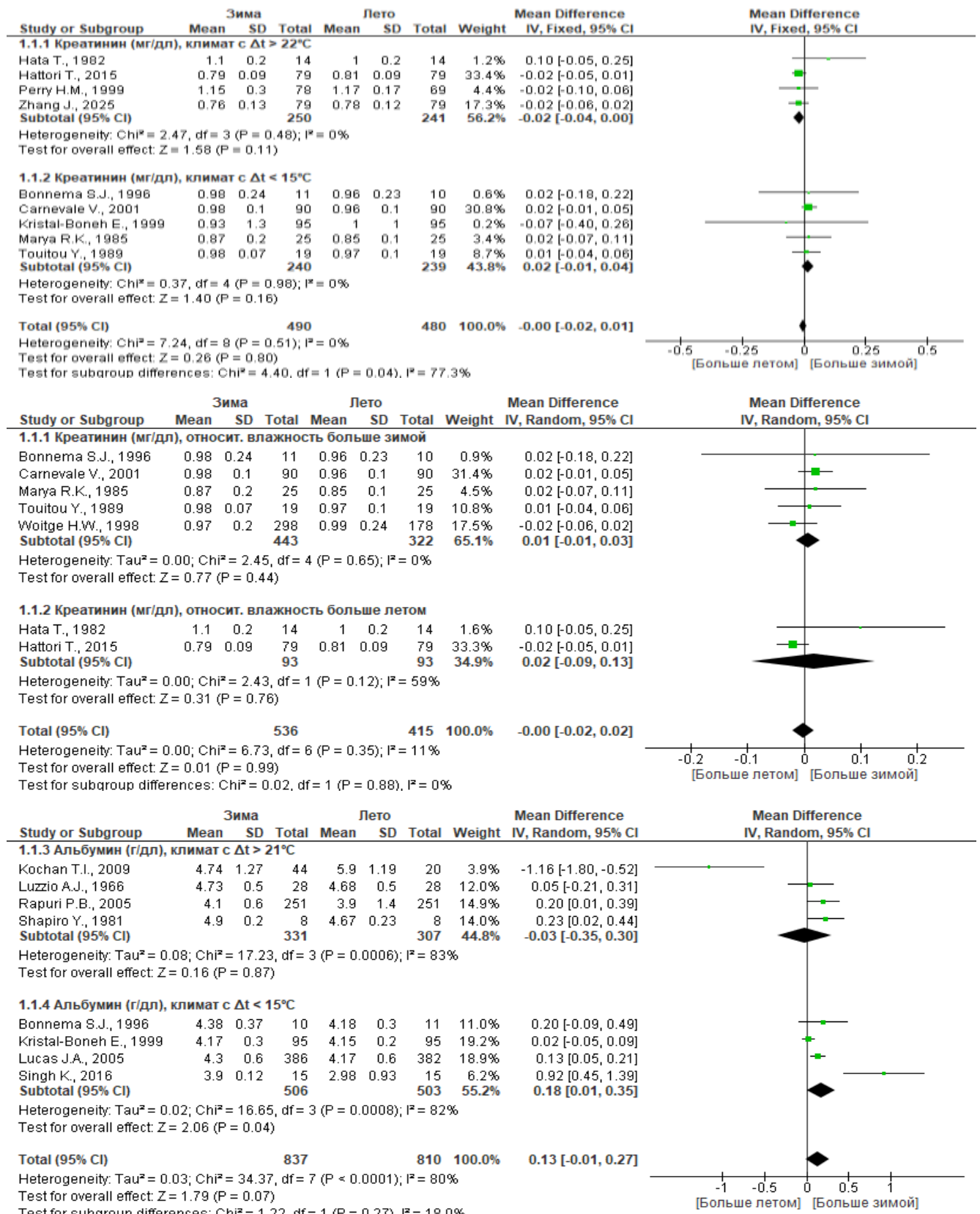


Рис. 48. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина циркулирующими колебаниями температуры и относительной влажности воздуха. Из-за недостаточного количества исследований для статистического анализа не представлена зависимость сезонной динамики альбумина от относительной влажности.

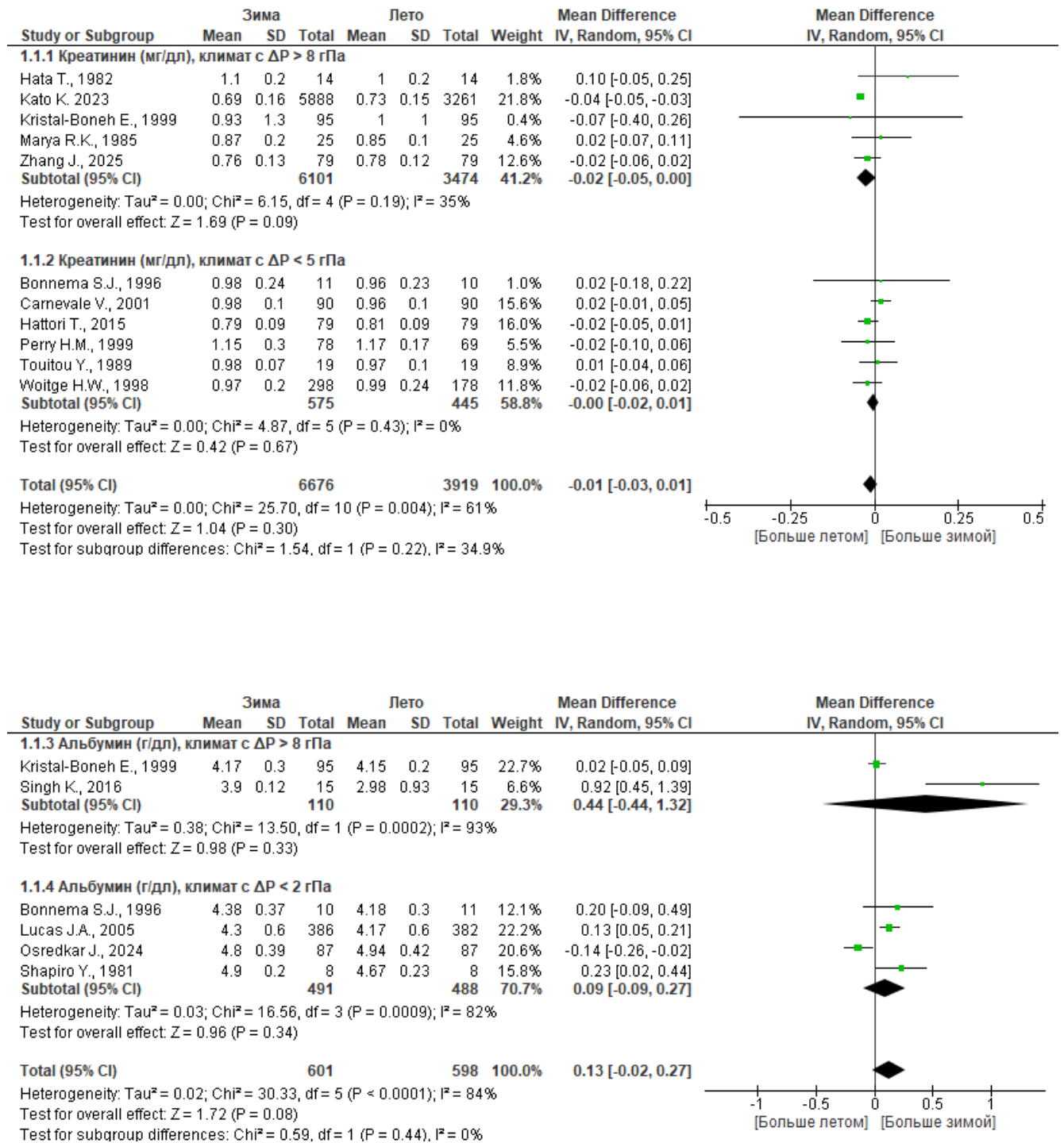


Рис. 49. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

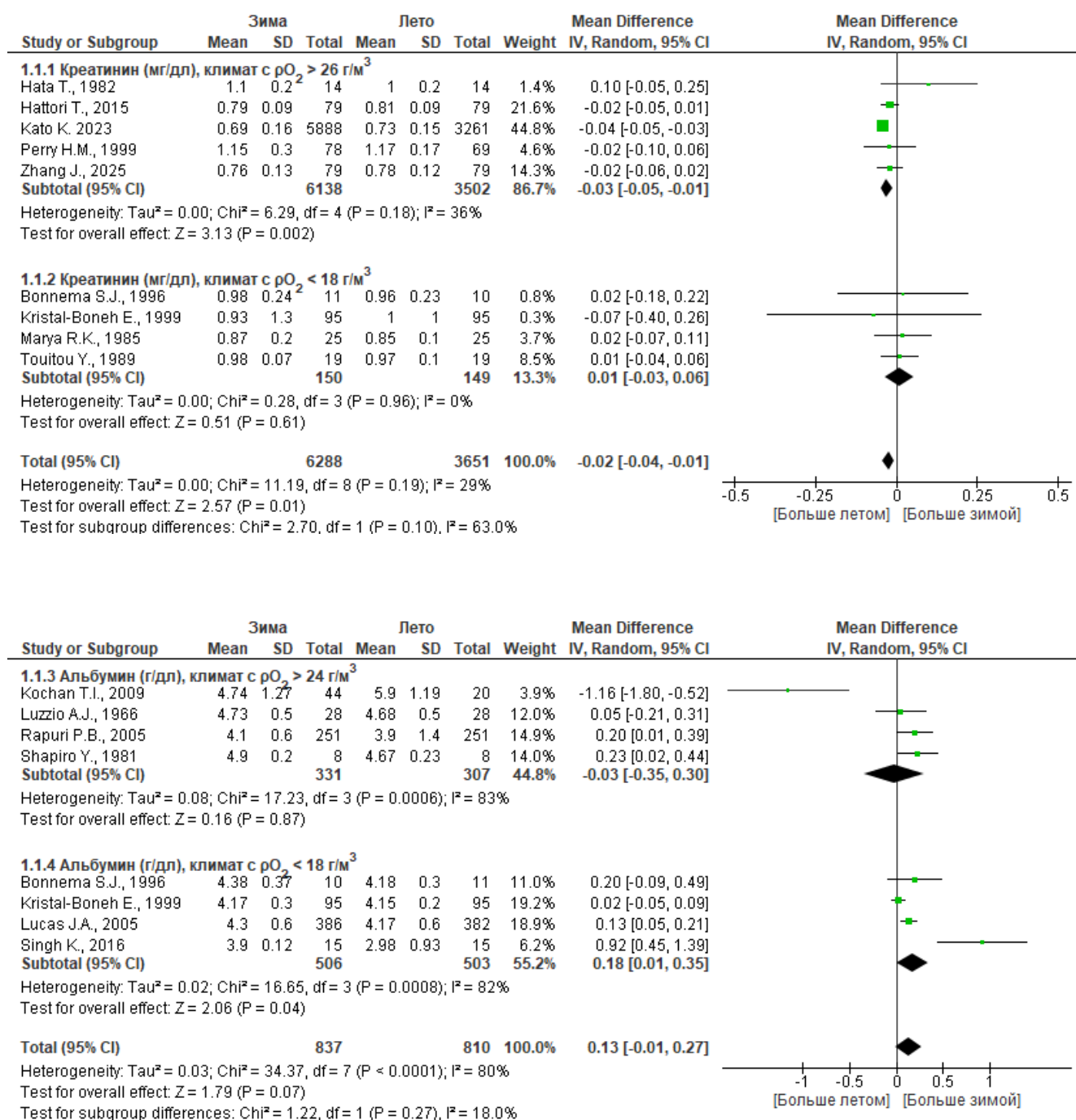


Рис. 50. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

На момент размещения диссертации на сайте статья прошла рецензирование и принята к печати: Кузьменко Н.В. Оценка с помощью метаанализа сезонной динамики показателей белкового обмена в крови здоровых людей / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Журнал медико-биолог. исследований.

3.1.8. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику показателей красной крови

По теме метаанализа в базах научной литературы было найдено 2970 публикаций, из них 122 обзора. Для метаанализа было отобрано 23 публикаций: 27 панельных и 2 кросс-секционных исследований сезонной динамики показателей красной крови. В таблицах 1 и 3 представлены характеристики исследований, включенных в метаанализ. Для метаанализа были отобраны только исследования среднего и высокого качества. В публикации Ikeda M. et al. (1986), были представлены исследования в 7 городах, в наш метаанализ вошли исследования во всех городах кроме Бангкока (не полностью представлены сезоны). В публикации Koono N. (1980) было два исследования панельное и кросс-секционное.

Оценка графиков-воронок и тесты не выявили предвзятости при отборе публикаций (рис. 51-53).

Проведенный метаанализ выявил увеличение количества эритроцитов и гемоглобина у людей в холодный сезон по сравнению с более теплым (табл. 9). Гематокрит и гемоглобин были больше зимой, чем летом (табл. 9, рис. 51, 52). Зимой гематокрит был $43.9 \pm 3.9 \%$, гемоглобин – 14.5 ± 1.1 г/дл. Летом гематокрит составил $43.1 \pm 3.4 \%$, гемоглобин – 14.3 ± 1.1 г/дл. Также есть значимые различия в этих показателях между зимой и осенью (табл. 9, рис. 54).

Пол не оказывал влияния на сезонную динамику гематокрита и количества эритроцитов (рис. 54-56). Сезонная динамика гемоглобина была выражена у мужчин и не выражена у женщин, но без значимых различий между полами (рис. 56). Базовые значения показателей красной крови у мужчин были существенно больше, чем у женщин. По результатам одной работы (Touitou et al. 1986), проведенной во Франции, возраст не оказывал влияние на сезонную динамику гематокрита (зимой по сравнению с летом), однако у молодых мужчин уровень гемоглобина и количество эритроцитов были выше летом, чем зимой, а у старых мужчин сезонная динамика этих параметров была обратной. Корреляционный анализ не показал ассоциаций сезонной динамики показателей красной крови с полом и возрастом.

Нами была изучена сезонная динамика показателей красной крови в 26 регионах Земного шара с климатом от умеренного до тропического (табл. 1 и 2). Результаты исследований сезонной динамики показателей красной крови в разных регионах отличались средней гетерогенностью. Сезонная динамика гематокрита была выражена в южных регионах и не выражена в северных регионах (рис. 57), однако извлечение из метаанализа исследования с большим весом (Huffman et al. 1985) отменяло это. При этом метаанализ не показал зависимости сезонной динамики гемоглобина и количества эритроцитов от географической широты (рис. 58, 59).

Табл. 9. Сезонная динамика показателей красной крови

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I ² %	Тест на общий эффект		
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
Гематокрит, %							
зима / 2918	лето / 3092	19	0.55 [0.28, 0.82]	31	R	3.96	0.0001
зима / 1259	весна / 1554	7	0.26 [-0.22, 0.74]	52	R	1.06	0.29
зима / 1239	осень / 1594	6	0.89 [0.35, 1.43]	62	R	3.22	0.001
осень / 1594	лето / 1404	6	-0.38 [-0.88, 0.13]	59	R	1.46	0.14
весна / 1554	лето / 1424	7	0.21 [-0.48, 0.91]	79	R	0.60	0.55
весна / 1534	осень / 1594	6	0.40 [-0.48, 1.28]	89	R	0.89	0.38
Гемоглобин, г/дл							
зима / 2315	лето / 2315	19	0.21 [0.10, 0.33]	52	R	3.61	0.0003
зима / 845	весна / 845	13	0.04 [-0.10, 0.17]	47	R	0.52	0.61
зима / 825	осень / 825	12	0.16 [0.02, 0.29]	46	R	2.20	0.03
осень / 802	лето / 802	11	0.07 [-0.01, 0.16]	0	F	1.64	0.10
весна / 822	лето / 822	12	0.15 [-0.01, 0.32]	64	R	1.79	0.07
весна / 825	осень / 825	12	0.10 [-0.10, 0.29]	73	R	0.97	0.33
Количество эритроцитов, млн в 1 мм ³							
зима / 244	лето / 244	9	0.08 [-0.02, 0.17]	54	R	1.59	0.11
зима / 90	весна / 90	5	0.10 [-0.02, 0.22]	54	R	1.57	0.12
зима / 90	осень / 90	5	0.06 [-0.01, 0.13]	0	F	1.74	0.08
осень / 67	лето / 67	4	0.06 [-0.04, 0.17]	43	R	1.14	0.25
весна / 67	лето / 67	4	0.03 [-0.12, 0.18]	74	R	0.41	0.68
весна / 90	осень / 90	5	-0.05 [-0.22, 0.11]	74	R	0.62	0.54

По результатам нашего метаанализа не было ассоциации между сезонным изменением количества эритроцитов и характером цирканнуальной динамики атмосферного давления (рис. 60). В виду малого количества исследований не была проанализирована зависимость сезонной динамики эритроцитов от температуры, относительной влажности и pO_2 .

Сезонная динамика гемоглобина, но не гематокрита, зависела от амплитуды годовых изменений температуры воздуха. В регионах с большим температурным контрастом между зимой и летом сезонные изменения гемоглобина были значимы, а в климате с небольшой разницей между зимними и летними температурами сезонные колебания гемоглобина были не выражены (рис. 61). Извлечение из метаанализа исследования большого веса (Ockene et al. 2004)

не отменяло этой закономерности. Результаты были подтверждены многофакторным анализом (доверит. интерв. [0.0225; 0.0862], $P = 0.002$) и простой корреляцией ($r_s = 0.387$, $P = 0.05$).

Сезонная динамика гематокрита зависела от амплитуды годовых изменений среднемесячного атмосферного давления. Существенное повышение гематокрита зимой по сравнению с летом наблюдалось в климате, в котором атмосферное давление было значительно выше зимой, чем летом. В климате, в котором атмосферное давление зимой и летом не различалось, сезонные изменения гематокрита были не выражены (рис. 62). Извлечение из статистики двух исследований с большим весом (Huffman et al. 1985; Kamezaki et al. 2010), включенных в одну субгруппу «климат с $\Delta P > 7$ гПа», не изменяло этой закономерности. Простой корреляционный анализ показал прямую ассоциацию между сезонными изменениями гематокрита и колебаниями атмосферного давления ($r_s = 0.572$, $P = 0.004$). Зависимость сезонной динамики гемоглобина от характера циркуляционных колебаний атмосферного давления не была очевидна (рис. 62).

По результатам нашего метаанализа в климате с влажным летом сезонная динамика гемоглобина была выражена, в климате с влажной зимой - не выражена (рис. 63). Однако извлечение из метаанализа исследований с большим весом (Kamezaki et al., 2010; Ockene et al., 2004), включенных в одну субгруппу «относит. влажность больше летом», отменяло это. Сезонная динамика гематокрита не зависела от сезонных изменений влажности воздуха (рис. 63).

В климате с небольшой разницей в pO_2 в воздухе между зимой и летом сезонная динамика гематокрита была выражена, в климате большими циркуляционными колебаниями pO_2 – не выражена (рис. 64). Извлечение из статистики двух исследований с большим весом (Huffman et al., 1985; Kamezaki et al., 2010) отменяло это. Напротив, сезонная динамика гемоглобина была выражена в регионах, где разница между зимними и летними значениями pO_2 была большой (рис. 64). Однако изъятие из статистического анализа исследований с большим весом (Kamezaki et al., 2010; Ockene et al., 2004), включенных в одну субгруппу («климат с $\Delta pO_2 > 26$ г/м³»), отменяло это.

Ограничением данного метаанализа является то, что не учитывалась лабораторная методика определения исследуемых показателей, но большинство авторов сообщили об использовании венозной крови для анализа. Авторы некоторых публикаций не сообщали о времени сбора проб крови. Также была исследована зависимость сезонной динамики количества эритроцитов только от географической широты и атмосферного давления. Влияние других метеорологических факторов на сезонную динамику количества эритроцитов не было исследовано, так как не было найдено достаточного количества публикаций для статистического анализа.

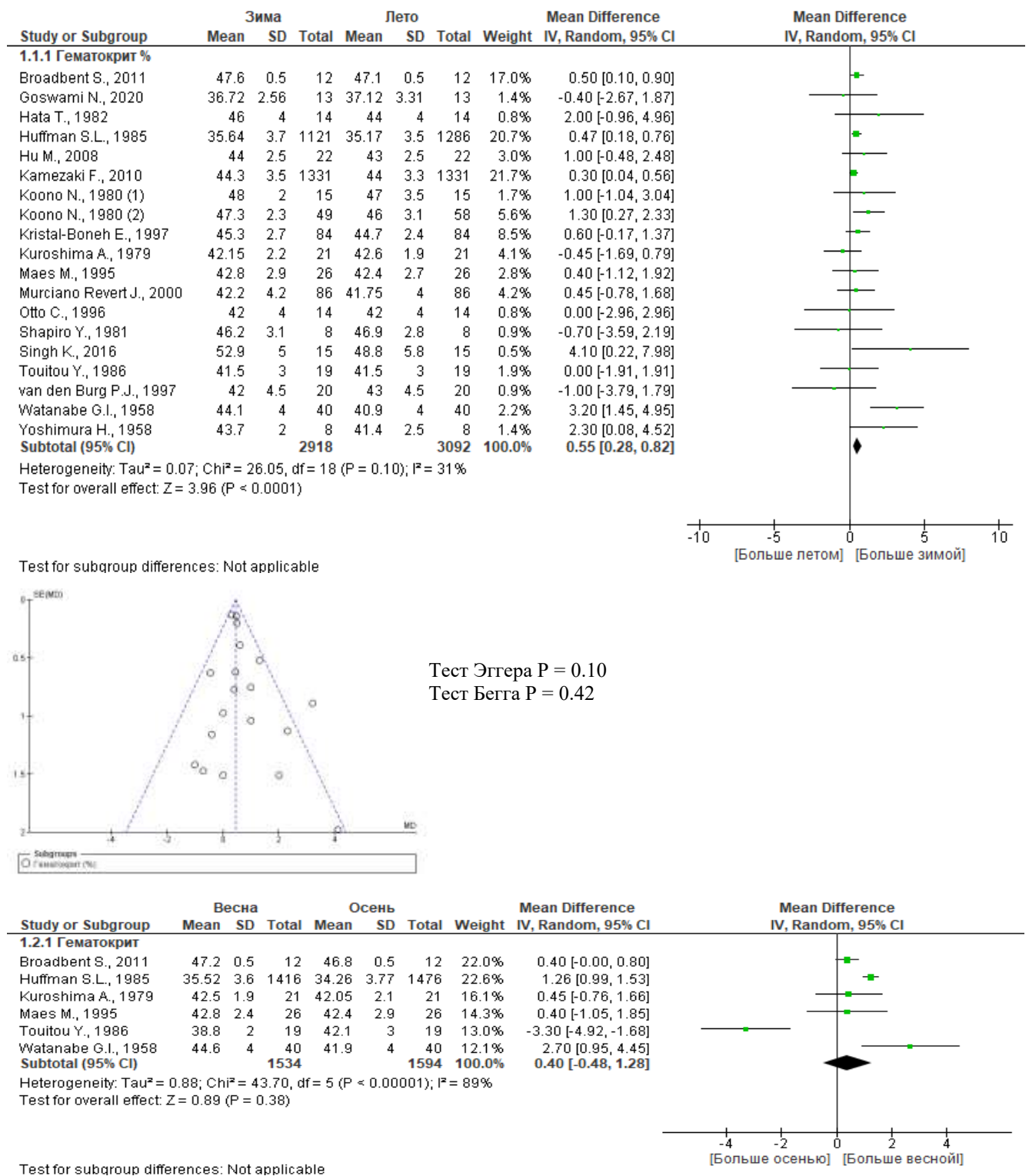


Рис. 51. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) гематокрита.

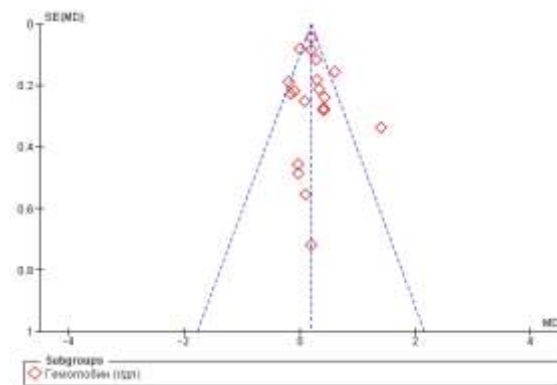
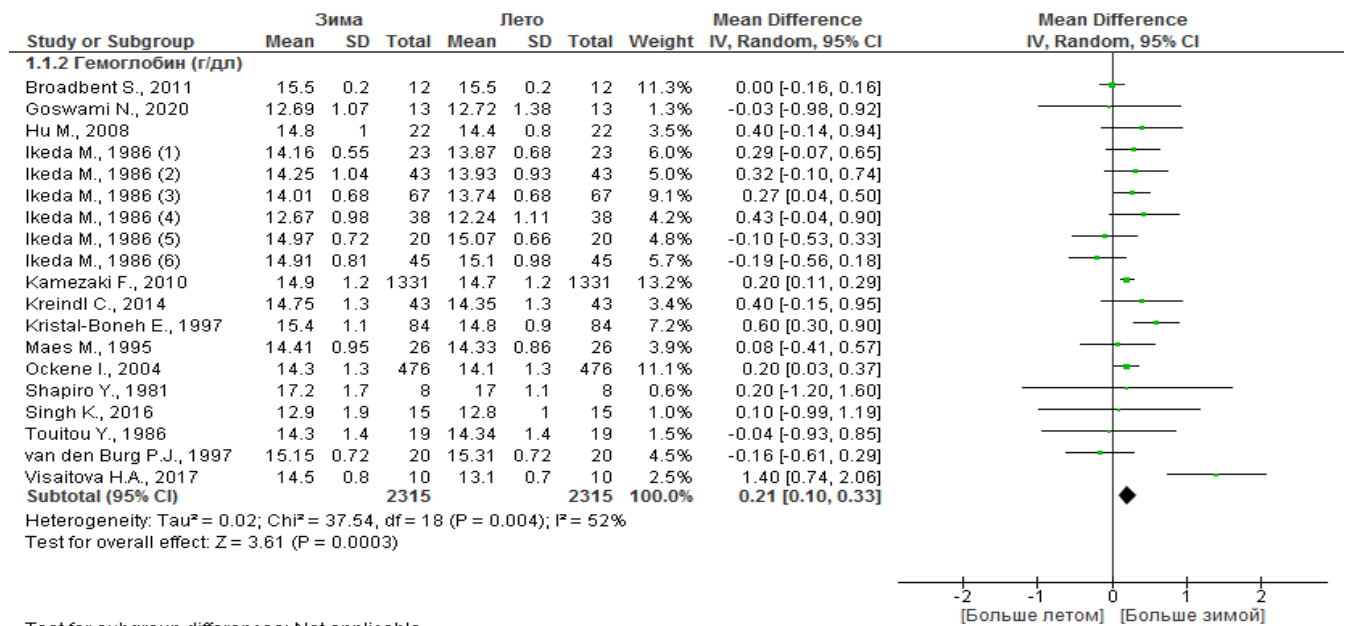
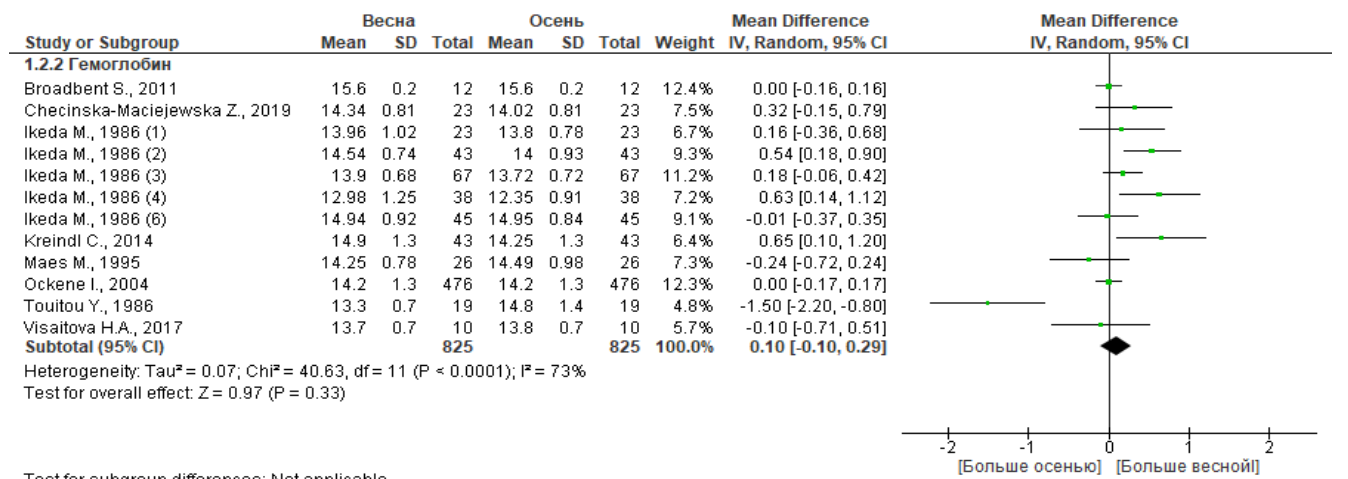
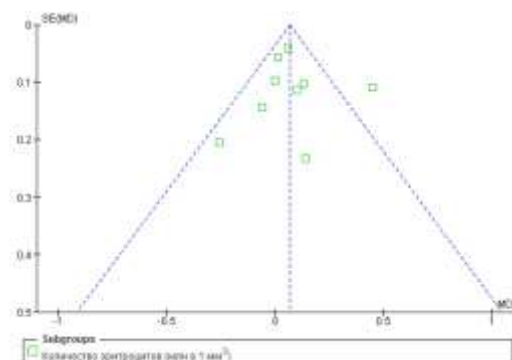
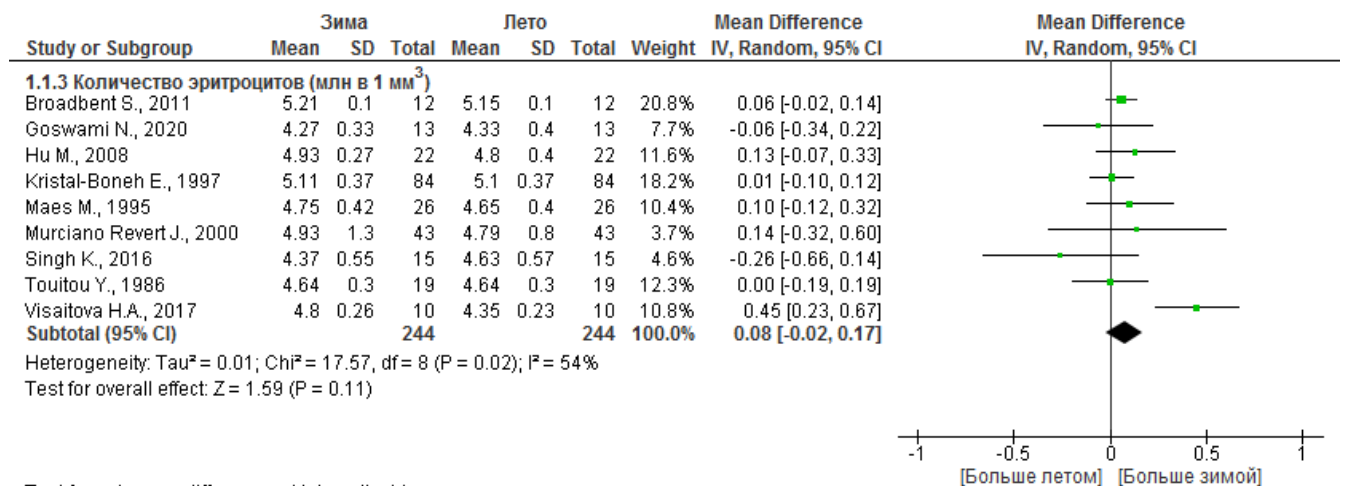
Тест Эггера $P = 0.47$ Тест Бетта $P = 0.97$ 

Рис. 52. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению осенью) гемоглобина.



Тест Эггера $P = 0.25$
 Тест Берга $P = 0.21$

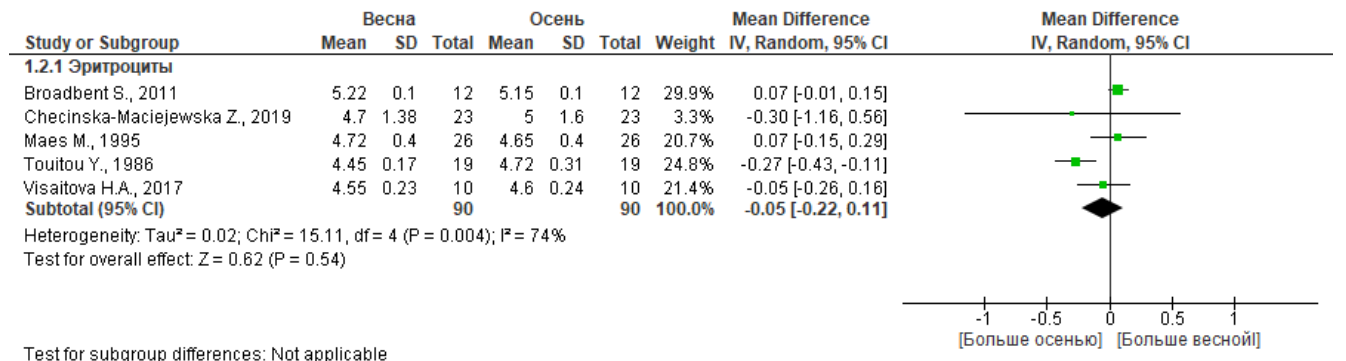


Рис. 53. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) количества эритроцитов.

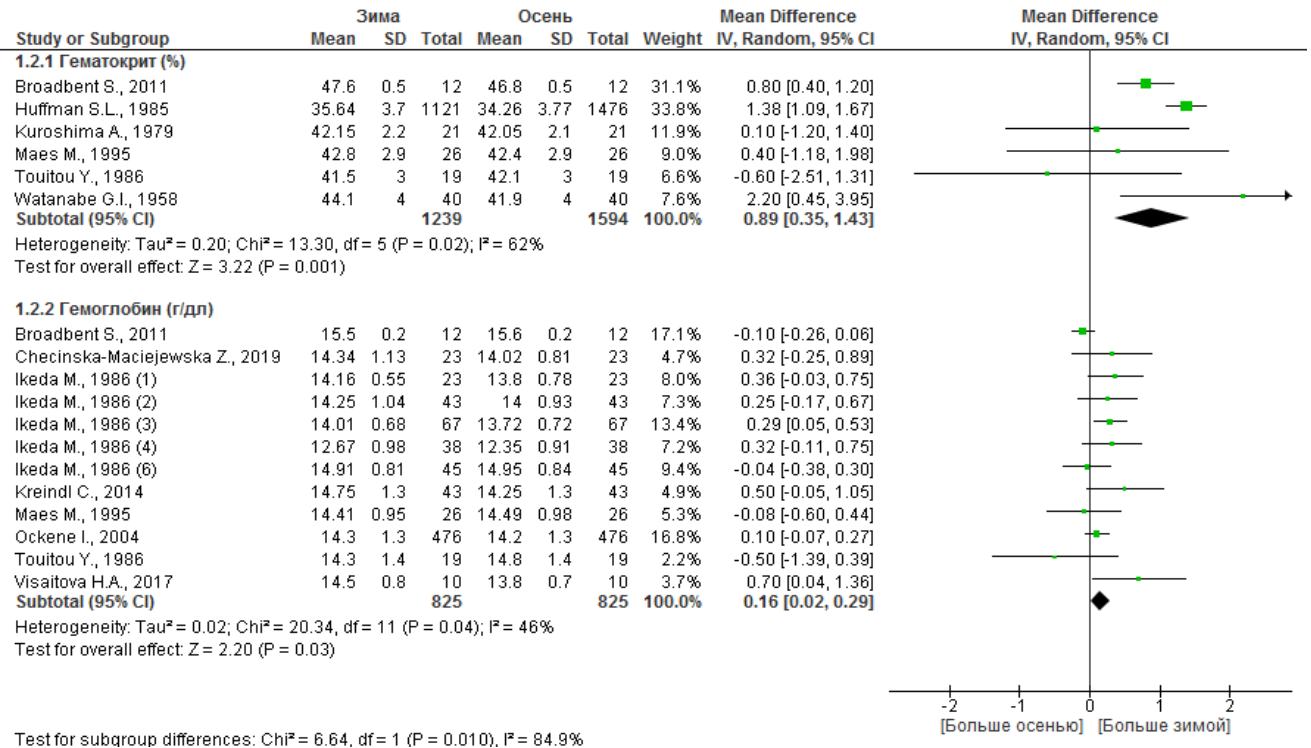


Рис. 54. Изменение гематокрита и гемоглобина осенью по сравнению с зимой.

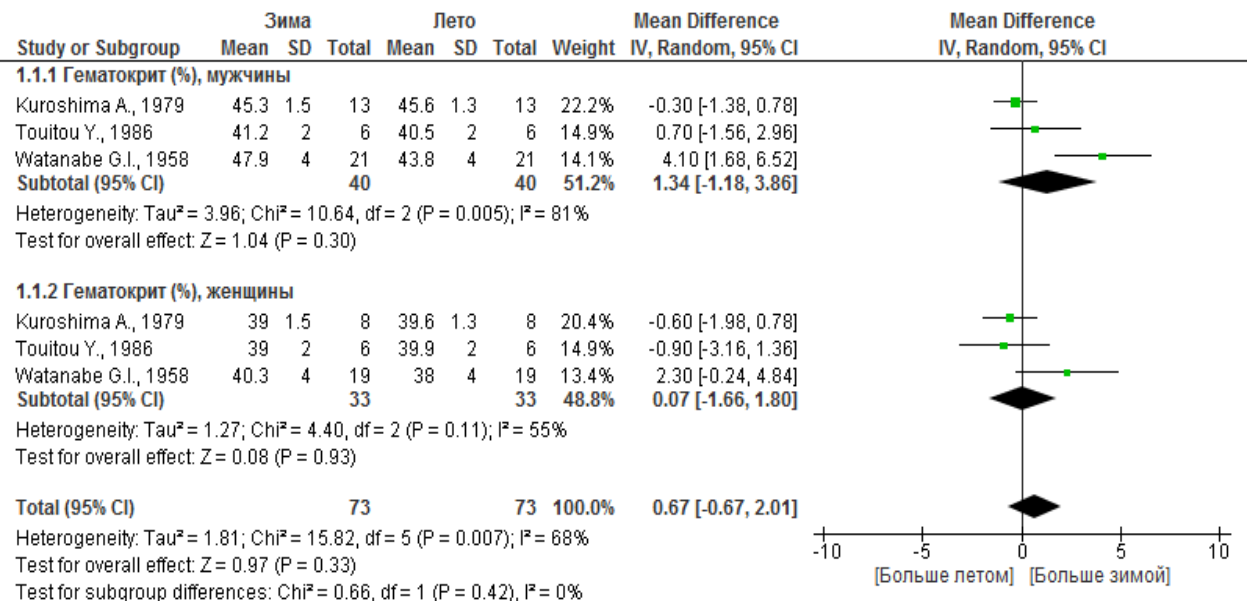


Рис. 55. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита от пола.

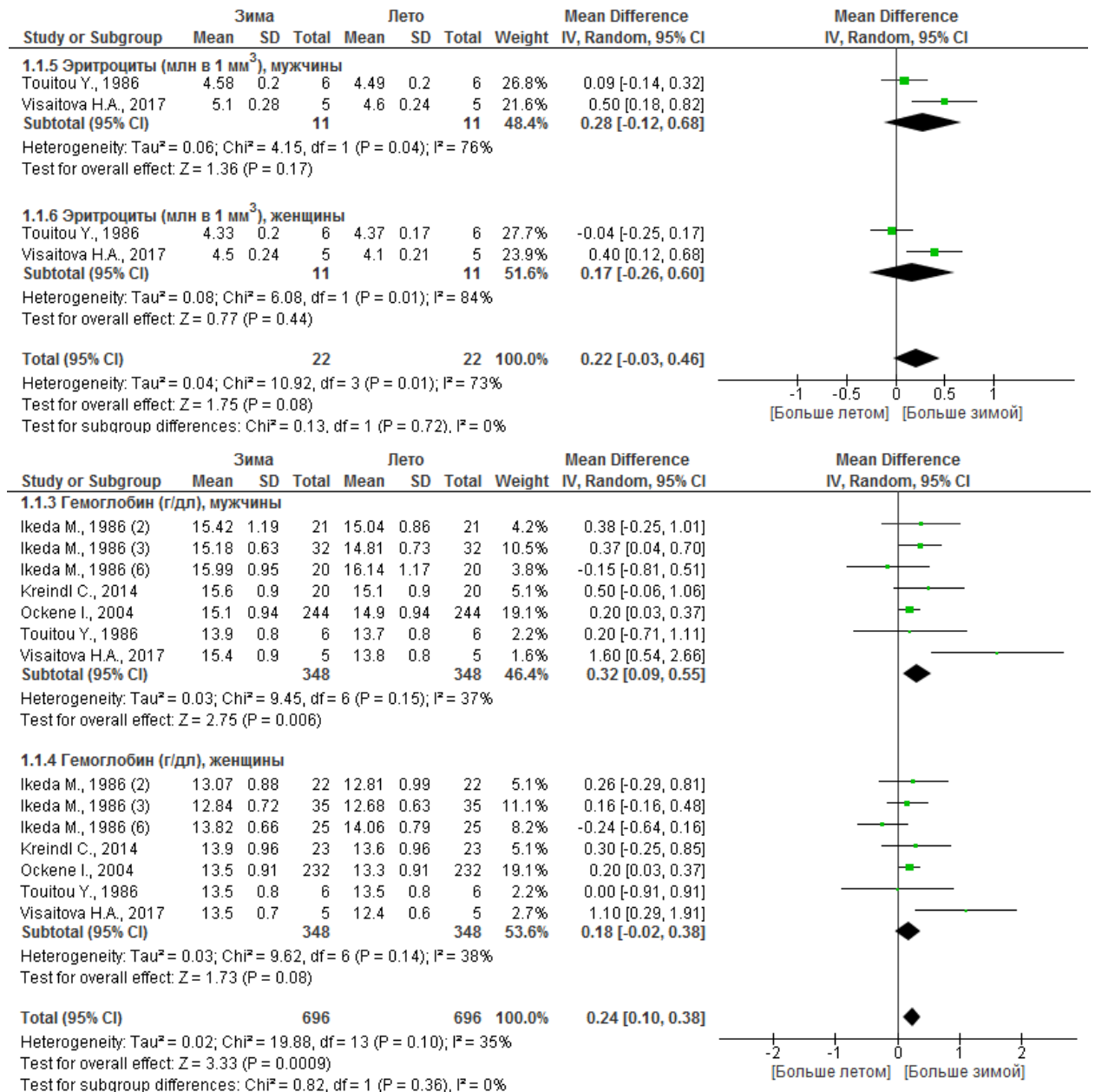


Рис. 56. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов и гемоглобина от пола.

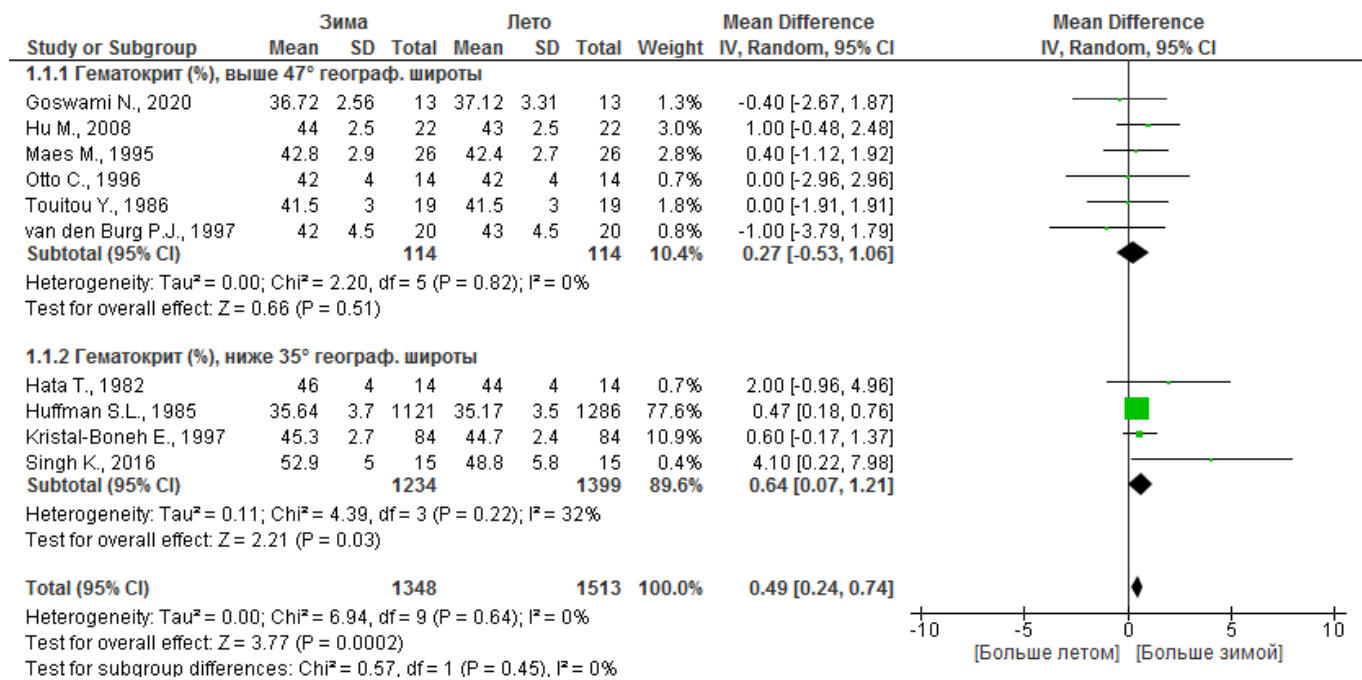


Рис. 57. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита с географической широтой.

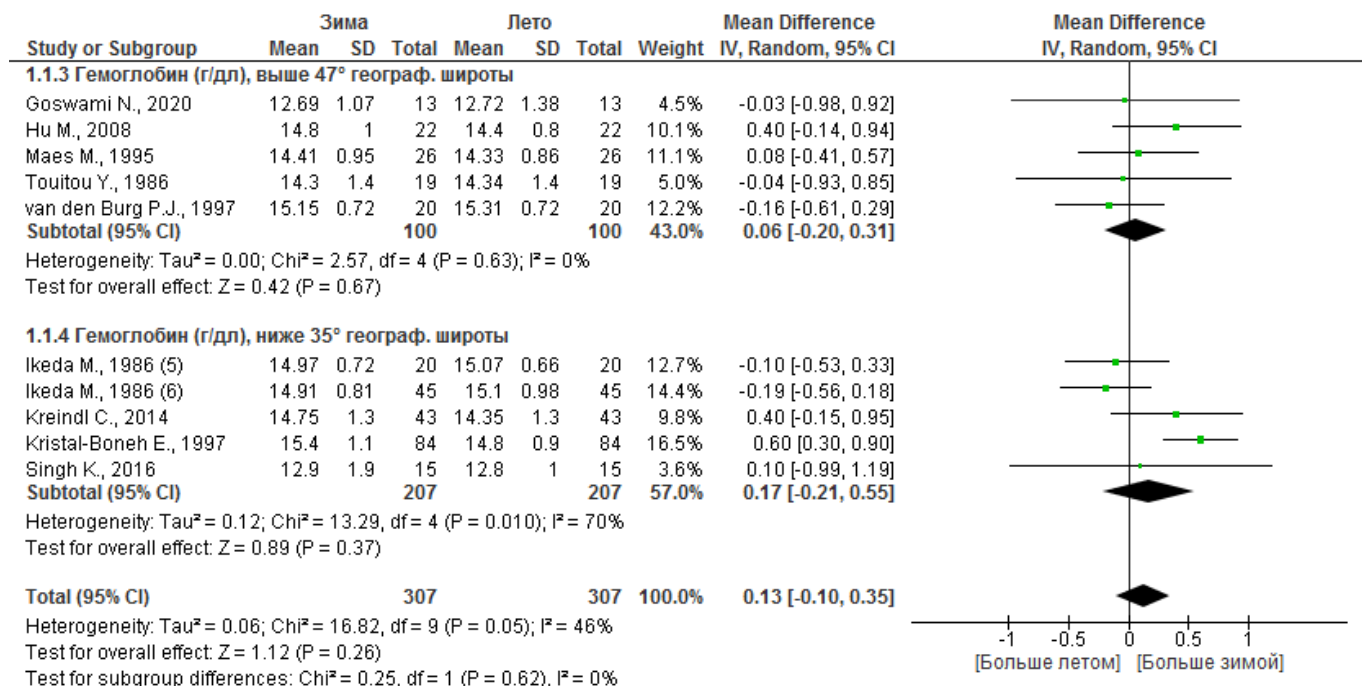


Рис. 58. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гемоглобина с географической широтой.

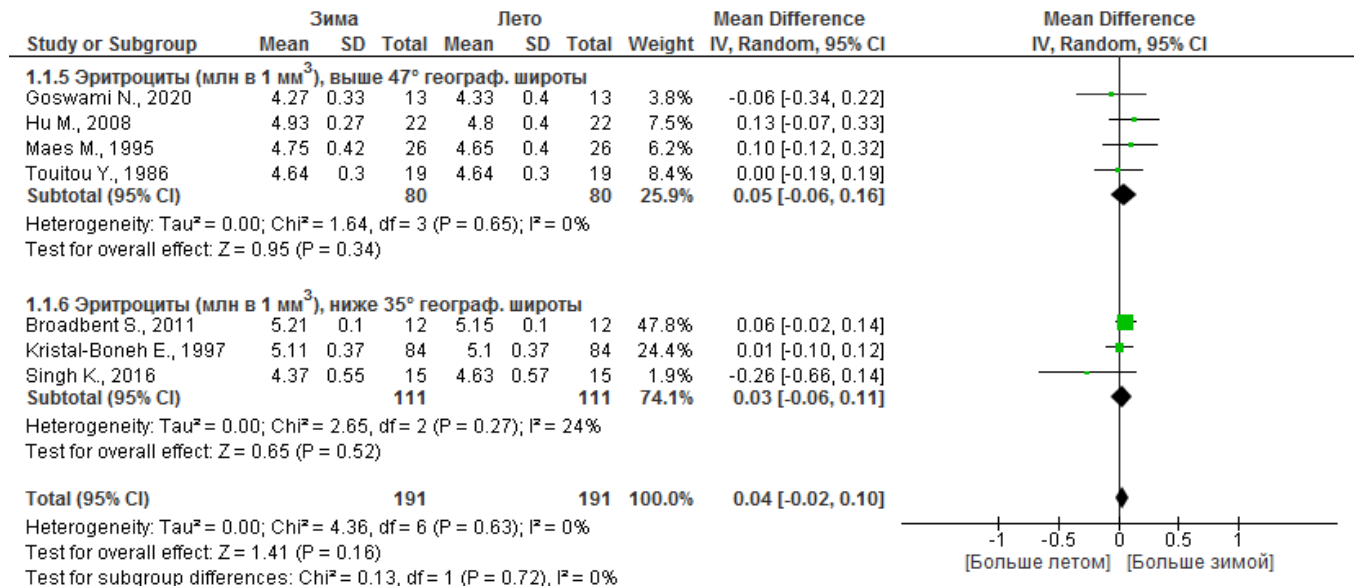


Рис. 59. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов с географической широтой.

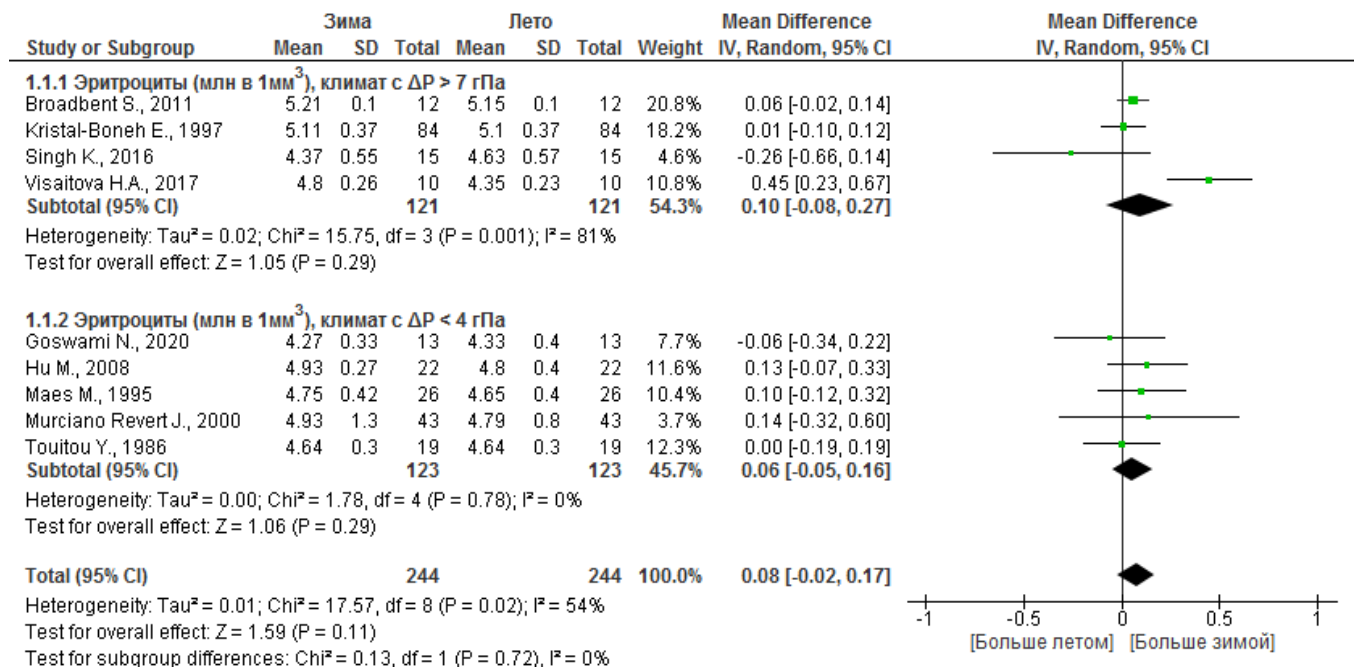


Рис. 60. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

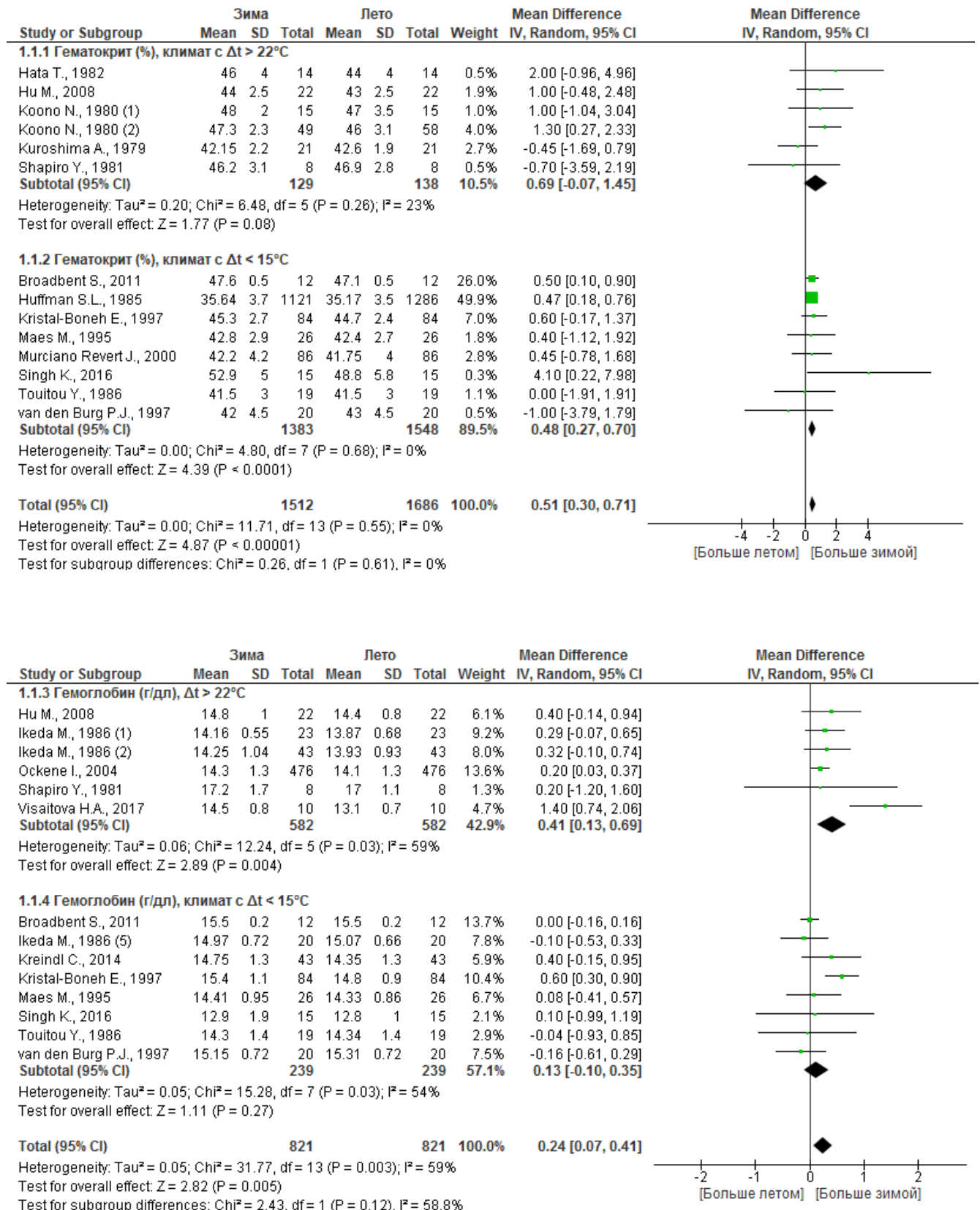


Рис. 61. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

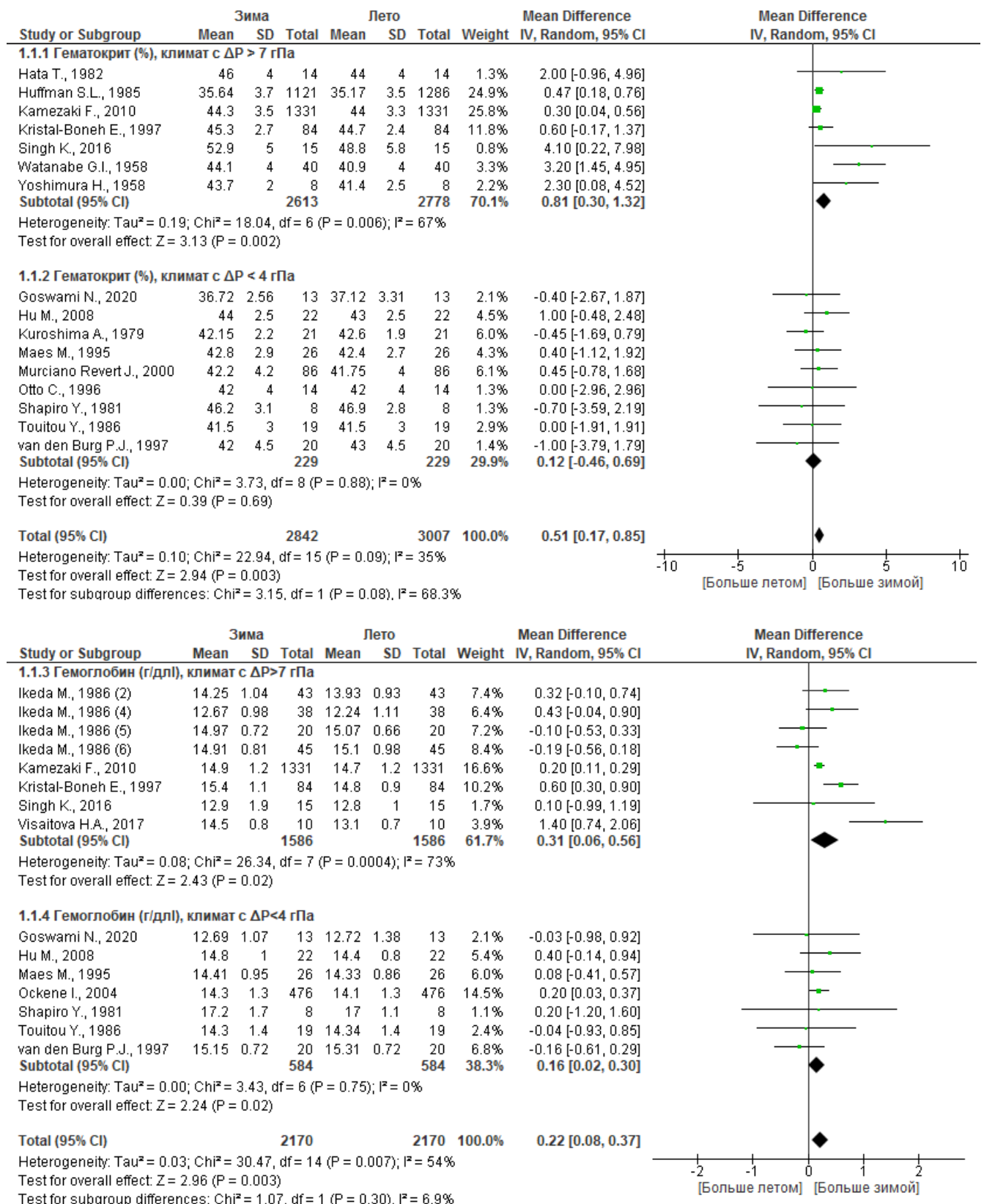


Рис. 62. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

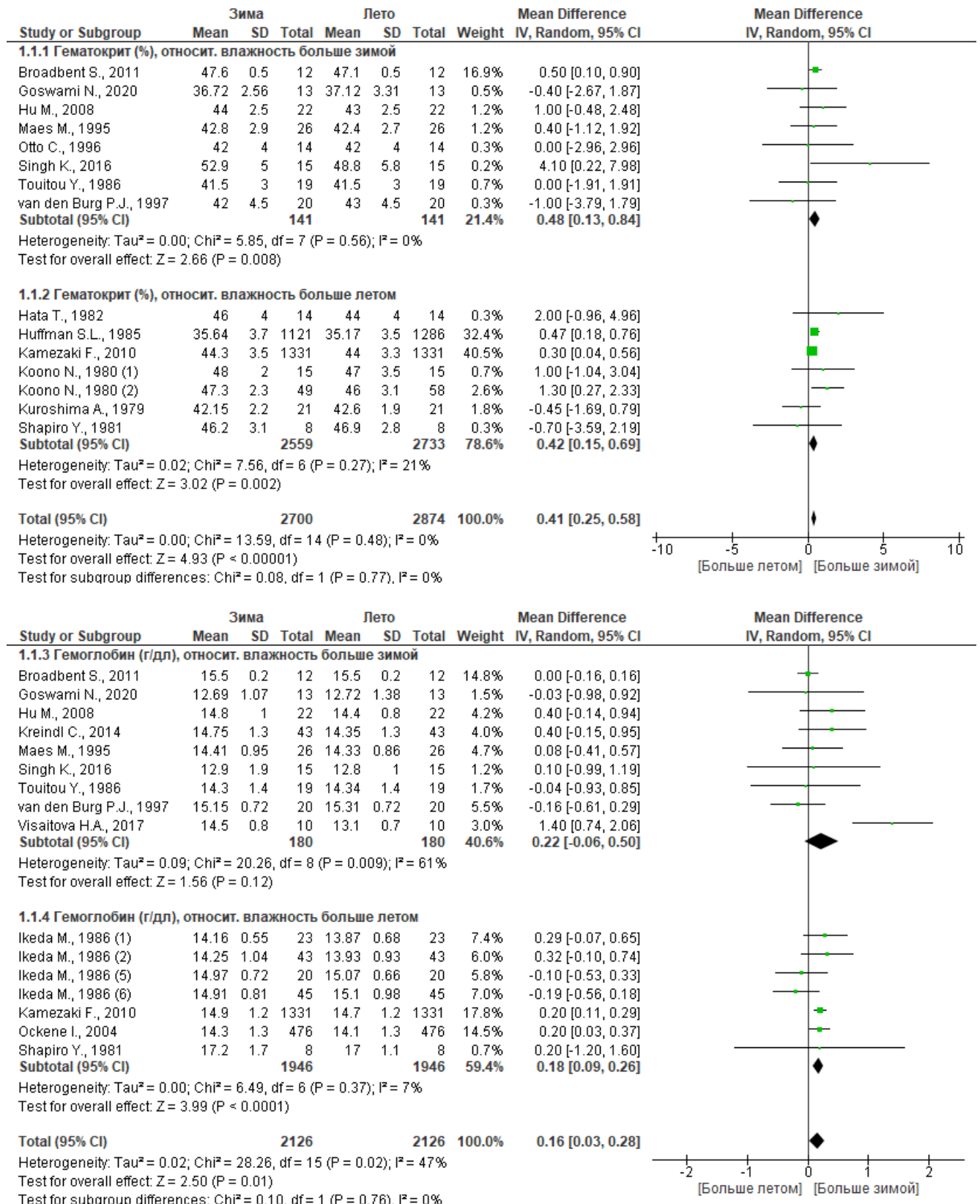


Рис. 63. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

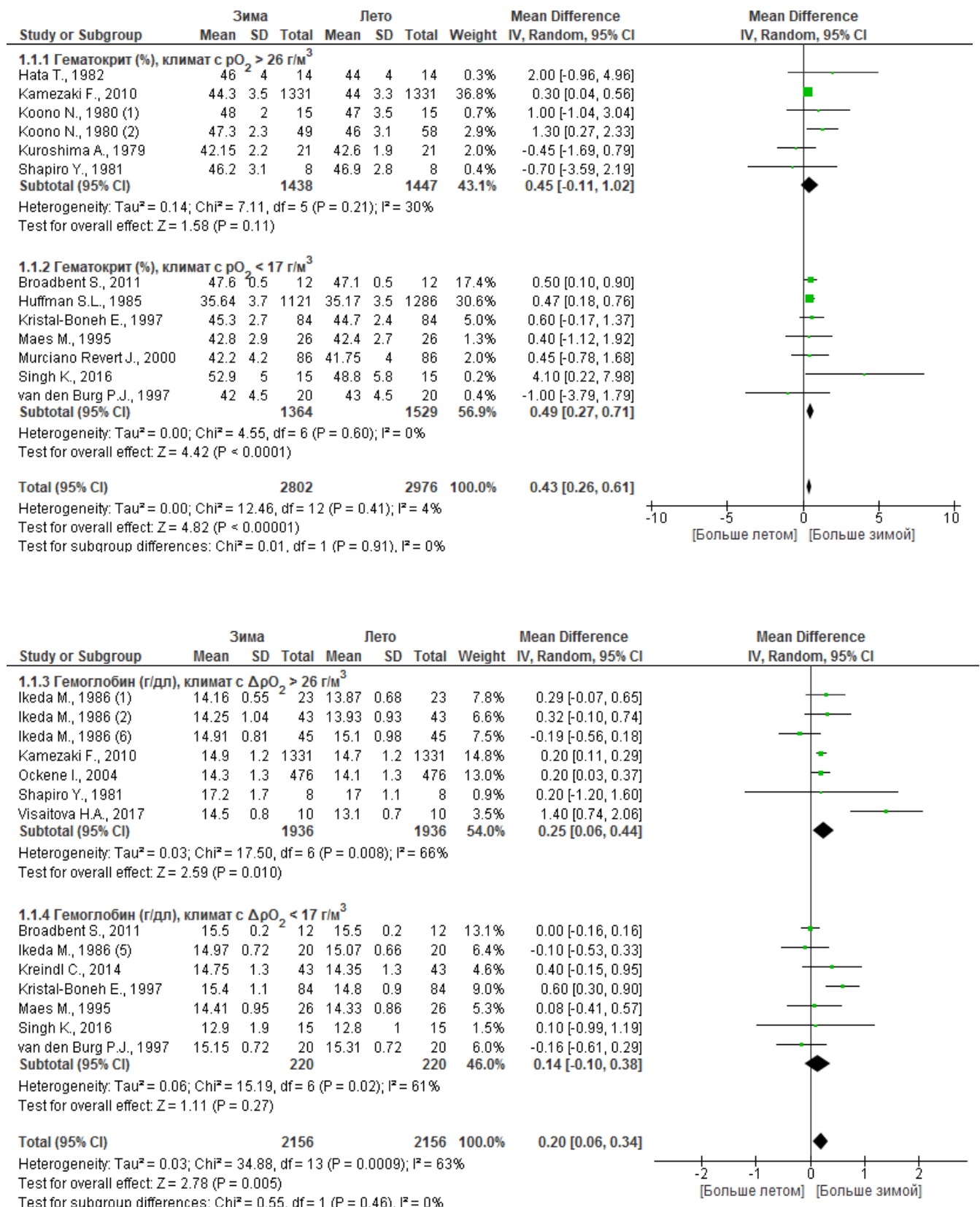


Рис. 64. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика показателей красной крови у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Геофизические процессы и биосфера. – 2021(b). - Т. 20. - № 3. - С. 39-60.

3.1.9. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику массы тела

По теме исследования в базах научной литературы было найдено 2600 публикаций, из них 88 обзоров. Для метаанализа было отобрано 22 публикации (23 панельных исследований), исследующих сезонную динамику массы тела здоровых людей. В таблицах 1 и 3 представлены основные характеристики публикаций, включенных в метаанализ. Исследования проходили в регионах с климатом от субарктического до тропического (табл. 1 и 2). В публикацию (Суханова и др. 2014) включено два панельных исследования в Сыктывкаре и Магадане. Графики воронки и тесты не показали предвзятости при отборе публикаций (рис. 65-67).

По данным публикаций, включенных в наш метаанализ, в исследуемых группах людей масса тела была 60-80 кг, содержание жира – 17-28 %, ИМТ составлял 16-28 кг/м². Сезонные изменения массы тела, содержания жира и ИМТ отличались гомогенностью. Масса тела не имела выраженной сезонной динамики (табл. 10, рис. 65). Хотя большинство исследований не выявили связанных с сезоном существенных изменений ИМТ и процентного содержания жира, по результатам метаанализа ИМТ и процентное содержание жира были больше зимой, чем летом. Уровень значимости позволяет говорить не о выраженном увеличении ИМТ и процентного содержания жира в холодный сезон, а только о тенденции (табл. 10, рис. 66, 67).

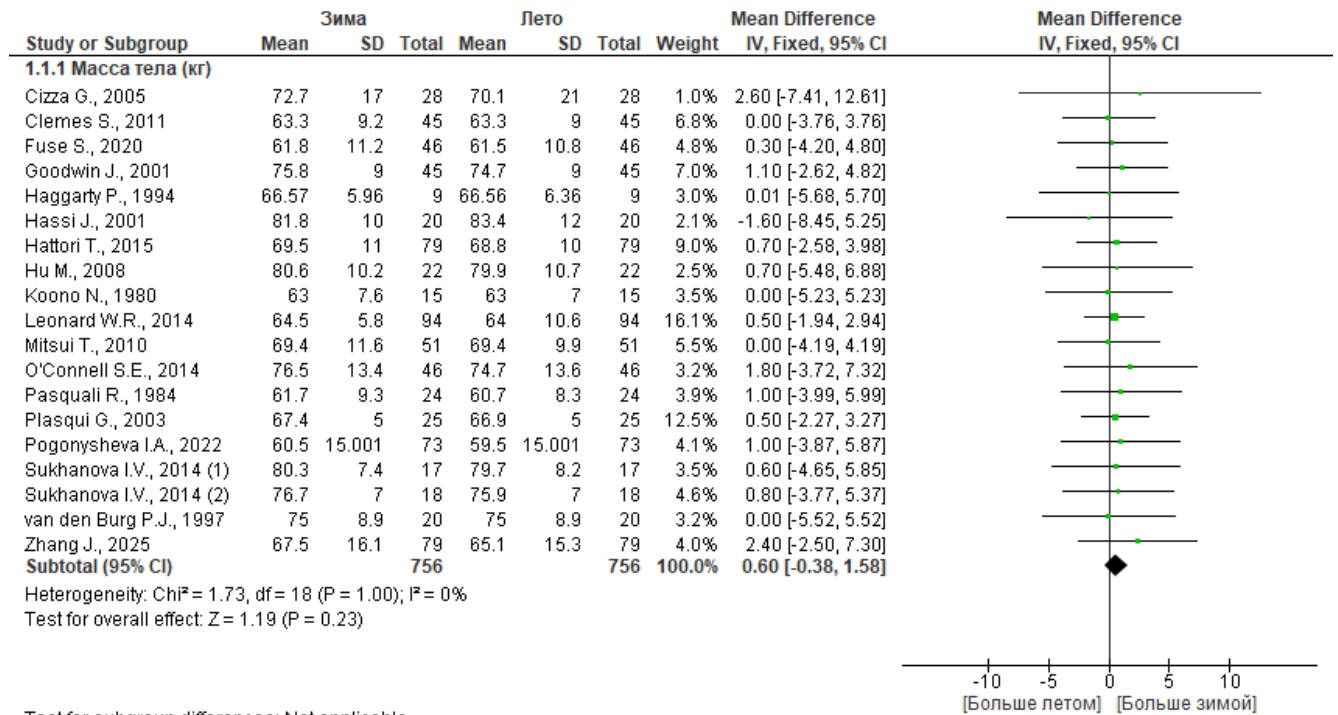
Не было выявлено зависимости сезонной динамики массы тела, содержания жира и ИМТ от пола и возраста ни с помощью метаанализа (рис. 68, 69), ни с помощью корреляционного анализа.

Сезонная динамика ИМТ была проанализирована в 21 регионе мира (табл. 1 и 2). Не было обнаружено зависимости амплитуды сезонных изменений ИМТ от географической широты и амплитуды циркуляционных колебаний метеорологических факторов (рис. 70-74). Из-за высокой гомогенности ($I^2 = 0\%$) результатов по сезонной динамике массы тела мы не проводили анализ ее зависимости от климата региона.

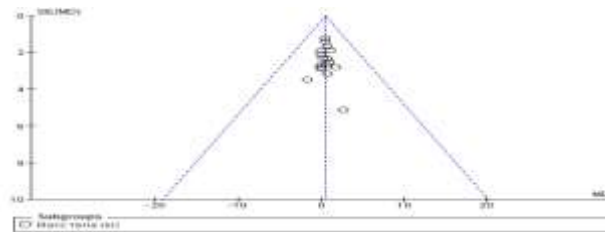
Ограничением метаанализа является отсутствие достаточного количества публикаций для сравнения процентного содержания жира весной и осенью. При сравнении зависимости сезонной динамики показателей массы тела от возраста было использовано всего две публикации.

Табл. 10. Сезонная динамика массы тела, содержания жира и индекса массы тела по результатам панельных исследований

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I ² %	Тест на общий эффект		
1 Сезон / выборка	2 Сезон / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
Масса тела, кг							
зима / 756	лето / 756	19	0.60 [-0.38, 1.58]	0	F	1.19	0.23
зима / 229	весна / 229	7	0.51 [-1.16, 2.19]	0	F	0.60	0.55
зима / 229	осень / 229	7	0.33 [-1.36, 2.01]	0	F	0.38	0.70
осень / 229	лето / 229	7	0.52 [-1.17, 2.20]	0	F	0.60	0.55
весна / 229	лето / 229	7	0.31 [-1.38, 1.99]	0	F	0.36	0.72
весна / 229	осень / 229	7	-0.23 [-1.90, 1.44]	0	F	0.27	0.79
% Жира							
зима / 431	лето / 431	10	0.84 [0.04, 1.64]	0	F	2.05	0.04
Индекс массы тела, кг/м ²							
зима / 1514	лето / 1514	19	0.34 [0.06, 0.61]	0	F	2.38	0.02
зима / 711	весна / 711	6	0.28 [-0.26, 0.81]	0	F	1.00	0.32
зима / 711	осень / 711	6	0.15 [-0.40, 0.70]	0	F	0.52	0.60
осень / 711	лето / 711	6	0.21 [-0.34, 0.76]	0	F	0.75	0.45
весна / 711	лето / 711	6	0.09 [-0.44, 0.63]	0	F	0.34	0.74
весна / 711	осень / 711	6	-0.13 [-0.65, 0.40]	0	F	0.48	0.63

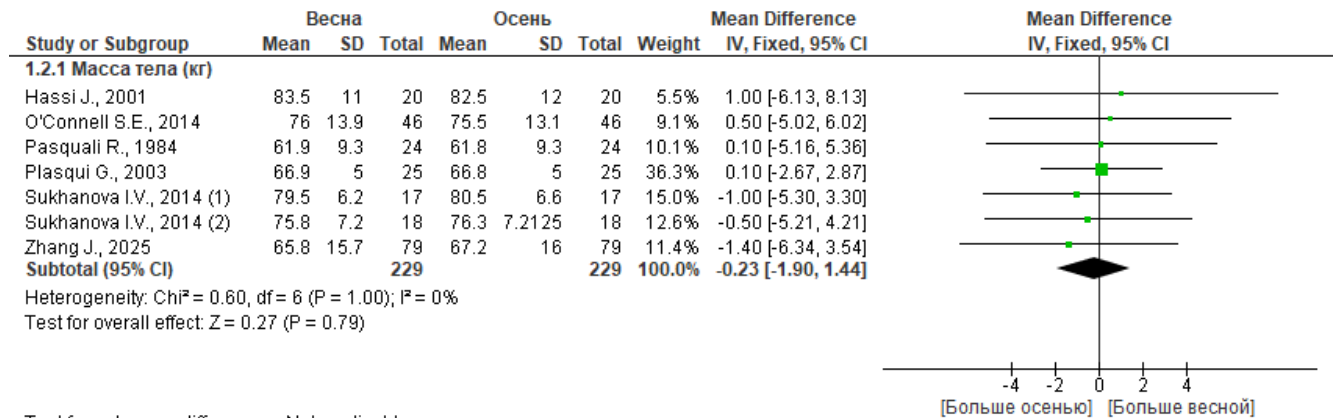


Test for subgroup differences: Not applicable



Тест Эггера $P = 0.60$

Тест Берра $P = 0.51$



Test for subgroup differences: Not applicable

Рис. 65. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) массы тела по результатам панельных исследований.

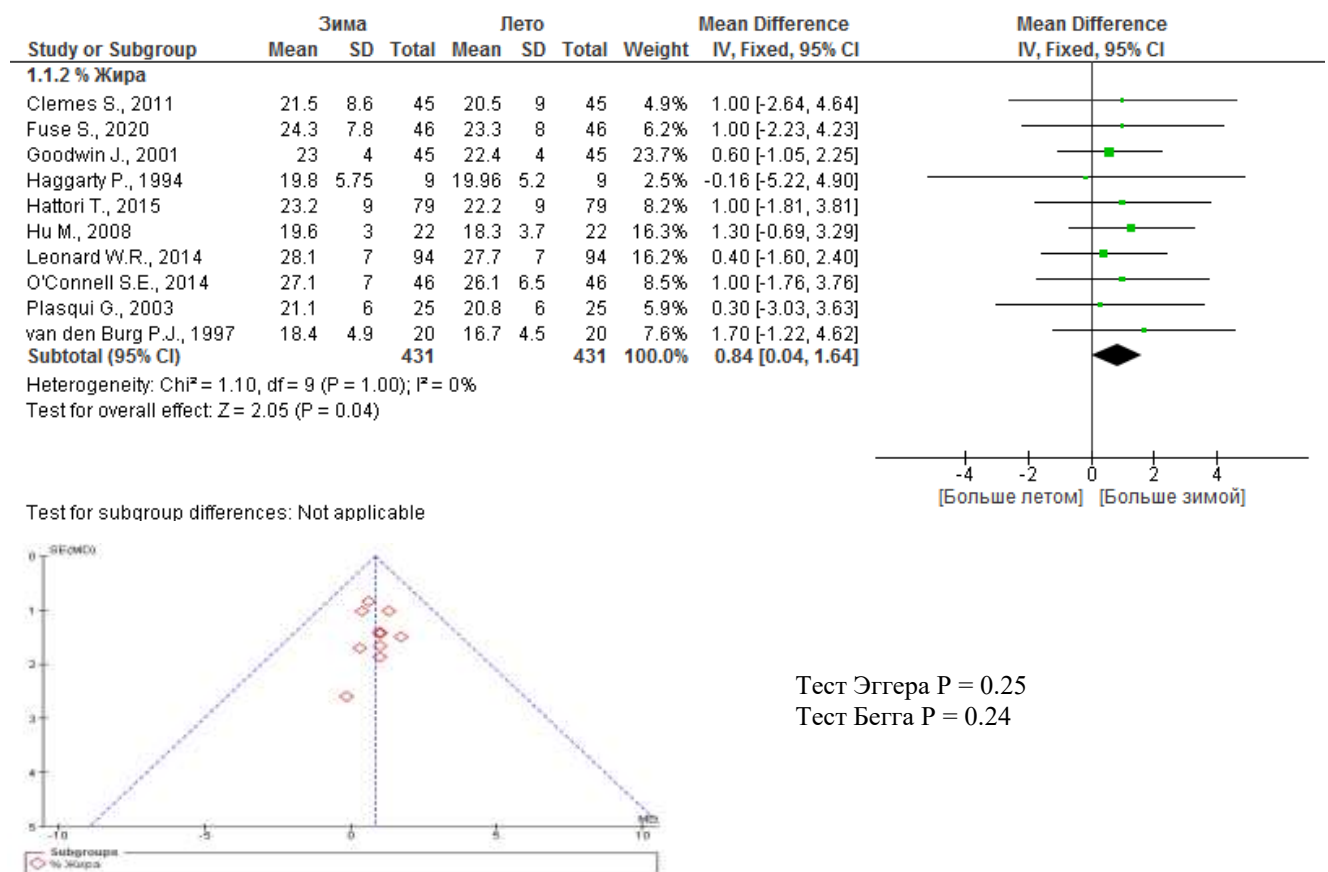


Рис. 66. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) процентного содержания жира по результатам панельных исследований.

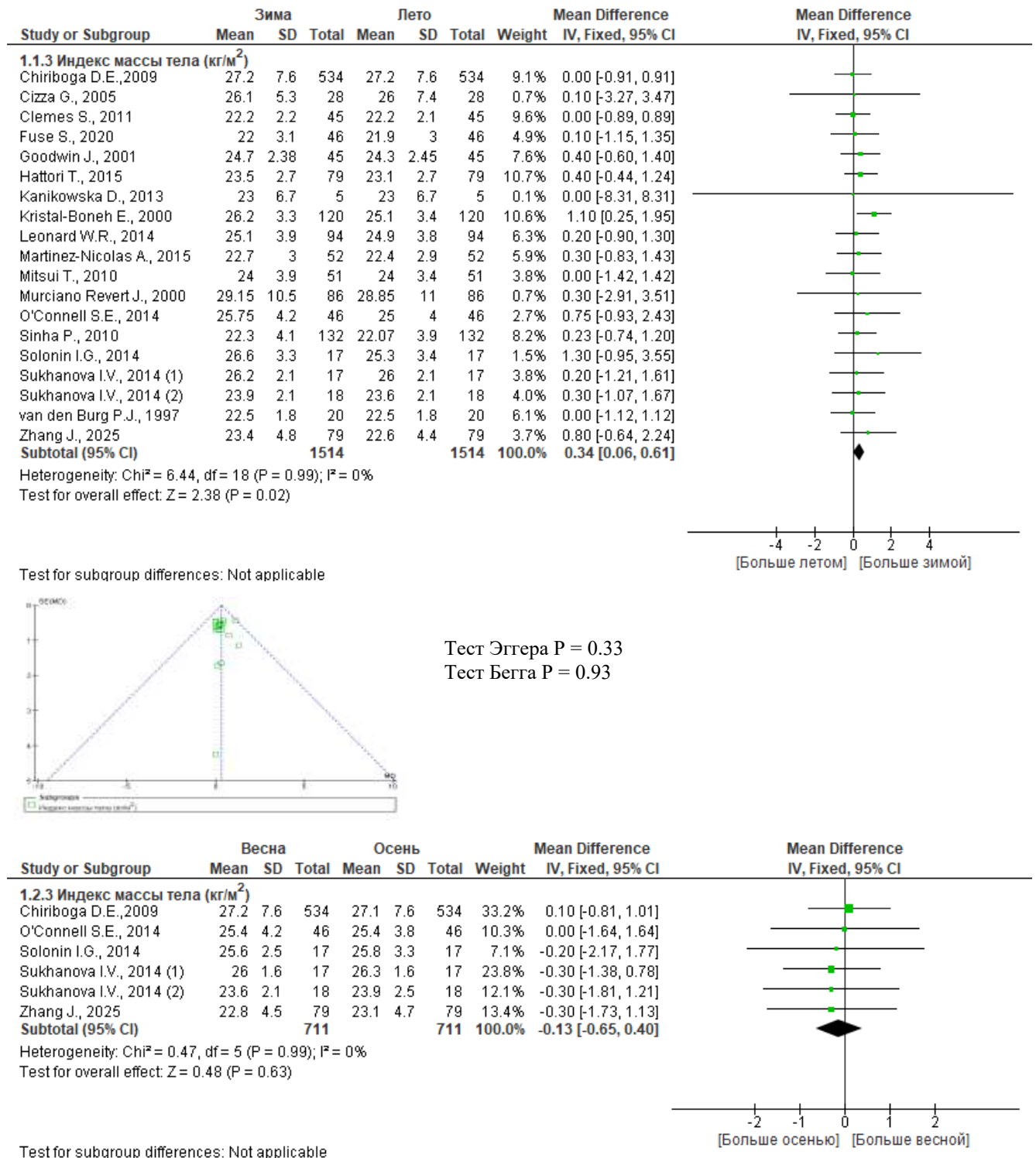


Рис. 67. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) индекса массы тела по результатам панельных исследований.

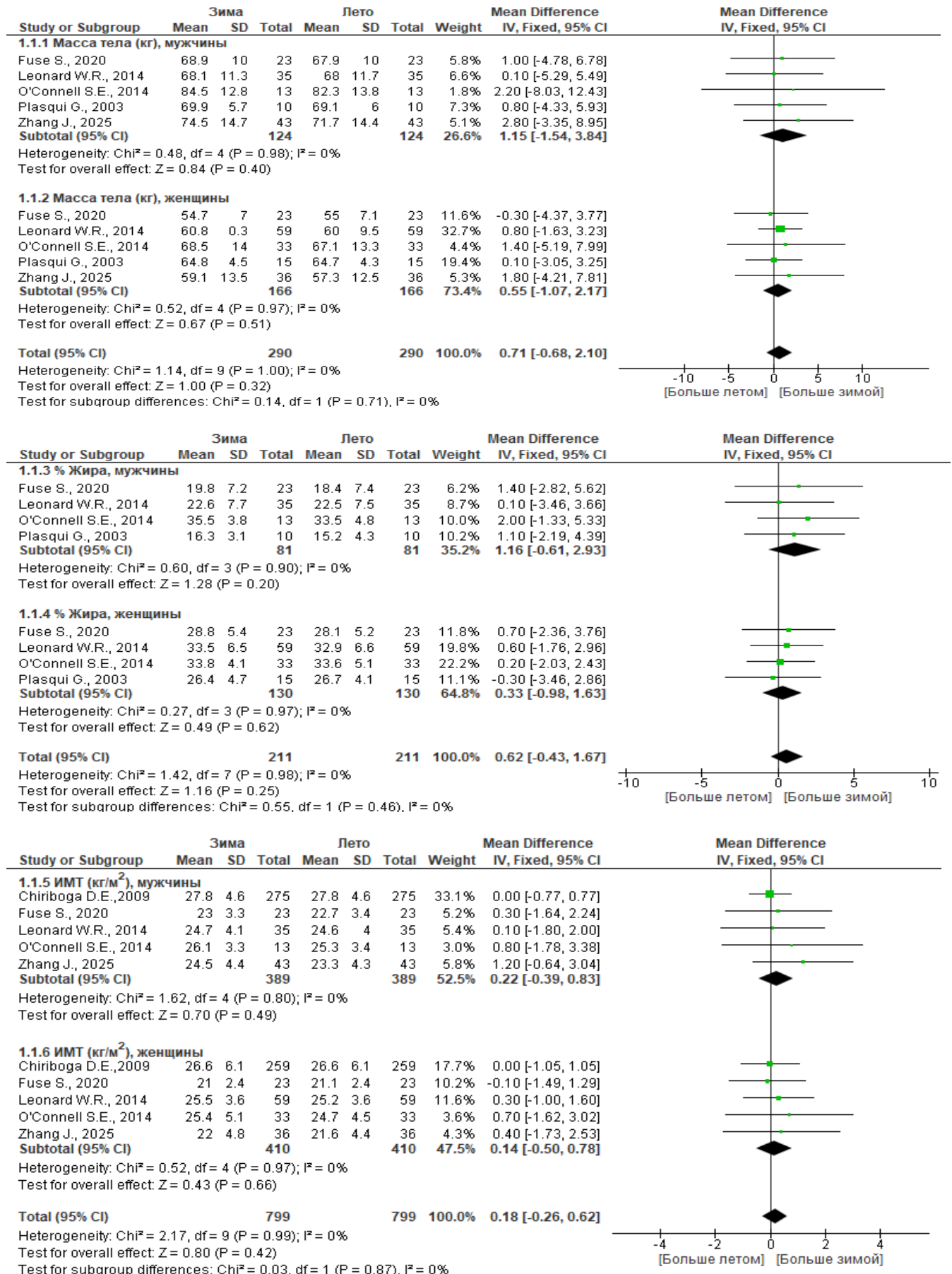


Рис. 68. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) массы тела, содержания жира и индекса массы тела от пола.

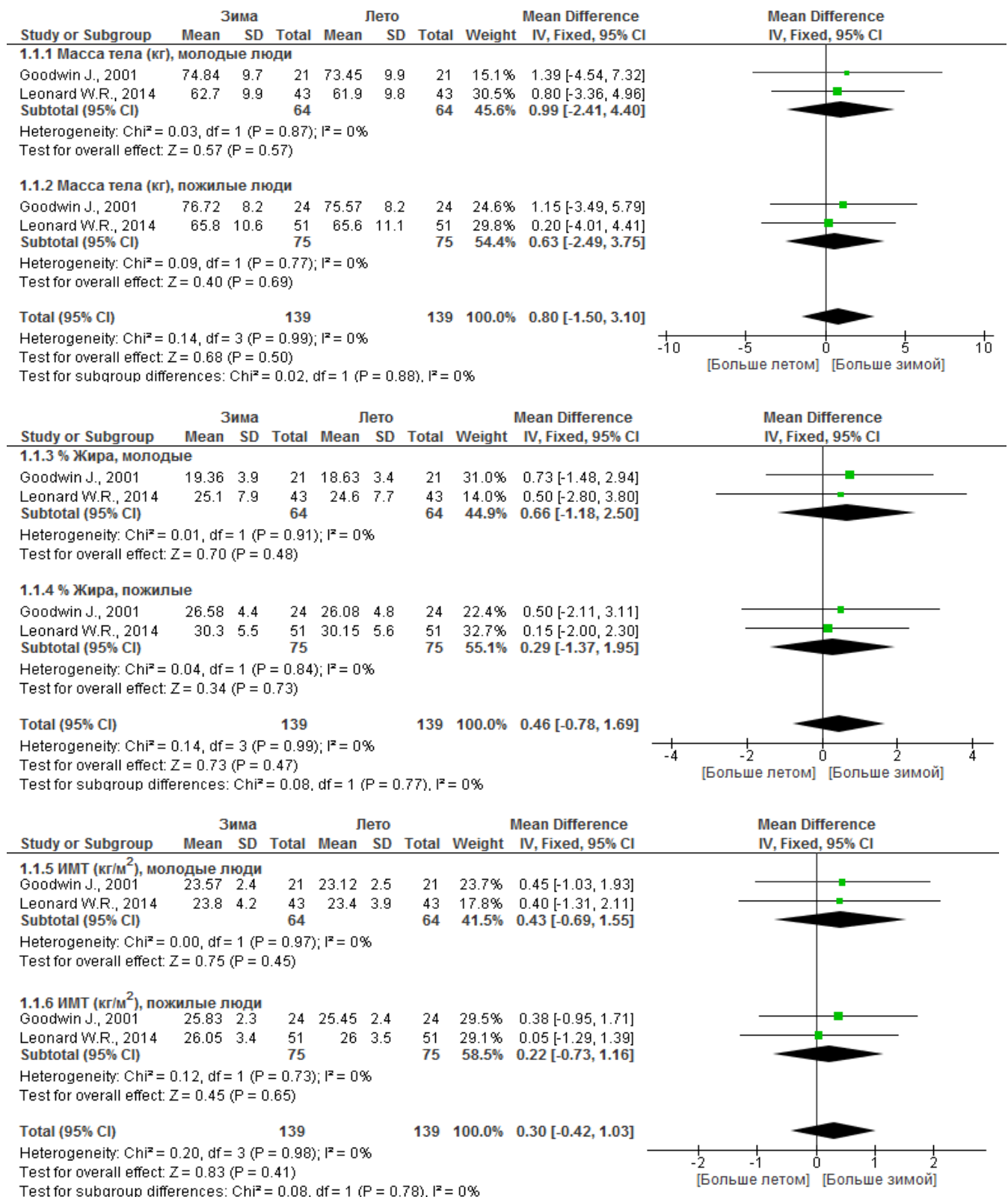


Рис. 69. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) массы тела, содержания жира и индекса массы тела от возраста.

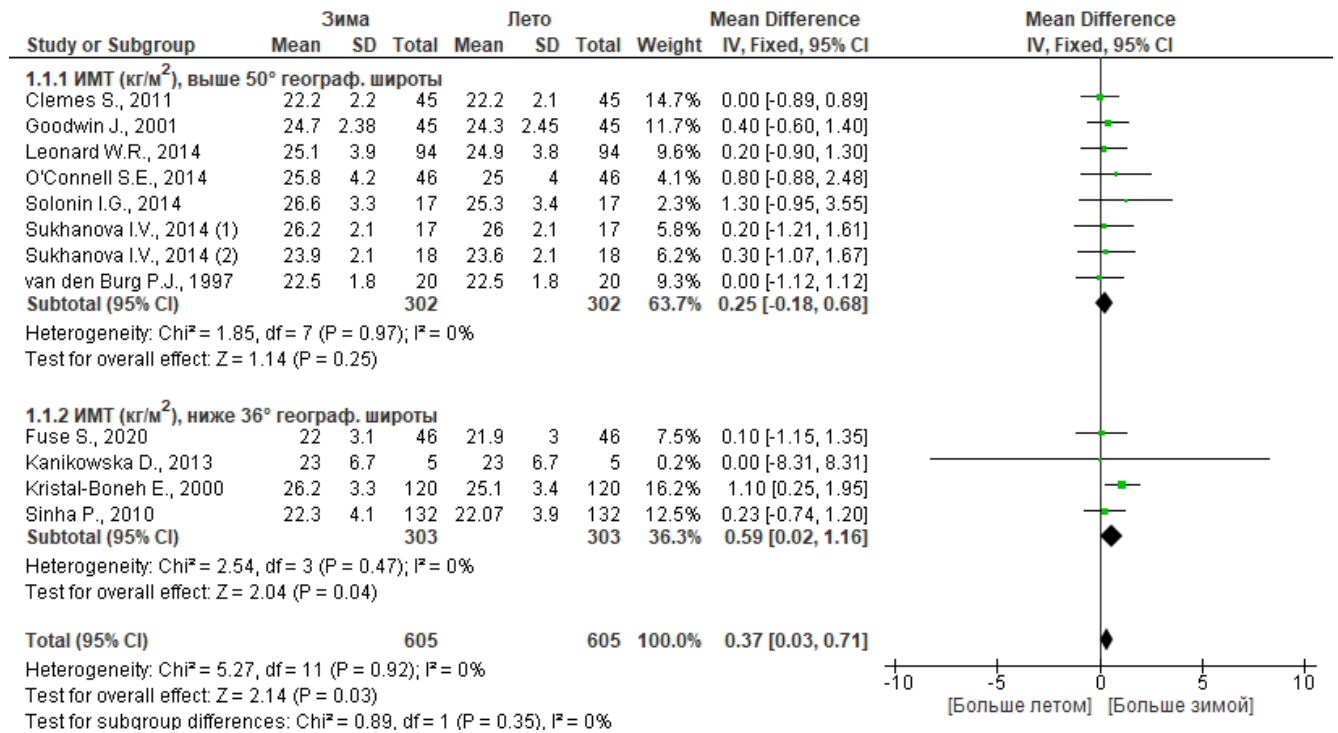


Рис. 70. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с географической широтой.

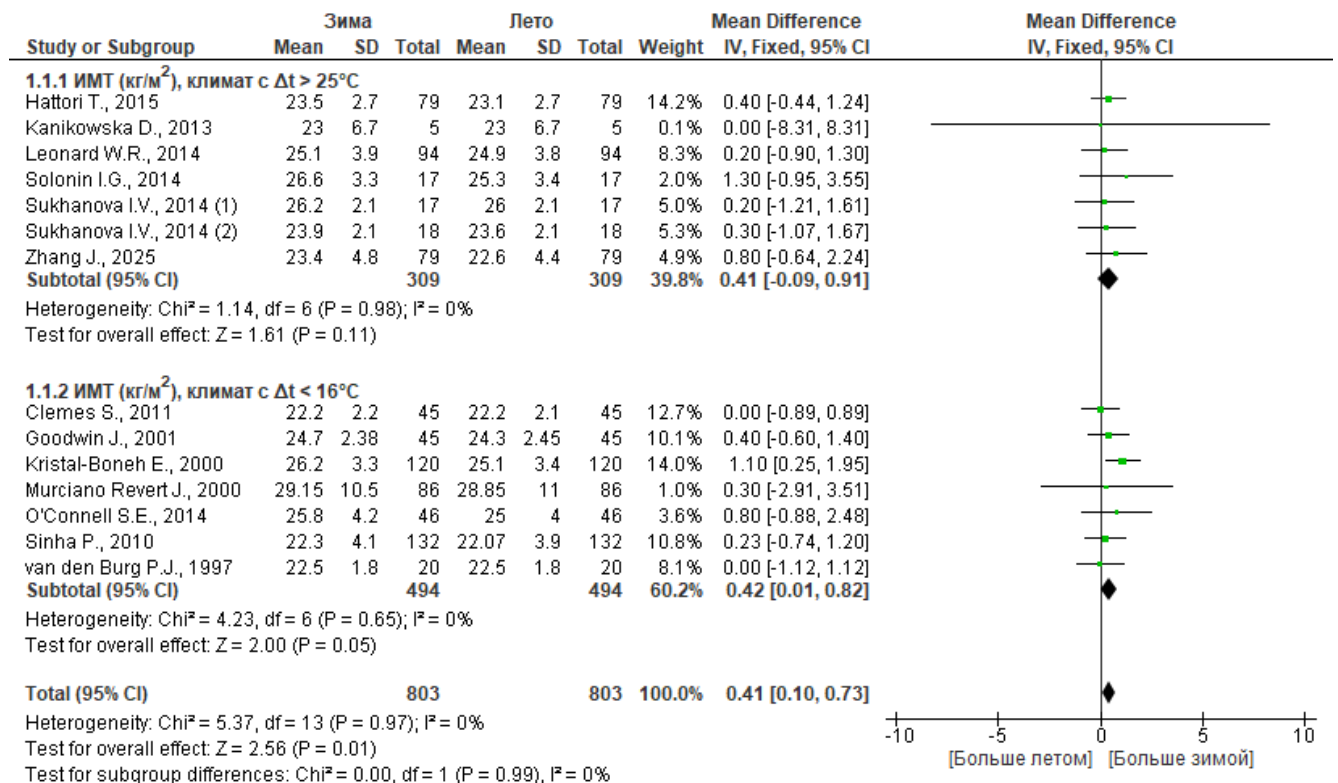


Рис. 71. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

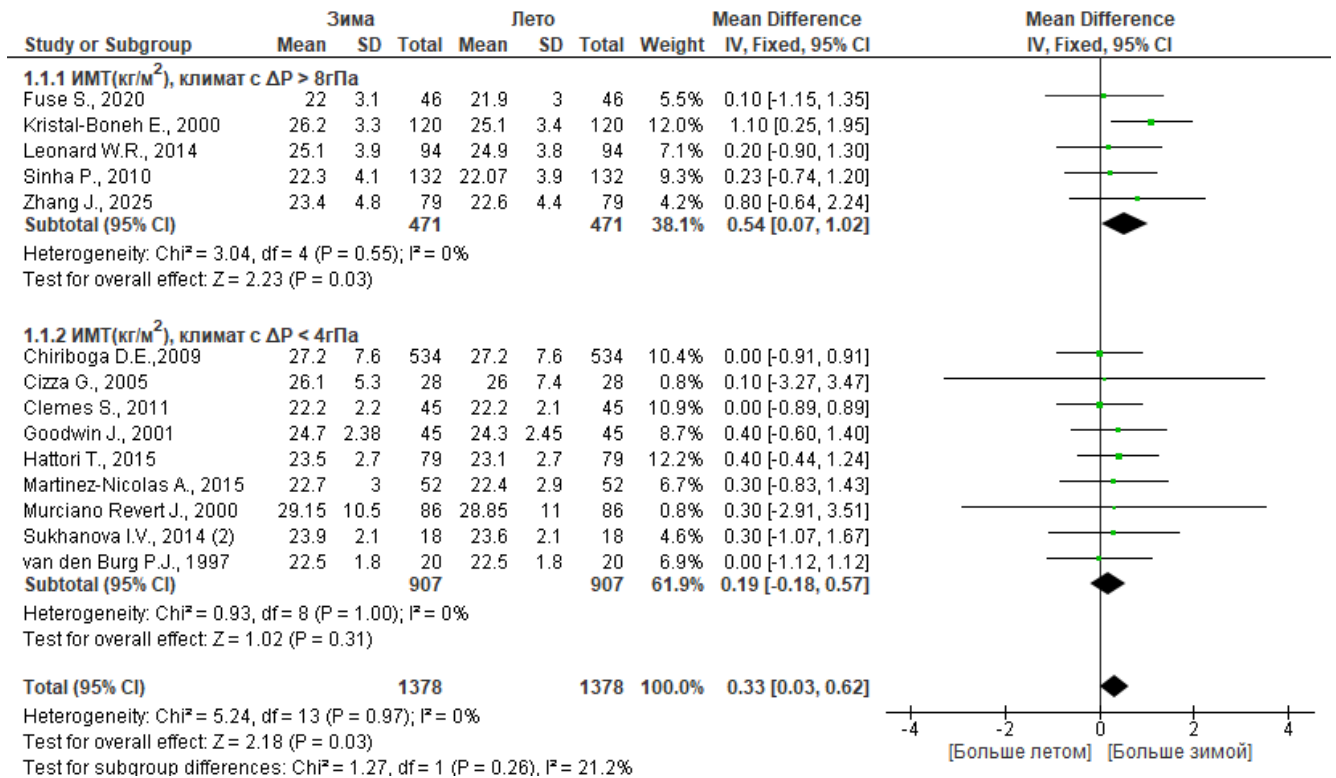


Рис. 72. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

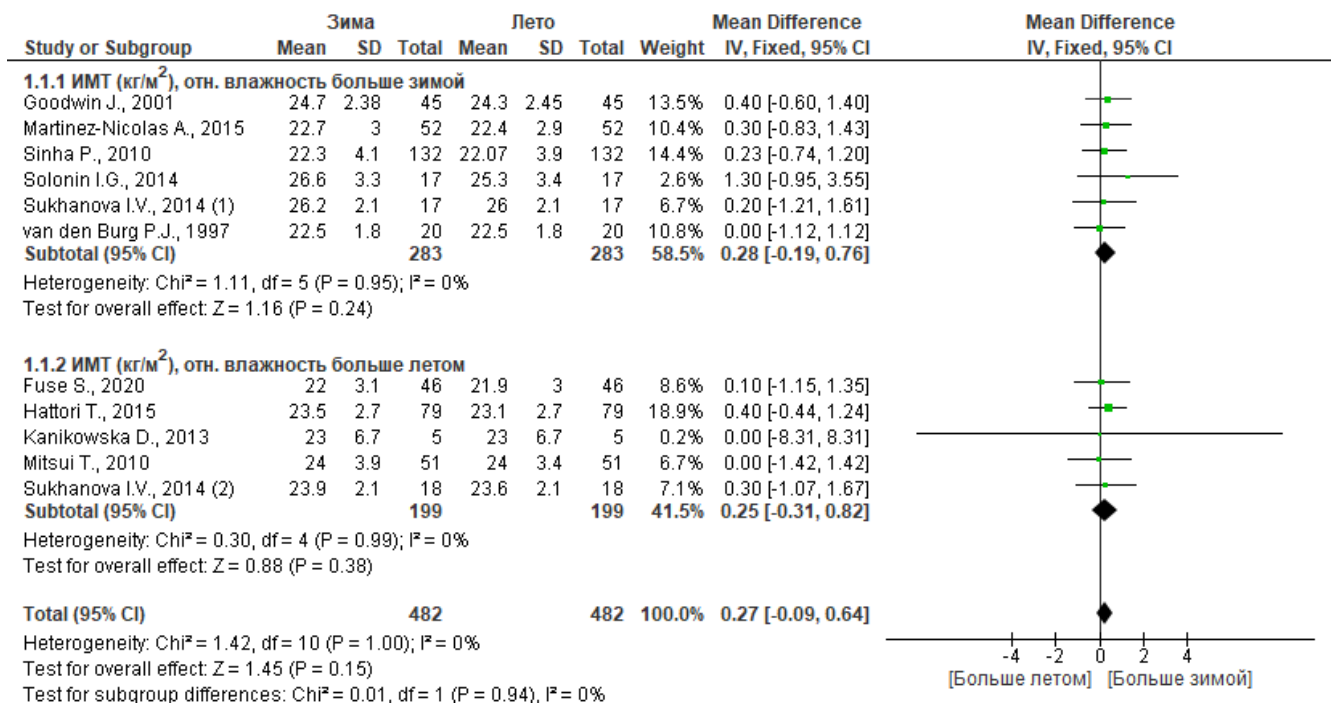


Рис. 73. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

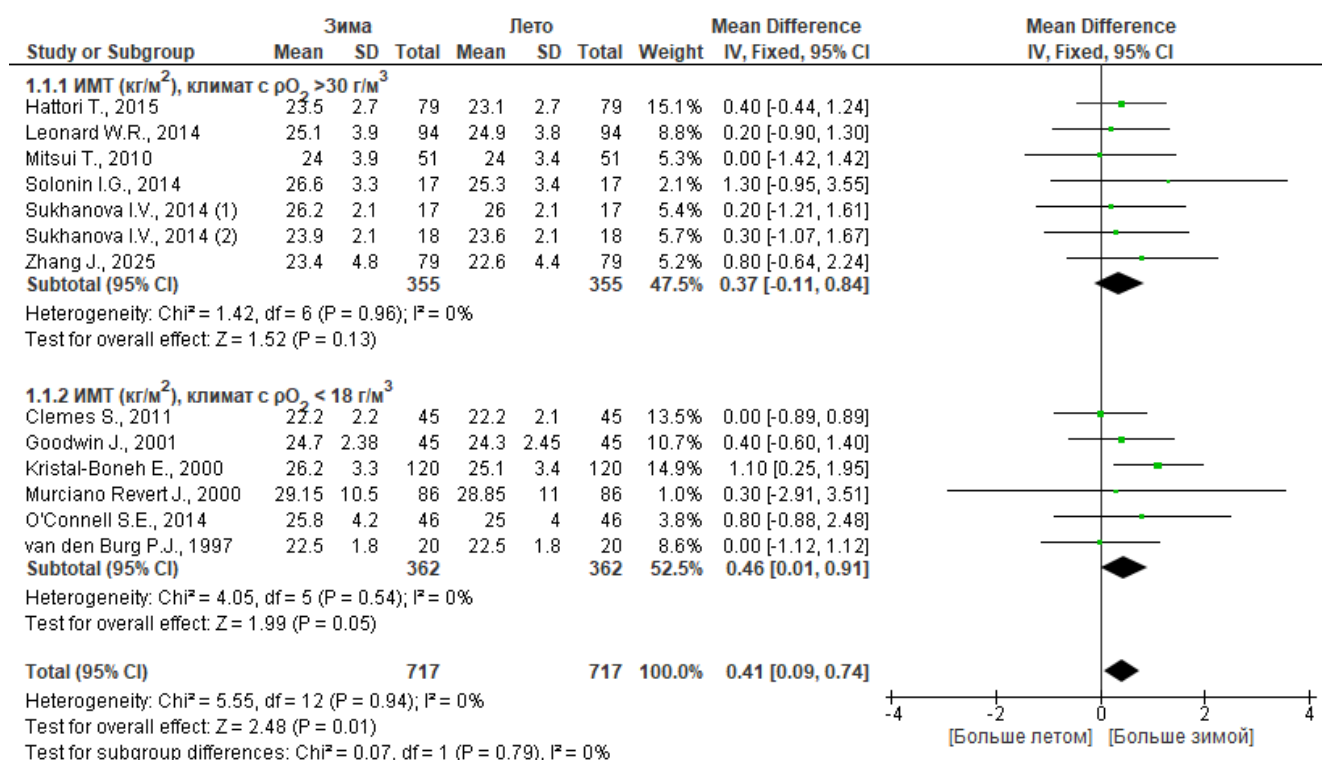


Рис. 74. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: мета-анализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. -2021 (d). – Т. 47. - № 6. – С. 100-114.

3.1.10. Метаанализ публикаций, исследующих сезонную динамику артериального давления и частоты сердечных сокращений

Всего по теме метаанализа в базах научной литературы было найдено 3662 публикации (из них 254 обзора). Для метаанализа было отобрано 25 публикаций (26 панельных исследования сезонной динамики АД и ЧСС) (табл. 1 и 3). В публикации (Суханова и др. 2014) представлены исследования в двух городах (Сыктывкаре и Магадане). В таблице 1 отображены основные характеристики публикаций, включенных в метаанализ. Графики воронки и тесты не показали предвзятости при отборе публикаций (рис. 75-77). Регионы проведения исследований располагались в различных климатических зонах от субарктической до тропической (табл. 2). Всего представлено 23 региона. Большинство авторов сообщают об измерении АД и ЧСС при комнатной температуре.

Метаанализ данных сезонной динамики дневных значений АД у нормотензивных людей показал, что как САД, так и ДАД выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым сезоном (табл. 11). Разность между зимой и летом составляет для САД в среднем 3.2 мм рт. ст.,

для ДАД – 2.5 мм рт. ст. (рис. 75, 76). Зимой САД было 122 ± 8 мм рт. ст., ДАД 76 ± 6 мм рт. ст. Летом САД было 119 ± 7 мм рт. ст., ДАД – 74 ± 6 мм рт. ст. Мы не выявили различий между зимой и летом в дневных значениях ЧСС, которая в среднем составляла 71 ± 5 уд/мин (рис. 77). ЧСС была значимо больше осенью, по сравнению с весной, но разница была не более 4 уд/мин (табл. 11, рис. 78). Результаты исследований сезонной динамики САД в разных регионах отличались средней гетерогенностью, ДАД и ЧСС – высокой гетерогенностью.

Табл. 11. Сезонная динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений (дневные измерения)

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Средняя разница между сезонами и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект		
1 Сезон / выборка	2 Сезон / выборка				Rand. или Fix.	Z	P
САД, мм рт. ст.							
зима / 2828	лето / 2828	25	3.20 [1.78, 4.63]	61	R	4.40	0.0001
зима / 934	весна / 934	12	2.15 [-0.39, 4.69]	68	R	1.66	0.10
зима / 934	осень / 934	12	2.32 [0.25, 4.39]	53	R	2.19	0.03
осень / 934	лето / 934	12	1.53 [0.20, 2.86]	0	F	2.26	0.02
весна / 934	лето / 934	12	1.89 [0.55, 3.23]	3	F	2.77	0.006
весна / 934	осень / 934	12	0.20 [-1.08, 1.49]	0	F	0.31	0.76
ДАД, мм рт. ст.							
зима / 2783	лето / 2783	24	2.52 [0.67, 4.37]	89	R	2.67	0.008
зима / 889	весна / 889	11	1.60 [-0.73, 3.93]	78	R	1.35	0.18
зима / 889	осень / 889	11	1.20 [-0.68, 3.08]	66	R	1.25	0.21
осень / 889	лето / 889	11	1.51 [0.40, 2.62]	0	F	2.96	0.003
весна / 889	лето / 889	11	0.87 [-0.15, 1.90]	0	F	1.67	0.10
весна / 889	осень / 889	11	-0.78 [-1.74, 0.17]	0	F	1.60	0.11
ЧСС, уд/мин							
зима / 1326	лето / 1326	20	-0.56 [-2.22, 1.09]	70	R	0.66	0.51
зима / 759	весна / 759	9	0.41 [-1.40, 2.23]	37	R	0.44	0.66
зима / 759	осень / 759	9	-1.22 [-3.40, 0.95]	50	R	1.10	0.27
осень / 759	лето / 759	9	1.21 [-0.12, 2.53]	0	F	1.79	0.07
весна / 759	лето / 759	9	-1.06 [-3.30, 1.19]	59	R	0.92	0.36
весна / 759	осень / 759	9	-1.80 [-3.42, -0.18]	22	R	2.18	0.03

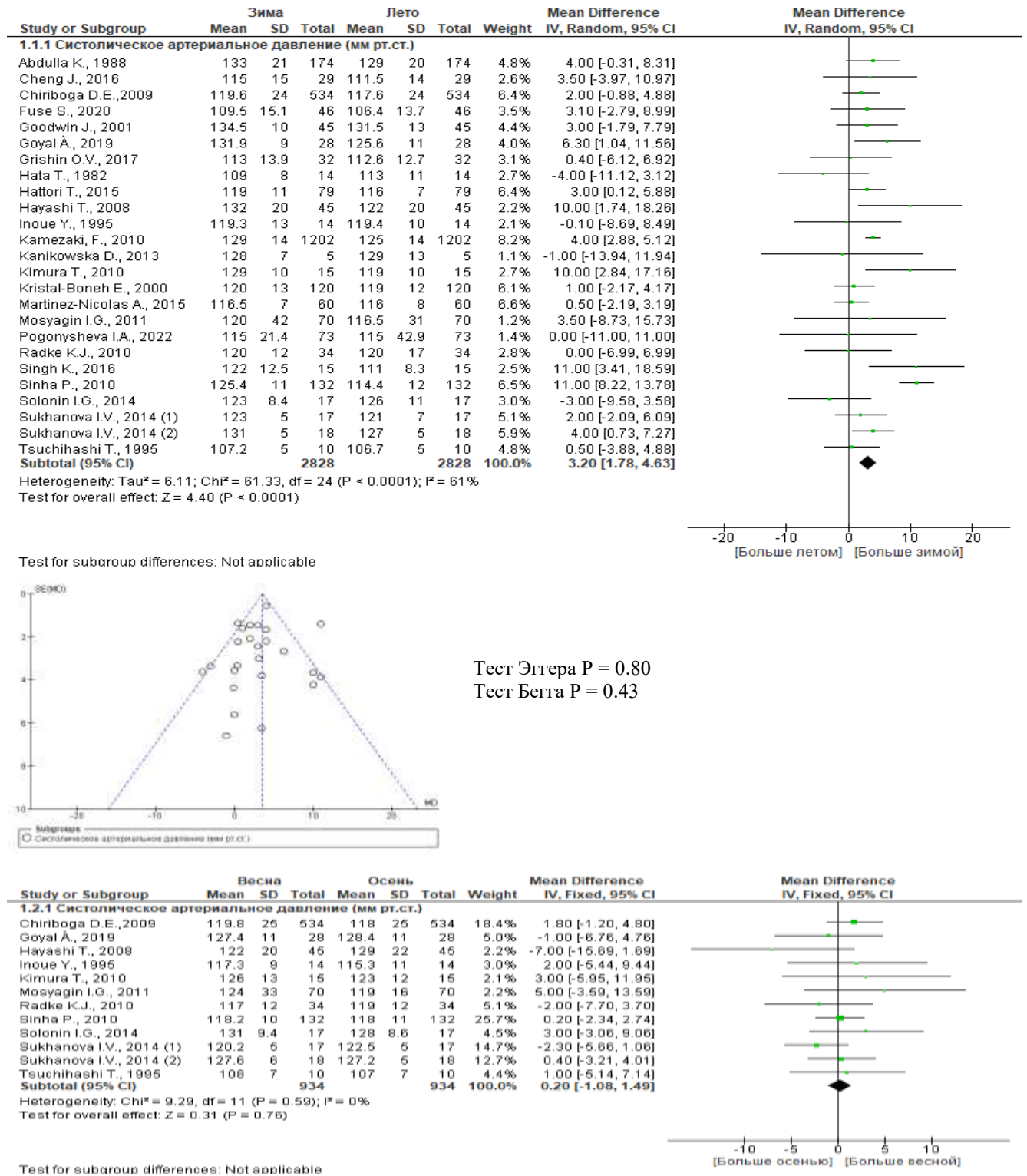


Рис. 75. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) систолического артериального давления (дневные измерения).

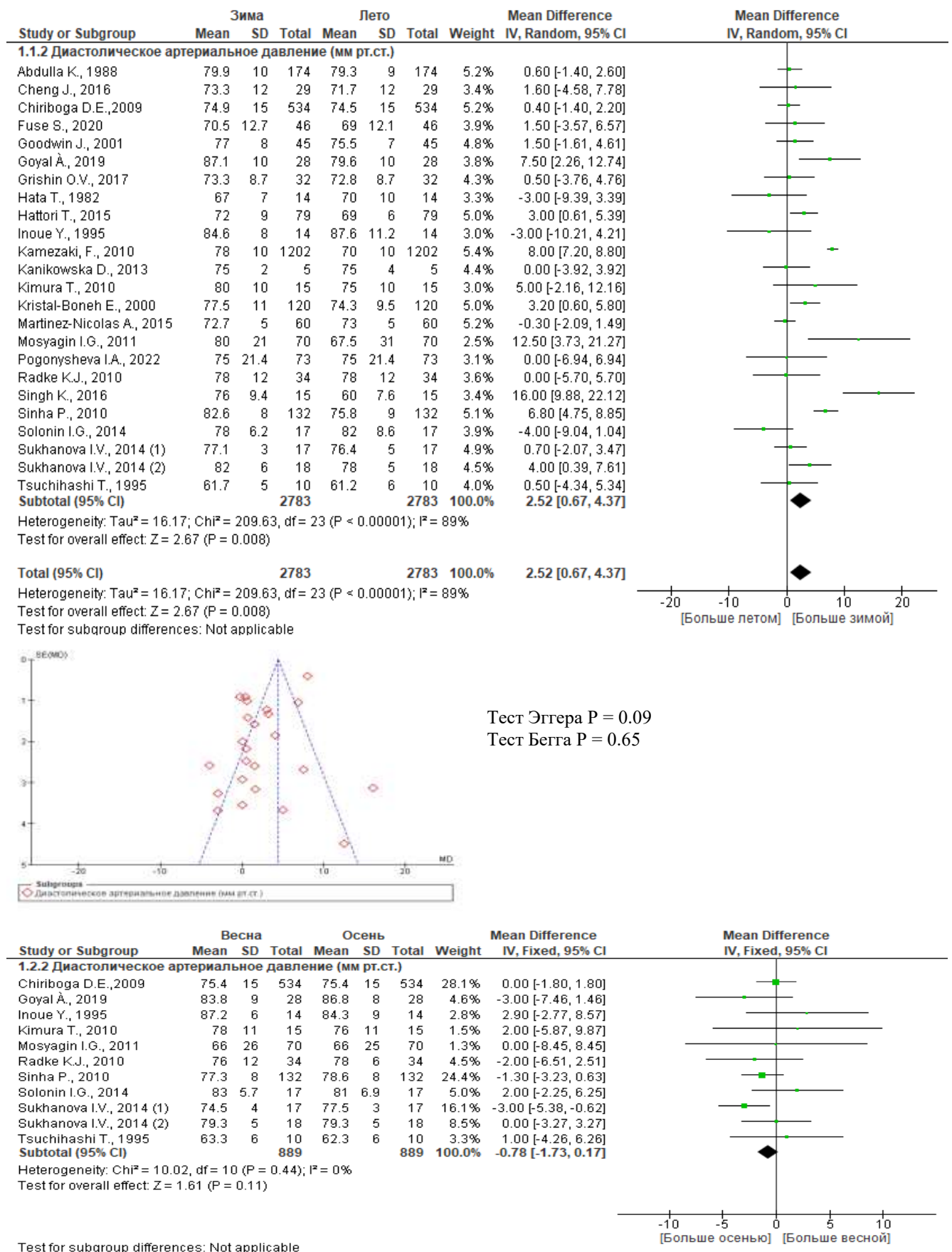
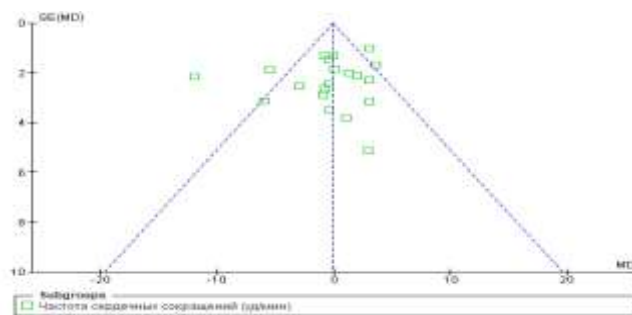
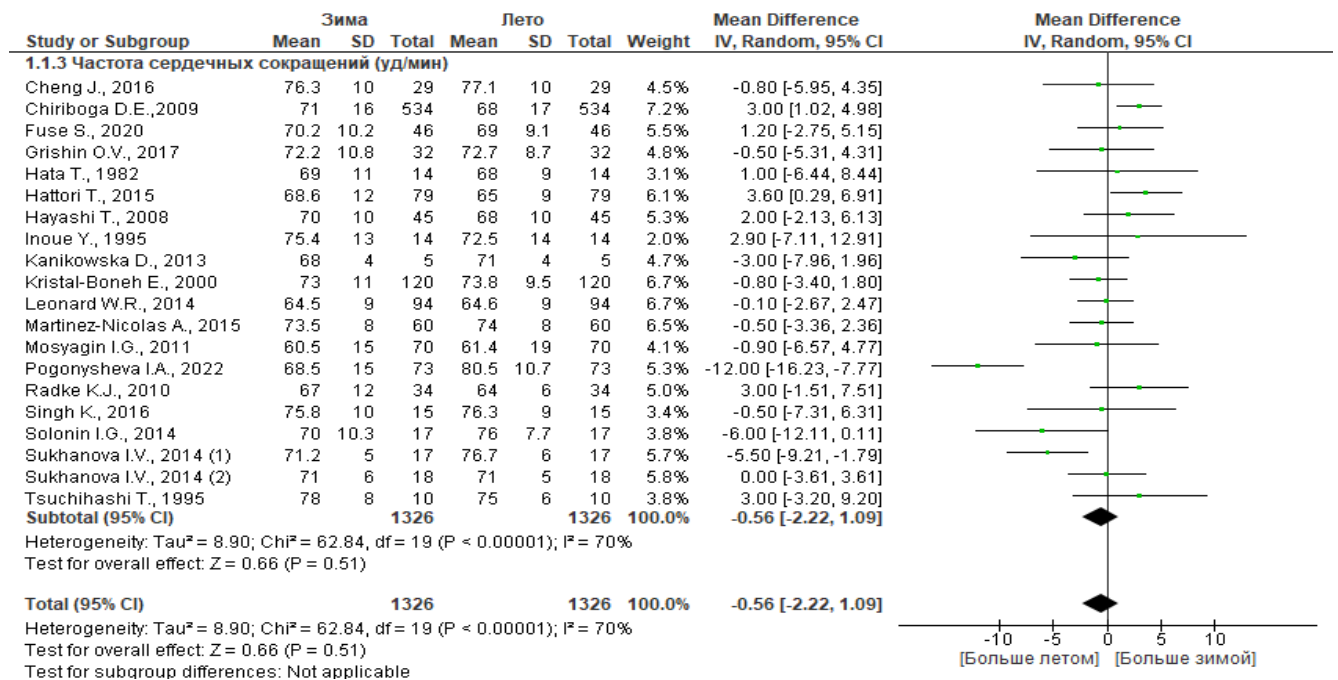


Рис. 76. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) диастолического артериального давления (дневные измерения).



Тест Эггера $P = 0.09$
Тест Берга $P = 0.80$

Рис. 77. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений (дневные измерения).

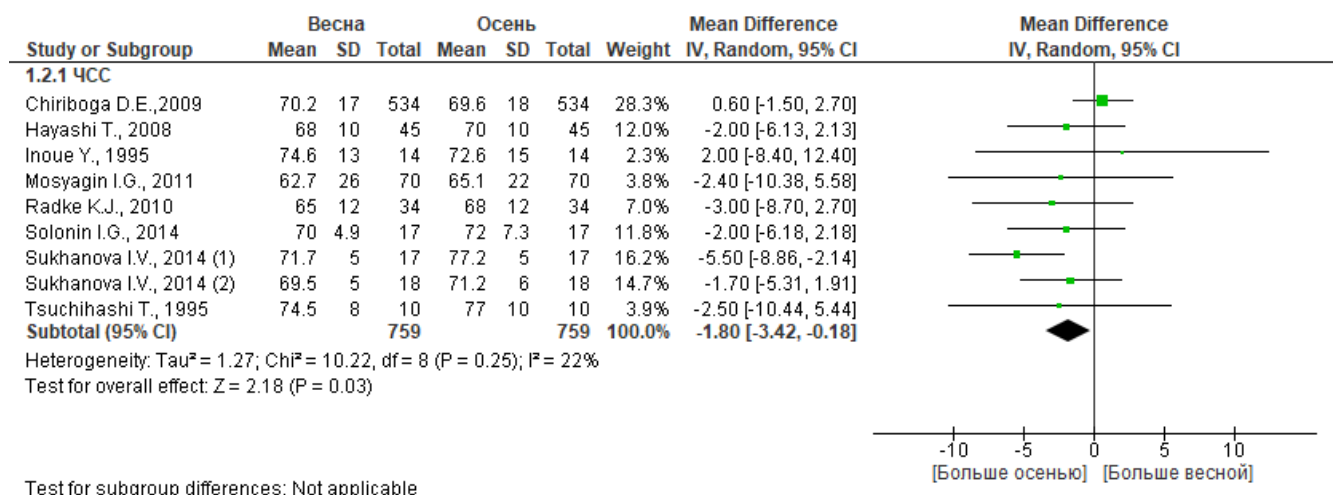


Рис. 78. Увеличение частоты сердечных сокращений (уд/мин) осенью по сравнению с весной (дневные измерения).

Сезонные изменения САД были зафиксированы как при офисной, так и при амбулаторной регистрации АД. Сезонные изменения ДАД были очевидны при офисной регистрации, но не при амбулаторной. Множественная линейная регрессия подтвердила эффект способа измерения на выраженность сезонных колебаний ДАД (доверит. интер. [2.309; 9.277] $P = 0.0025$). Сезонные изменения ЧСС были одинаковы при обоих способах регистрации (табл. 12). Не было выявлено различий между зимой и летом в ночных значениях САД, ДАД, но наблюдалась тенденция увеличения ЧСС зимой по сравнению с летом (рис. 79).

Таб. 12. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений при различных способах регистрации

Способ измерения	Кол-во исслед.	Объем выборки	Средняя разница и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект			Знач. разл. между субгруппами P
					Rand. или Fix.	Z	P	
САД, мм рт. ст.								
Офисный	17	2606	3.17 [1.47, 4.87]	65	R	3.66	0.0002	0.63
Амбулат.	6	139	2.45 [0.05, 4.84]	26	R	2.00	0.05	
ДАД, мм рт. ст.								
Офисный	15	2560	2.91 [0.74, 5.09]	90	R	2.62	0.009	0.20
Амбулат.	5	94	0.94 [-1.17, 3.05]	44	R	0.87	0.38	
ЧСС, уд/мин								
Офисный	15	1192	-0.91 [-2.96, 1.15]	76	R	0.87	0.39	0.45
Амбулат.	5	126	0.21 [-1.83, 2.24]	0	F	0.20	0.84	

Не было обнаружено зависимости сезонных колебаний АД и ЧСС от пола и возраста ни с помощью метаанализа (рис. 80, 81), ни с помощью корреляционного анализа. Базовые значения АД были выше у мужчин по сравнению с женщинами.

Было выявлено, что в регионах, где цирканнуальные колебания температуры воздуха меньше, а также в более южных регионах, сезонные изменения АД больше (рис. 82, 83). Эту закономерность подтвердила множественная линейная регрессия: взаимосвязь сезонных колебаний САД с изменениями температуры воздуха составила [-0.699; -0.159] $P = 0.004$, для ДАД – [-0.849; -0.238] $P = 0.001$; простая корреляция для САД была $r_s = -0.473$, $P = 0.01$, для ДАД $r_s = -0.329$, $P = 0.09$. Уменьшение ЧСС зимой по сравнению с летом было в северных регионах (рис.

84). Не было обнаружено зависимости сезонных изменений АД и ЧСС от цирканнуальных колебаний атмосферного давления и pO_2 в воздухе, но в климате с выраженной сезонной динамикой атмосферного давления сезонные изменения САД и ДАД были незначительно больше (рис. 85-87). Не было обнаружено ассоциаций сезонной динамики АД с влажностью воздуха (рис. 88). Уменьшение ЧСС зимой по сравнению с летом было в регионах с влажной зимой (рис. 89), что подтвердил и простой корреляционный анализ ($r_s = -0.585$, $P = 0.002$).

Метаанализ имеет ограничения. Время офисной регистрации АД и ЧСС в разных исследованиях было разным от 6:00 до 20:00, а некоторые авторы даже не уточняли время регистрации. Однако известно, что АД и ЧСС имеют выраженный циркадный профиль (Lecarpentier et al. 2020). Также зависимость сезонной динамики АД и ЧСС от пола и возраста оценивалась малым количеством публикаций.

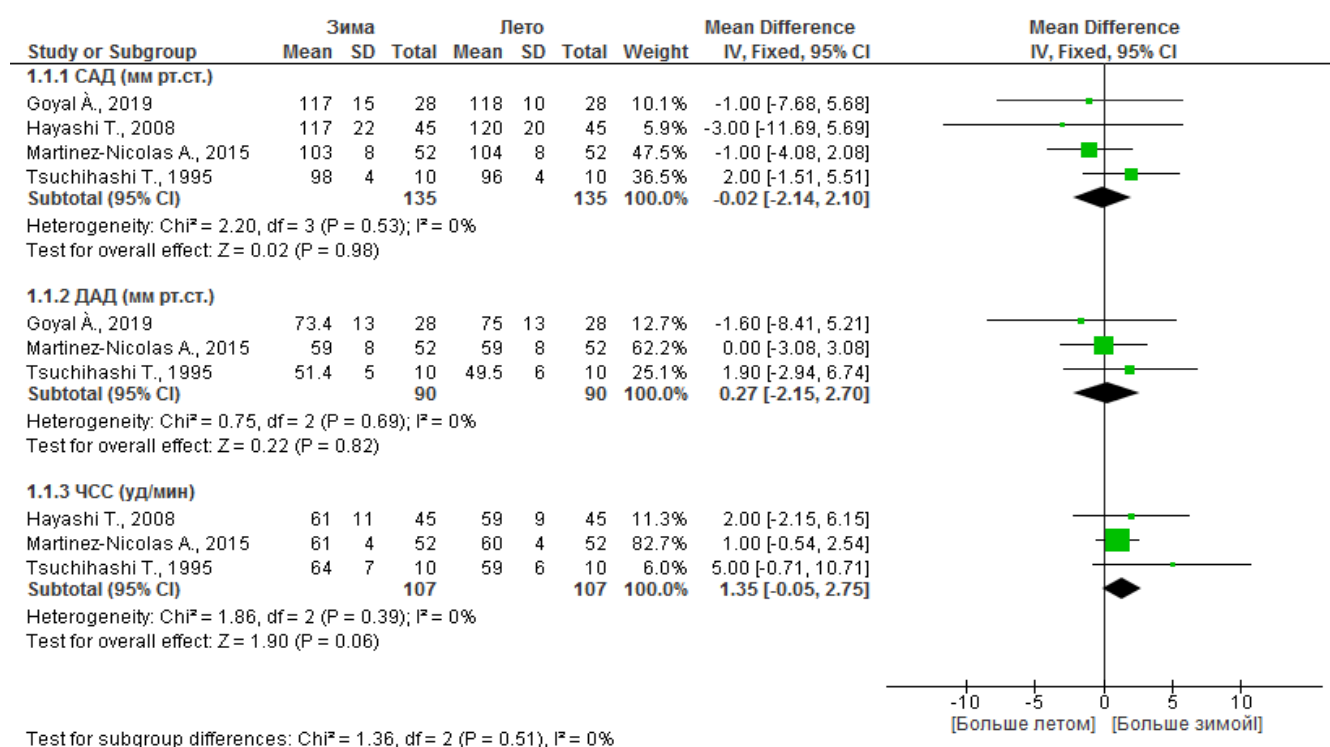


Рис. 79. Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ночные измерения).

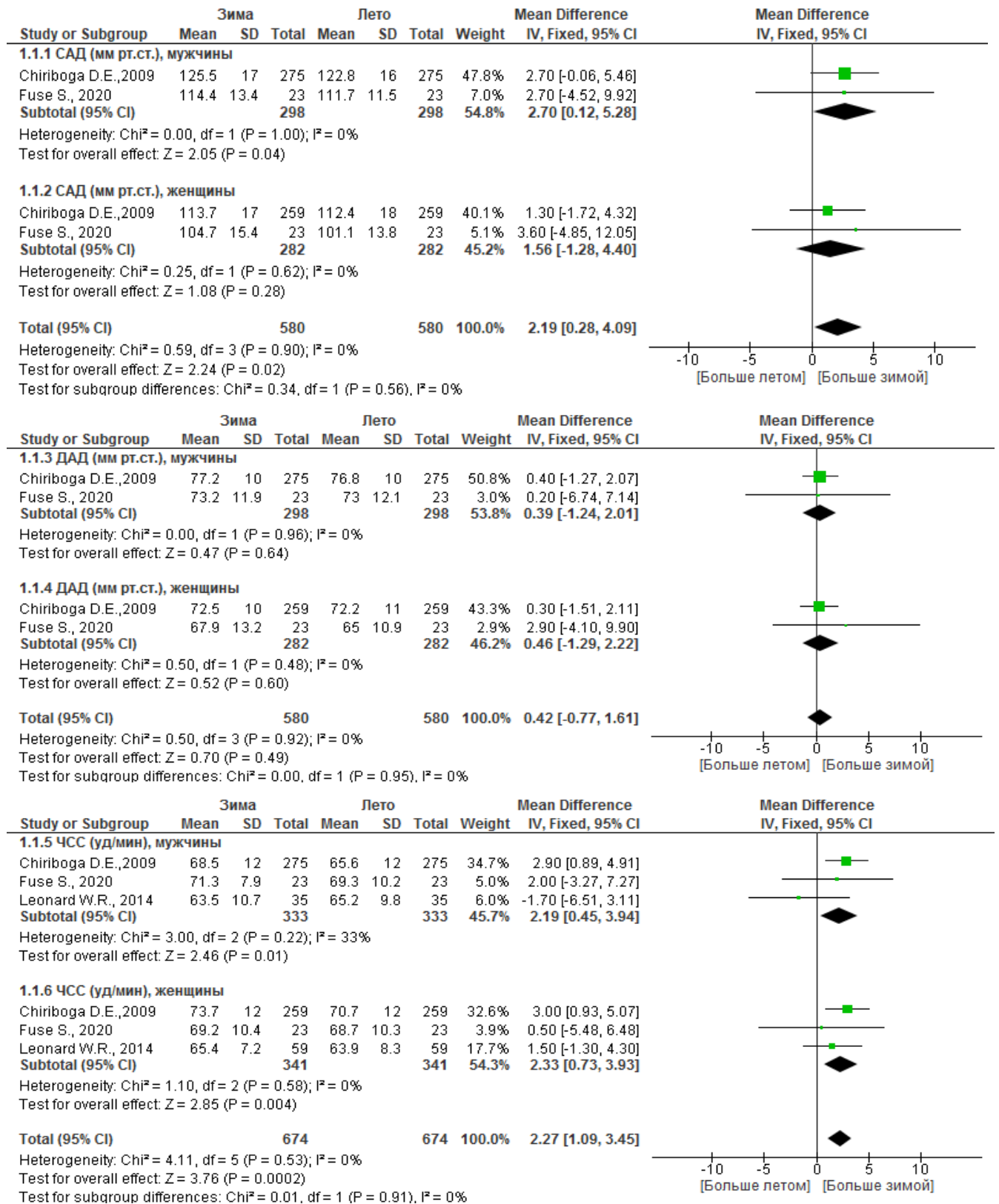


Рис. 80. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений от пола.

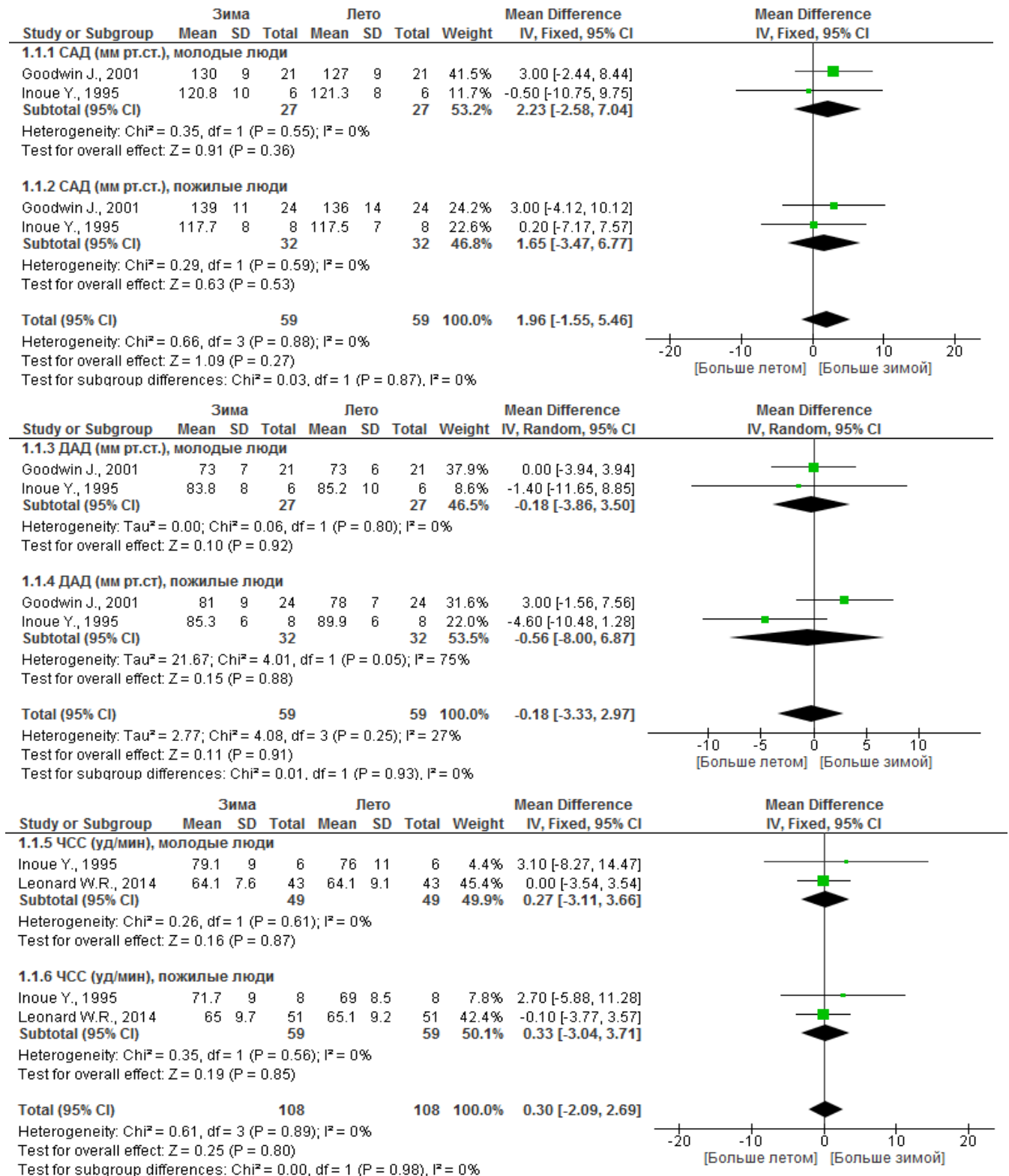


Рис. 81. Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений от возраста.

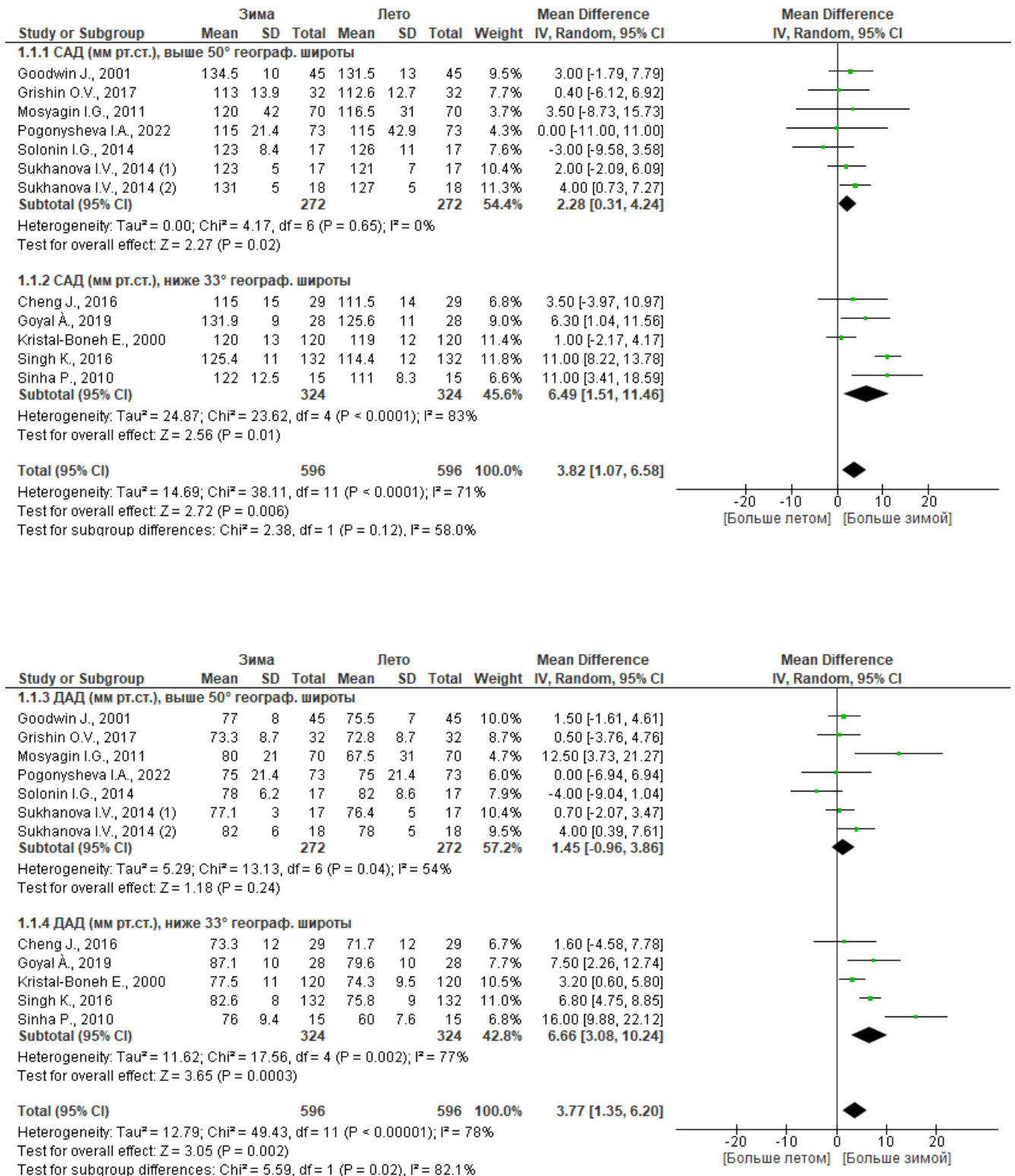


Рис. 82. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с географической широтой.

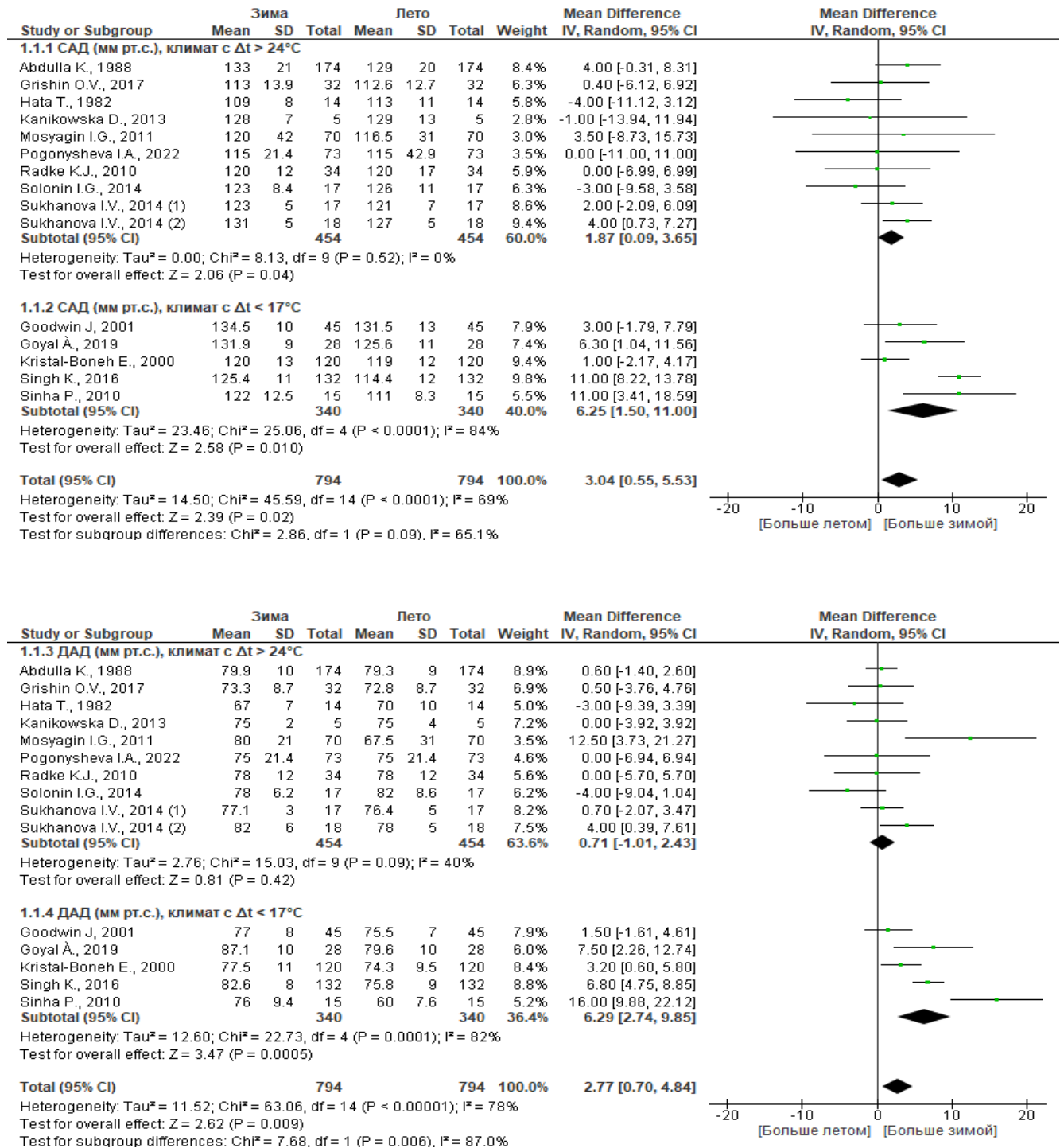


Рис. 83. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

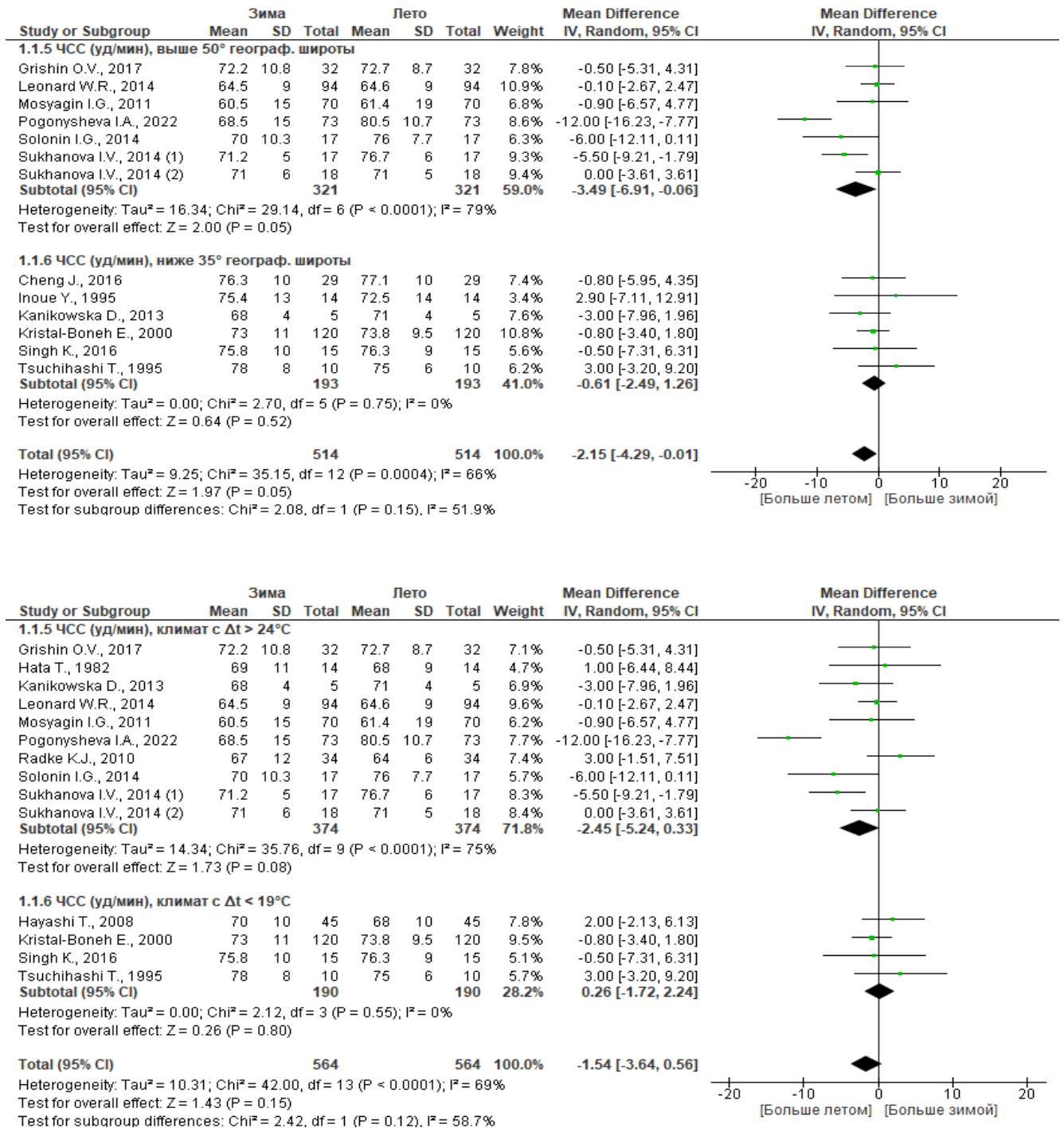


Рис. 84. Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха.

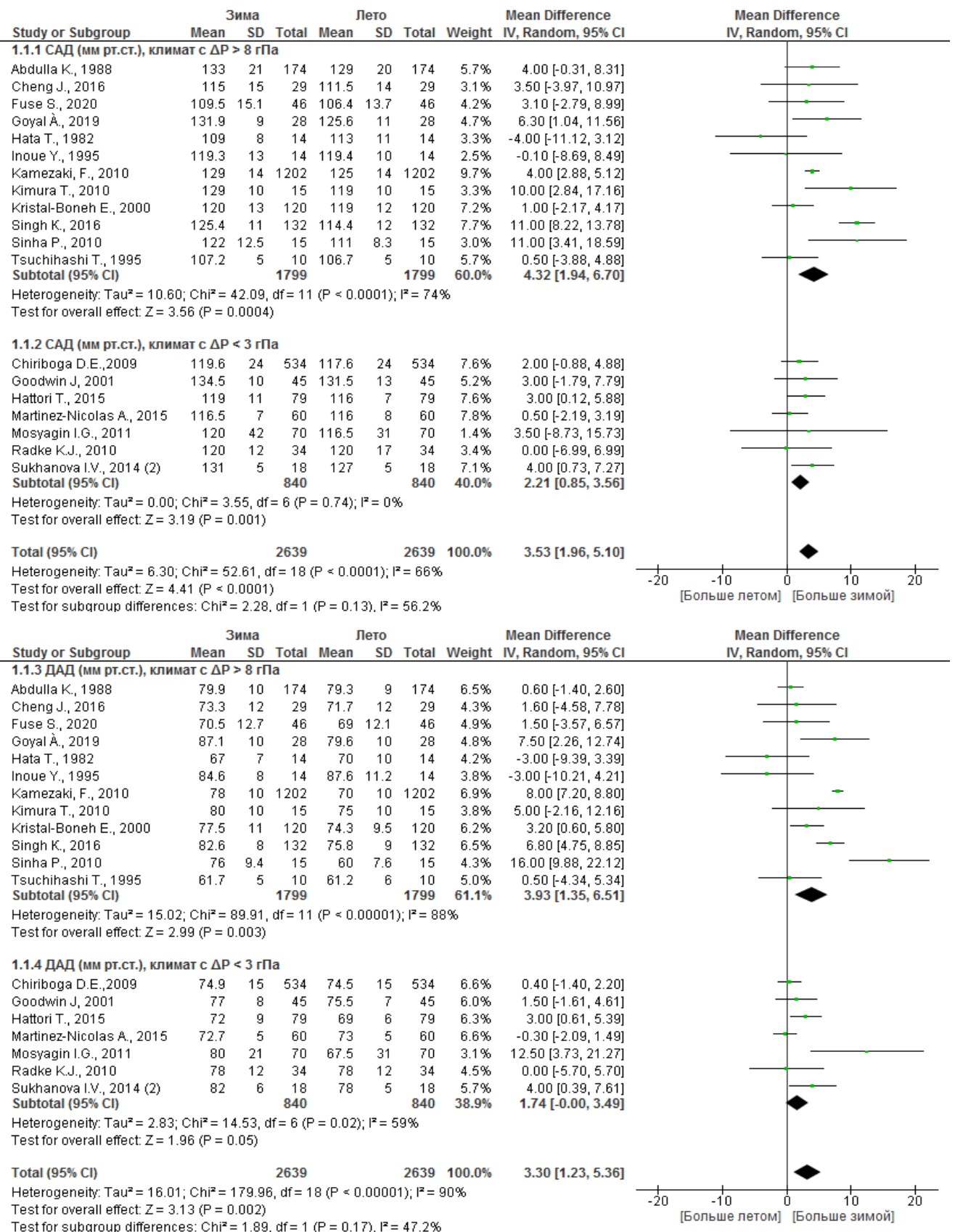


Рис. 85. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления.

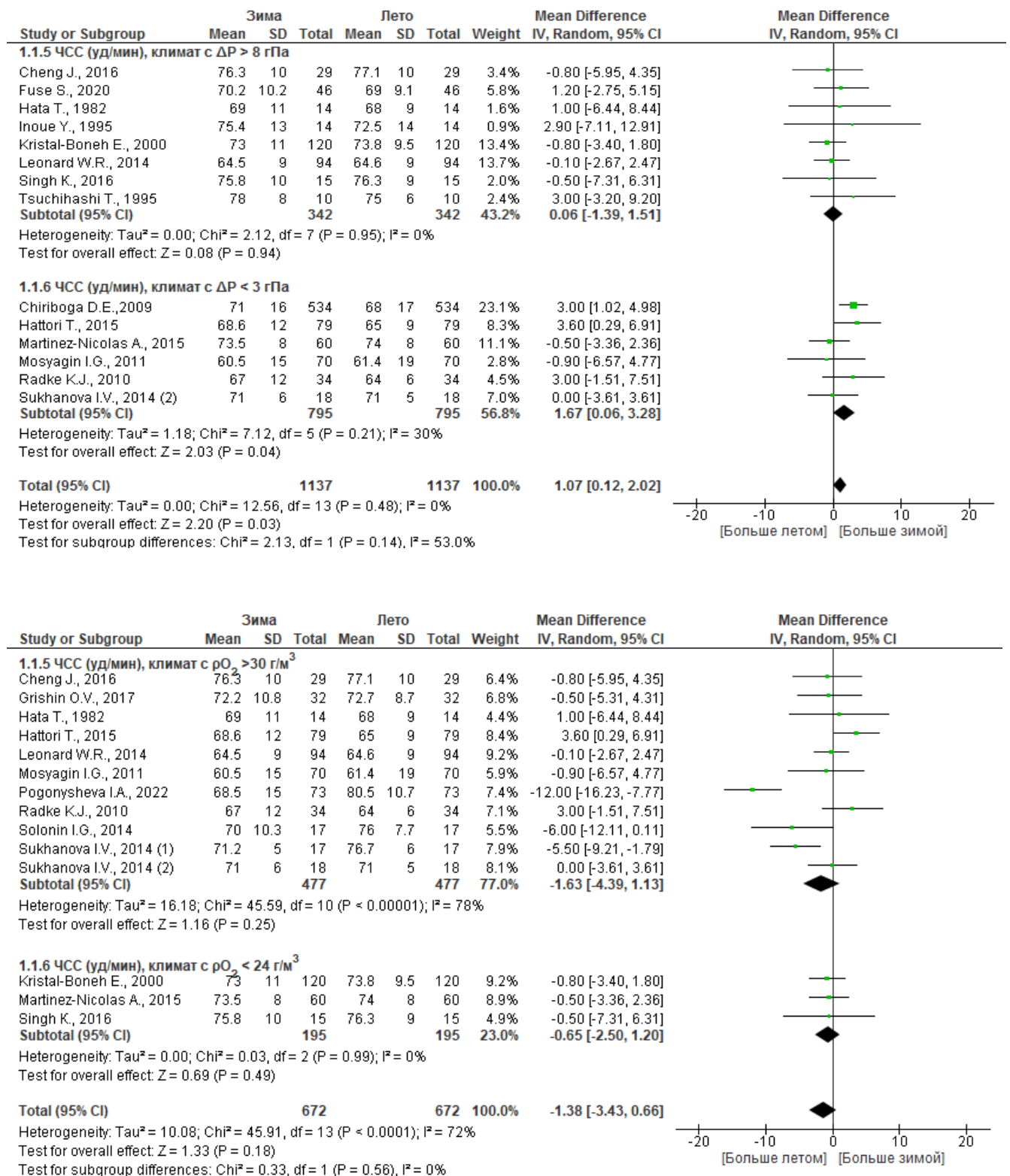


Рис. 86. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе.

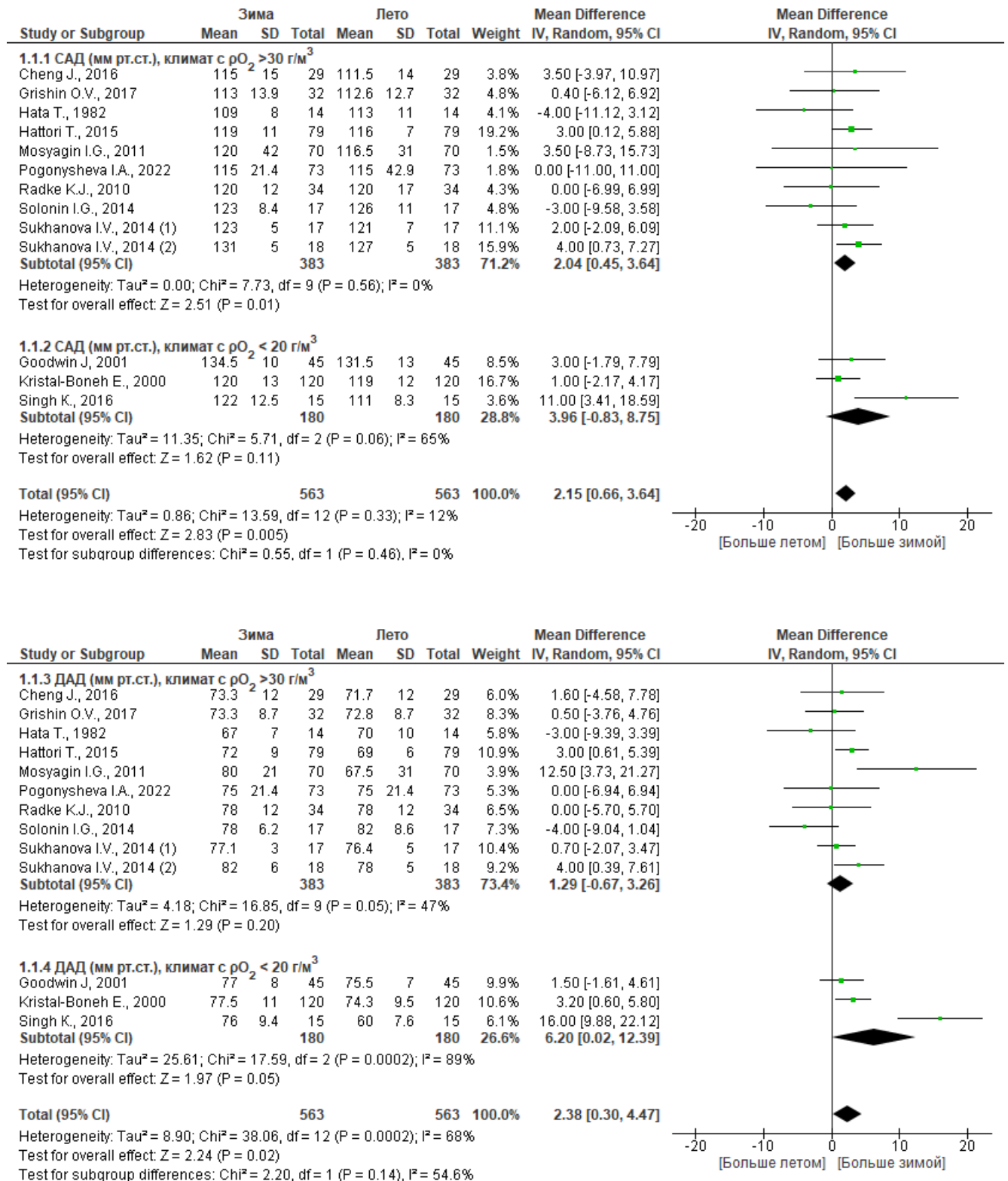


Рис. 87. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе.

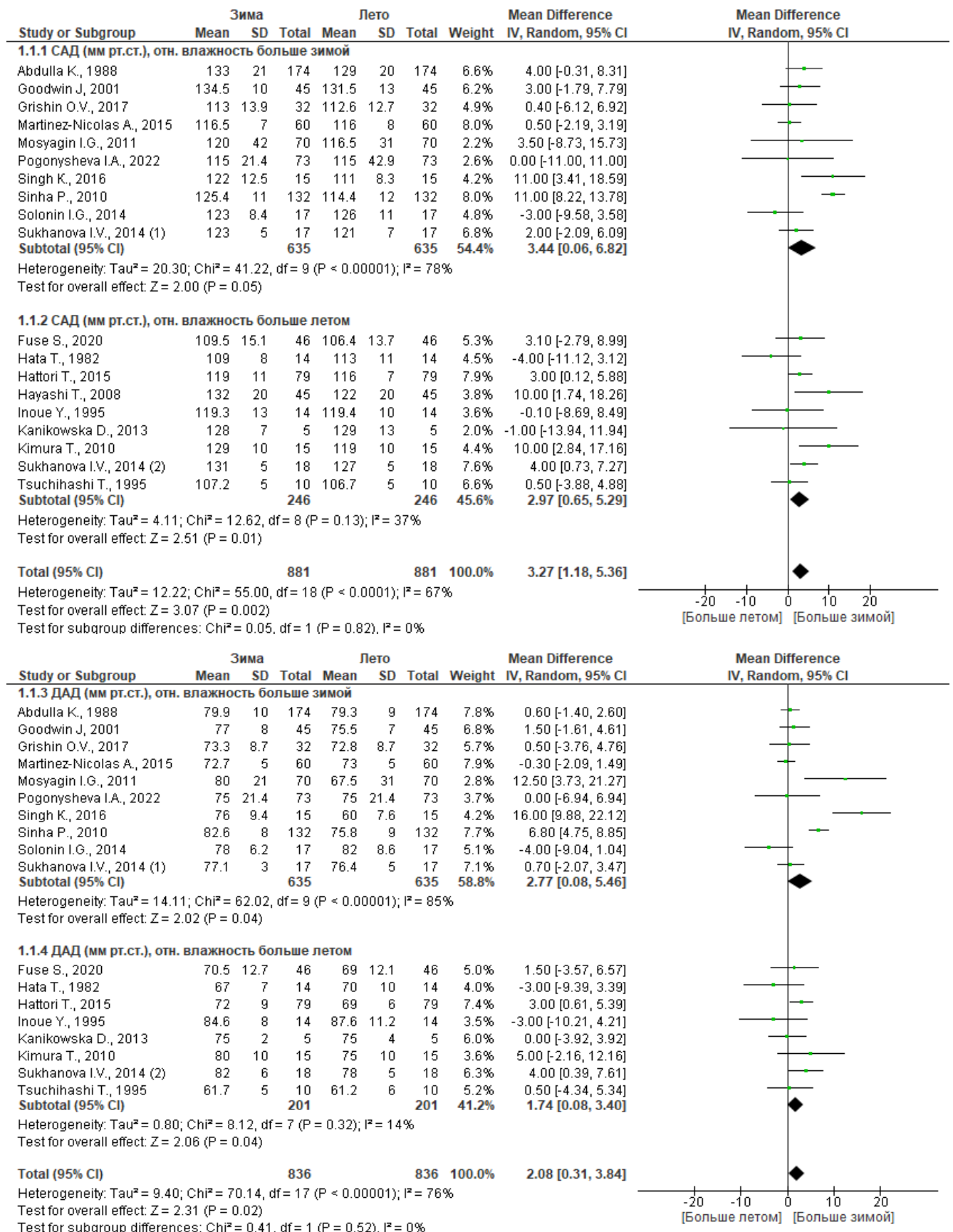


Рис. 88. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

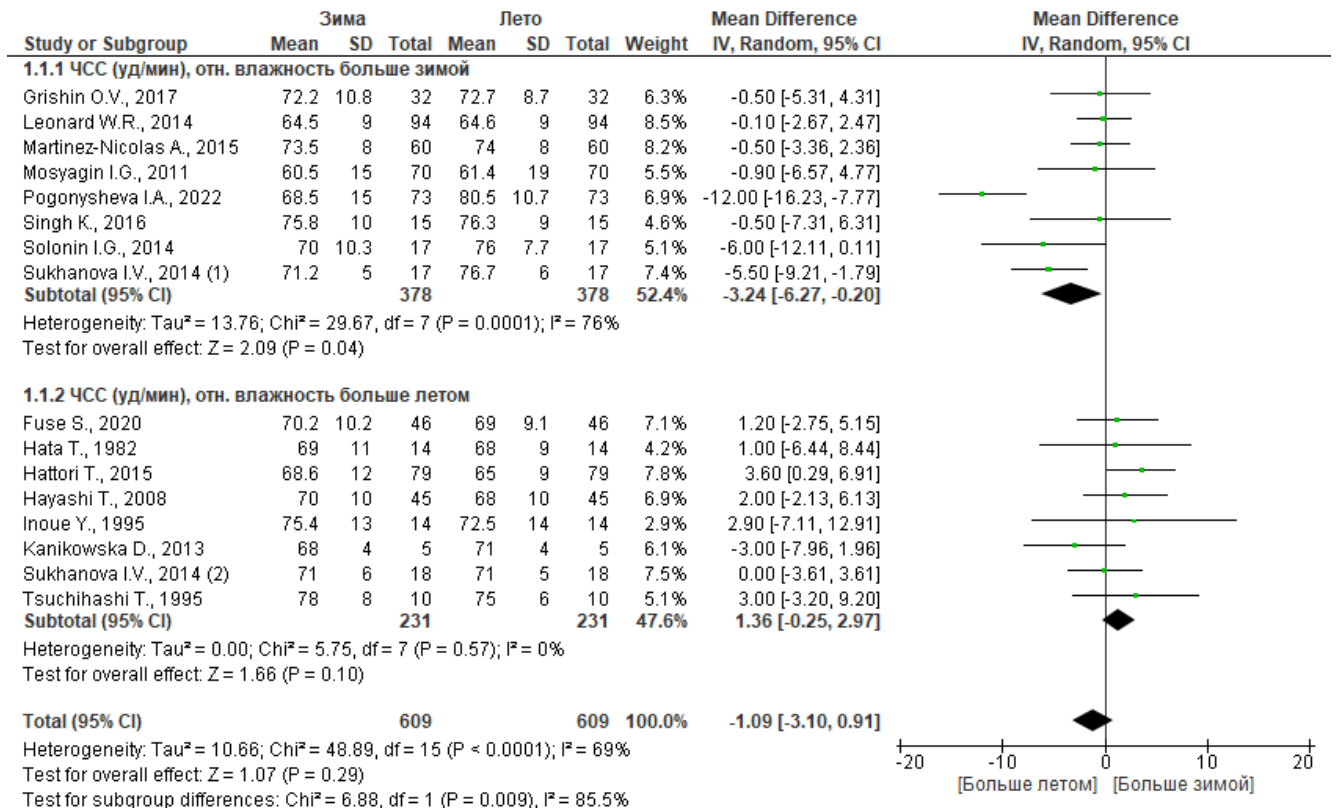


Рис. 89. Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

Результаты исследований опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей: мета-анализ панельных исследований / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. -2022(a). – Т. 48. - № 3. – С. 90-106.

3.2. Результаты исследования сезонной динамики артериального давления и сердечного ритма у нормотензивных крыс в стандартных лабораторных условиях

Проведенный в стандартных лабораторных условиях анализ САД, МСИ и ВСР у 3-месячных самцов крыс стока Wistar в течение года показал, что летом у животных наблюдаются минимальные значения САД и максимальные значения МСИ (табл. 13). В апреле у крыс отмечалось значительное уменьшение плотности ВЧ компонента спектра ВСР по сравнению с июлем, январем и мартом (табл. 13). В январе у животных был зарегистрирован увеличенный НЧ/ВЧ по сравнению с июлем, сентябрем и октябрем (табл. 13).

В стандартных лабораторных условиях на животных продолжают воздействовать такие факторы, как атмосферное давление и геомагнитная активность. Исследование сезонных изменений атмосферного давления в г. Санкт-Петербург за период 1997-2016 г.г. выявило, что для климата данного региона характерна четко выраженная сезонная динамика вариабельности атмосферного давления (с максимумом зимой и минимумом летом) при достаточно одинаковой среднемесячной величине атмосферного давления 1010-1013 гПа (табл. 14). В период проведения экспериментов (2010-2012 г.г.) данная сезонная тенденция сохранялась. К тому же январь и февраль 2010-2012 г.г. характеризовались среднемесячным уровнем атмосферного давления выше 1013 гПа (рис. 90, табл. 14).

Анализ сезонных флуктуаций геомагнитного поля в период 1997-2016 г.г. выявил, что в зимние месяцы среднемесячный Ар индекс был меньше, чем в летние (табл. 15). Кроме того, проведенные исследования сезонной динамики среднемесячных максимумов геомагнитной активности показали, что весной и осенью геомагнитные бури были наиболее сильными. В период 2010-2012 г.г. данная сезонная тенденция сохранялась, при этом максимальные геомагнитные возмущения наблюдались весной и в августе-сентябре (рис. 90, табл. 15).

Корреляционный анализ зависимости САД, МСИ и компонентов спектра ВСР от атмосферного давления при спокойной геомагнитной обстановке показал, что взаимосвязь между среднесуточной величиной атмосферного давления и значением САД была обратной в диапазоне изменения атмосферного давления от 978 до 1007 гПа, а в диапазоне 1007-1040 гПа – была прямой (табл. 16, рис. 91). То есть отклонение атмосферного давления от 1006-1008 гПа как в сторону повышения, так и в сторону понижения способствовали подъему артериального давления (рис. 91).

Корреляционный анализ зависимости параметров от Ар индекса при атмосферном давлении близком к нормальному выявил прямую корреляцию между Ар индексом и величиной САД (табл.16, рис. 91).

Характеристики сердечного ритма не показали значимых корреляций ни с атмосферным давлением, ни с геомагнитной активностью (табл. 16). Однако уменьшение ВЧ компонента спектра ВСР в апреле было ассоциировано с равноденственным пиком геомагнитной активности.

Результаты проведенных исследований подтверждает возможность сезонной динамики функционирования сердечно-сосудистой системы животных в стандартных лабораторных условиях под влиянием цирканнуальных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности.

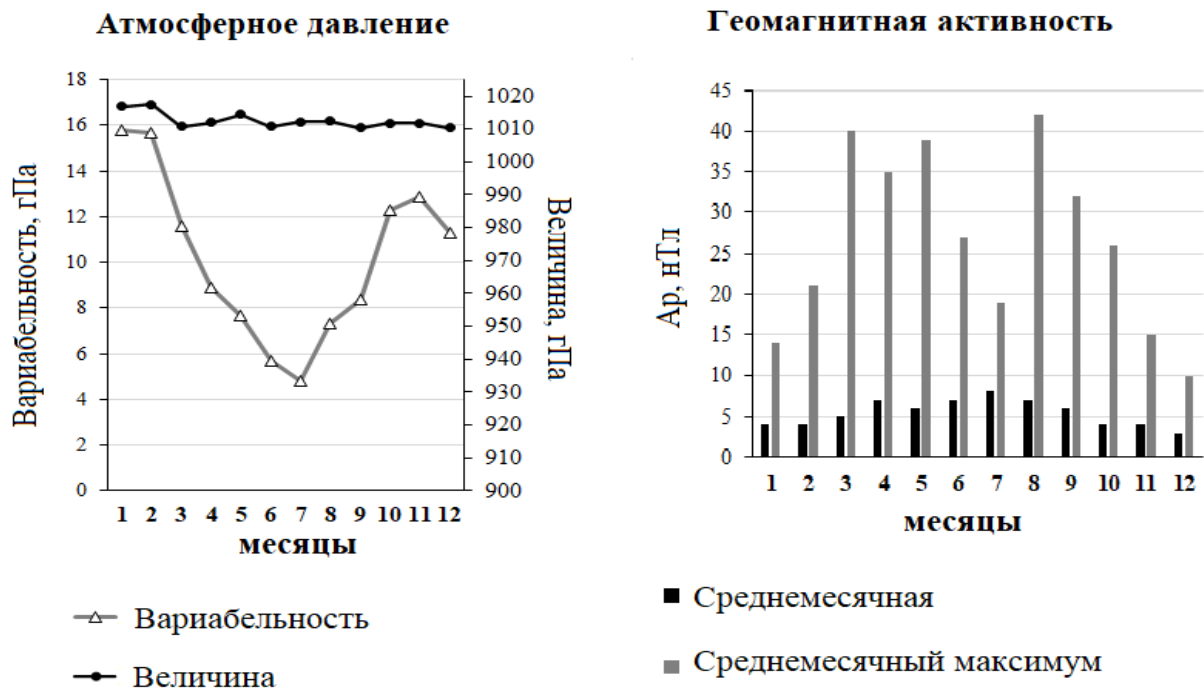


Рис. 90. Сезонная динамика атмосферного давления (величины и вариабельности) и геомагнитной активности в период исследования 2010-2012 г.г. (г. Санкт-Петербург). Данные представлены для атмосферного давления в виде средних значений, для геомагнитной активности – в виде медианы.

Табл. 13. Изменения артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра variability сердечного ритма у 3-мес нормотензивных крыс Wistar в течение года

Параметры	Январь n = 32	Март n = 18	Апрель n = 20	Июль n = 19	Сентябрь n = 22	Октябрь n = 14
САД, мм рт. ст.	127.2 \$ [120.0, 133.1]	129.1 \$ [124.4, 131.8]	124.8 \$ [117.9, 132.5]	107.2 [102.1, 115.0]	124.1 \$ [120.2, 132.1]	126.0 \$ [120.0, 131.4]
МСИ, мс	147.9 [139.3, 155.2]	146.3 \$ [141.1, 153.0]	146.0 \$ [140.4, 147.9]	154.9 [144.7, 171.6]	148.2 [140.5, 157.7]	151.5 [147.8, 163.7]
НЧ, мс ² /Гц	24.5 [17.6, 38.0]	19.5 [10.8, 24.4]	18.8 [12.8, 23.6]	19.1 [14.5, 34]	13.6 [8.9, 27.3]	16.2 [8.3, 26.0]
ВЧ, мс ² /Гц	95.8 # [76.1, 106.3]	92.6 # [83.1, 105.6]	78.1 [70.0; 85.9]	103.0 # [91.1, 126.8]	86.6 [76.5, 109.2]	91.0 [78.6, 118.5]
НЧ/ВЧ	0.28 [0.20, 0.36]	0.21 [0.13, 0.26]	0.22 [0.17, 0.31]	0.19 * [0.14, 0.27]	0.16 * [0.11, 0.33]	0.16 * [0.11, 0.28]

* $P < 0.01$ – значимость различий по сравнению с январем. # $P < 0.01$ – значимость различий по сравнению с апрелем. \$ $P < 0.01$ – значимость различий по сравнению с июлем. n – количество животных в группе. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал. НЧ – низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Табл. 14. Статистика среднемесячной динамики атмосферного давления за 20-летний период и за период проведения эксперимента для г. Санкт-Петербург

Месяц	1997-2016 г.г.		2010-2012 г.г.	
	Среднемесячный уровень, гПа	Среднемесячная вариабельность, гПа	Среднемесячный уровень, гПа	Среднемесячная вариабельность, гПа
Январь	1010.5 ± 7.5	13.3 ± 3.6	1016.9 ± 7.6	15.8 ± 6.5
Февраль	1011.6 ± 6.7	12.1 ± 3.5	1017.5 ± 3.2	15.7 ± 5.1
Март	1011.3 ± 5.1	12.1 ± 2.7	1010.7 ± 3.3	11.6 ± 1.9
Апрель	1012.5 ± 3.7	8.1 ± 1.7	1011.9 ± 3.9	8.9 ± 1.2
Май	1012.7 ± 2.5	7.3 ± 2.0	1014.5 ± 2.5	7.7 ± 0.8
Июнь	1010.7 ± 2.1	6.5 ± 1.9	1010.8 ± 2.0	5.7 ± 0.5
Июль	1010.7 ± 3.5	5.7 ± 1.3	1012.1 ± 2.0	4.8 ± 2.3
Август	1011.7 ± 3.5	6.4 ± 1.2	1012.5 ± 1.3	7.3 ± 0.9
Сентябрь	1013.3 ± 3.3	8.9 ± 1.2	1010.4 ± 2.6	8.4 ± 1.2
Октябрь	1013.0 ± 6.4	11.3 ± 1.5	1011.7 ± 2.3	12.3 ± 1.9
Ноябрь	1012.1 ± 5.9	11.5 ± 2.4	1011.7 ± 5.1	12.9 ± 1.7
Декабрь	1010.4 ± 6.3	12.2 ± 2.7	1010.4 ± 8.7	11.3 ± 3.1
<i>Результаты представлены в виде $M \pm SD$.</i>				

Табл. 15. Статистика вариабельности геомагнитного поля за 20-летний период и за период проведения эксперимента

Месяц	1997-2016 г.г. Ар индекс, нТл		2010-2012 г.г. Ар индекс, нТл	
	Среднемесячная	Среднемесячный максимум	Среднемесячная	Среднемесячный максимум
Январь	6.0 [4.0, 11.0]	28.0 [18.0, 31.3]	4.0 [3.0, 5.0]	14.0 [12.5, 17.5]
Февраль	7.0 [4.0, 12.0]	26.5 [19.8, 35.0]	4.0 [3.0, 7.0]	21.0 [17.5, 21.0]
Март	8.0 [5.0, 13.0]	36.0 [24.3, 43.0]	5.0 [4.0, 10.0]	40.0 [24.5, 53.5]
Апрель	8.0 [5.0, 14.0]	36.5 [26.0, 48.3]	7.0 [5.0, 12.0]	35.0 [30.5, 42.0]
Май	8.0 [5.0, 13.0]	39.5 [24.0, 58.0]	6.0 [4.0, 10.0]	39.0 [31.5, 39.5]
Июнь	8.0 [5.0, 13.0]	31.0 [20.0, 48.0]	7.0 [5.0, 11.8]	27.0 [23.0, 33.0]
Июль	8.0 [5.0, 13.0]	24.5 [22.5, 39.8]	8.0 [5.0, 12.0]	19.0 [19.0, 39.5]
Август	9.0 [5.0, 14.0]	33.5 [23.0, 50.0]	7.0 [4.0, 10.0]	42.0 [29.0, 45.5]
Сентябрь	8.0 [5.0, 14.0]	40.0 [25.5, 52.3]	6.0 [4.0, 9.0]	32.0 [22.5, 49.5]
Октябрь	8.0 [4.0, 14.0]	40.0 [25.8, 61.5]	4.0 [3.0, 7.0]	26.0 [24.5, 34.0]
Ноябрь	7.0 [3.0, 12.0]	33.0 [21.3, 54.0]	4.0 [3.0, 6.0]	15.0 [15.0, 24.0]
Декабрь	6.0 [3.0, 11.0]	25.0 [16.8, 31.5]	3.0 [2.0, 5.0]	10.0 [8.5, 11.5]
<i>Ар – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).</i>				

Табл. 16. Корреляция между атмосферным давлением, геомагнитной активностью и уровнем артериального давления, длиной межсистолического интервала, компонентами спектра вариабельности сердечного ритма у 3-мес нормотензивных крыс Wistar

Параметры	Среднесуточное атмосферное давление, мм рт.ст. (при спокойном геомагнитном поле, $A_p \leq 12$ нТл)			Ар индекс. нТл (при атмосферном давлении близком к нормальному, 1013 гПа)
	978 - 1040 гПа	978 - 1007 гПа	1007 - 1040 гПа	
	n = 190	n = 71	n = 149	
САД, мм рт. ст.	0.047	-0.234**	0.173 **	0.176 **
МСИ, мс	-0.013	-0.063	-0.002	-0.039
НЧ, мс ² /Гц	-0.078	-0.050	-0.097	-0.085
ВЧ, мс ² /Гц	-0.027	0.031	-0.029	-0.045
НЧ/ВЧ	-0.069	-0.089	-0.093	-0.109

**** $P < 0.01$ – значимость корреляции Кендалла. n - количество измерений. A_p – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма.**

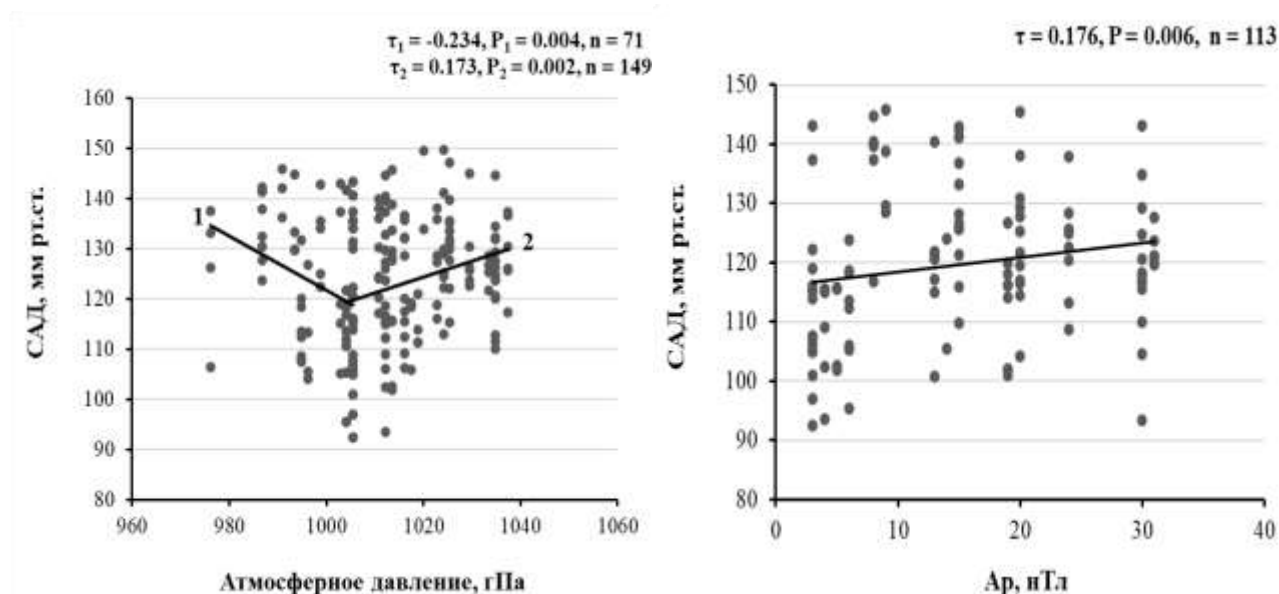


Рис. 91. Влияние атмосферного давления и геомагнитной активности на уровень систолического артериального давления.

САД – систолическое артериальное давление. Ар – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. τ – коэффициент корреляции Кендалла. P – значимость корреляции. n – количество измерений.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Функционирование сердечно-сосудистой системы лабораторных крыс в условиях сезонных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности / Н.В. Кузьменко, Н.С. Рубанова, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Росс.физ.жур. – 2018. – Т. 104. - № 4. – С. 477-492.

3.3. Результаты исследование влияния колебаний температуры воздуха и атмосферного давления на артериальное давление и сердечный ритм нормотензивных крыс разных возрастных групп

Мы наблюдали изменение АД в течение жизни самцов крыс стока Wistar. При старении АД снижалось, минимальные значения САД были у 22-месячных крыс (табл. 17). В нашем исследовании мы не зафиксировали значимых изменений длины МСИ в течение жизни животных. Также мы не наблюдали существенного уменьшения ВСР при старении животных (табл. 17). Напротив, у 3-месячных крыс ВЧ компонент был меньше, чем в других группах, однако различия были значимыми только по сравнению с 15-месячными крысами (табл. 17).

Табл. 17. Зависимость от возраста уровня артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма у нормотензивных крыс стока Wistar

Параметры	3-месячные n = 22	6-месячные n = 22	10-месячные n = 22	15-месячные n = 18	22-месячные n = 18
САД, мм рт. ст.	117.5 [112.0; 124.3]	123.9 [119.7; 129.5]	120.9 [116.7; 125.9]	112.8 # ^ [108.8; 116.1]	104.7 # ^ [100.7; 112.7]
МСИ, мс	167.4 [158.4; 183.0]	182.4 [164.9; 194.3]	176.4 [155.8; 192.0]	177.5 [165.1; 189.3]	175.6 [167.1; 187.7]
НЧ, мс ² /Гц	42.8 [32.9; 47.9]	69.8 [38.0; 87.8]	51.9 [36.2; 104.6]	50.3 [27.5; 83.7]	36.3 [26.9; 52.6]
ВЧ, мс ² /Гц	145.0 [107.1; 189.6]	226.0 [125.8; 260.3]	166.4 [121.8; 327.3]	198.2 * [175.5; 290.2]	183.7 [138.8; 211.3]
НЧ/ВЧ	0.26 [0.24; 0.41]	0.35 [0.23; 0.50]	0.33 [0.19; 0.41]	0.25 [0.15; 0.28]	0.25 [0.13; 0.39]
НЧ+ВЧ, мс ² /Гц	188.2 [149.2; 258.7]	283.1 [169.1; 373.2]	214.7 [171.4; 390.9]	254.6 [189.3; 371.5]	208.9 [186.5; 287.8]

* $P < 0.01$ – значимость различий с 3-мес крысами. # $P < 0.01$ – значимость различий с 6-мес крысами. ^ $P < 0.01$ – значимость различий с 10-мес крысами. n — количество животных в группе. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Наши исследования показали, что 30 минутная экспозиция при 0°C ни в одной из исследованных нами возрастных групп нормотензивных крыс не оказывала существенного влияния на САД и МСИ, регистрируемые после окончания экспозиции при комнатной температуре. Тем не менее, тенденция к повышению уровня САД и уменьшению МСИ отмечалась у животных всех возрастных групп. В условиях нашего эксперимента после воздействия холода только у 22-месячных крыс наблюдалось значимое угнетение ВЧ компонента спектра ВСР (табл. 18). Дизайн нашего эксперимента не позволял установить изменения параметров непосредственно при воздействии холода, поскольку регистрация была проведена после окончания низкотемпературной экспозиции. Однако полученные результаты показывают, что кратковременное воздействие холода не вызывает устойчивых изменений АД и ЧСС ни у молодых, ни у возрастных крыс, но ВЧ компонент спектра ВСР, характеризующей активность парасимпатической нервной системы, хуже восстанавливается у старых животных по сравнению с животными других возрастных групп (табл. 18).

Табл. 18. Влияние 30 минутной экспозиции при 0°C на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма нормотензивных крыс разного возраста

Подгруппа	САД, мм рт. ст.	МСИ, мс	НЧ, мс ² /Гц	ВЧ, мс ² /Гц	НЧ/ВЧ
3-месячные крысы (n = 9 в каждой подгруппе)					
Контроль	115.3 [110.0; 121.5]	161.7 [153.8; 178.6]	44.5 [27.7; 74.6]	152.9 [101.7; 193.8]	0.33 [0.27; 0.42]
После гипотермии	123.2 [118.3; 127.5]	155.3 [154.0; 164.0]	39.7 [20.5; 97.5]	124.0 [109.2; 148.4]	0.27 [0.20; 0.60]
15-месячные крысы (n = 9 в каждой подгруппе)					
Контроль	109.0 [105.1; 114.1]	169.3 [158.2; 180.9]	46.6 [34.3; 68.7]	193.4 [185.0; 283.0]	0.26 [0.14; 0.28]
После гипотермии	113.2 [112.8; 119.8]	167.0 [161.3; 192.7]	49.6 [38.2; 79.2]	175.5 [138.0; 248.5]	0.25 [0.23; 0.40]
22-месячные крысы (n = 9 в каждой подгруппе)					
Контроль	100.8 [97.7; 109.8]	182.7 [172; 187.7]	32.1 [26.4; 62.6]	201.5 [176.0; 213.8]	0.16 [0.14; 0.38]
После гипотермии	103.7 [100.8; 106.7]	170.7 [160.0; 185.0]	41.6 [14.5; 58.1]	140.6 * [134.6; 163.5]	0.29 [0.11; 0.41]
*P < 0.05— значимость различий по сравнению с контролем. n — количество животных в подгруппе. САД — систолическое артериальное давление. МСИ — межсистолический интервал НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).					

Мы не выявили существенного влияния колебаний атмосферного давления (15-20 гПа) на параметры 10-месячных животных. У 22-месячных крыс при повышении и понижении атмосферного давления наблюдался рост уровня САД. Кроме того, в группе старых животных при пониженном атмосферном давлении отмечалась тахикардия и уменьшение плотности ВЧ компонента спектра ВСР (табл. 19).

Проведенные нами исследования ВСР, как маркера адаптивных способностей сердечно-сосудистой системы, показали, что хотя при старении у крыс ВСР существенно не изменяется, однако у старых животных отмечается угнетение парасимпатического ВЧ компонента спектра ВСР на колебания температуры воздуха и атмосферного давления, что в итоге может повысить их метеочувствительность и повлечь сдвиги параметров гемодинамики.

Табл. 19. Влияние колебаний атмосферного давления на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма нормотензивных крыс разного возраста

Атмосферное давление	САД, мм рт.ст.	МСИ, мс	НЧ, мс ² /Гц	ВЧ, мс ² /Гц	НЧ/ВЧ
10- месячные крысы (n = 12 в каждой подгруппе)					
1006-1013 гПа	121.0 [116.6; 125.0]	172.1 [154.5; 190.5]	45.0 [39.5; 86.9]	162.5 [122.8; 315.8]	0.33 [0.16; 0.41]
1026-1029 гПа	119.4 [112.0; 123.7]	185.1 [169.5; 190.9]	78.1 [41.7; 104.7]	175.9 [145.9; 239.2]	0.33 [0.27; 0.47]
986-990 гПа	120.8 [113.6; 125.0]	180.0 [164.5; 197.9]	75.7 [51.0; 155.3]	222.9 [132.7; 306.1]	0.38 [0.24; 0.51]
22- месячные крысы (n = 9 в каждой подгруппе)					
1006-1013 гПа	101.4 [97.6; 108.8]	186.8 [174.6; 198.8]	50.6 [29.1; 79.2]	194.9 [187.0; 208.9]	0.32 [0.14; 0.48]
1026-1029 гПа	110.9 * [107.4; 114.9]	175.8 [171.7; 189.3]	41.4 [19.0; 57.7]	169.7 [120.2; 248.3]	0.26 [0.14; 0.33]
986-990 гПа	108.2 * [106.8; 116.9]	165.0 ** [162.3; 165.6]	37.3 [19.9; 65.0]	140.8 * [106.8; 174.0]	0.29 [0.16; 0.37]
*P < 0.05, ** P < 0.01 – значимость различий по сравнению с контролем (значения при атмосферном давлении 1006-1013 гПа). n — количество животных в подгруппе. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).					

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Адаптивные способности сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс разного возраста при колебаниях температуры воздуха и атмосферного давления / Н.В. Кузьменко, Н.С. Рубанова, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* – 2022(b). – Т. 56. - № 3. С. 25-32.

3.4. Результаты исследования влияния геомагнитных возмущений на артериальное давление и сердечный ритм

3.4.1. Результаты эксперимента № 1

Было исследовано влияние продолжительного геомагнитного возмущения средней силы на САД, МСИ и ВСР у крыс стока Wistar.

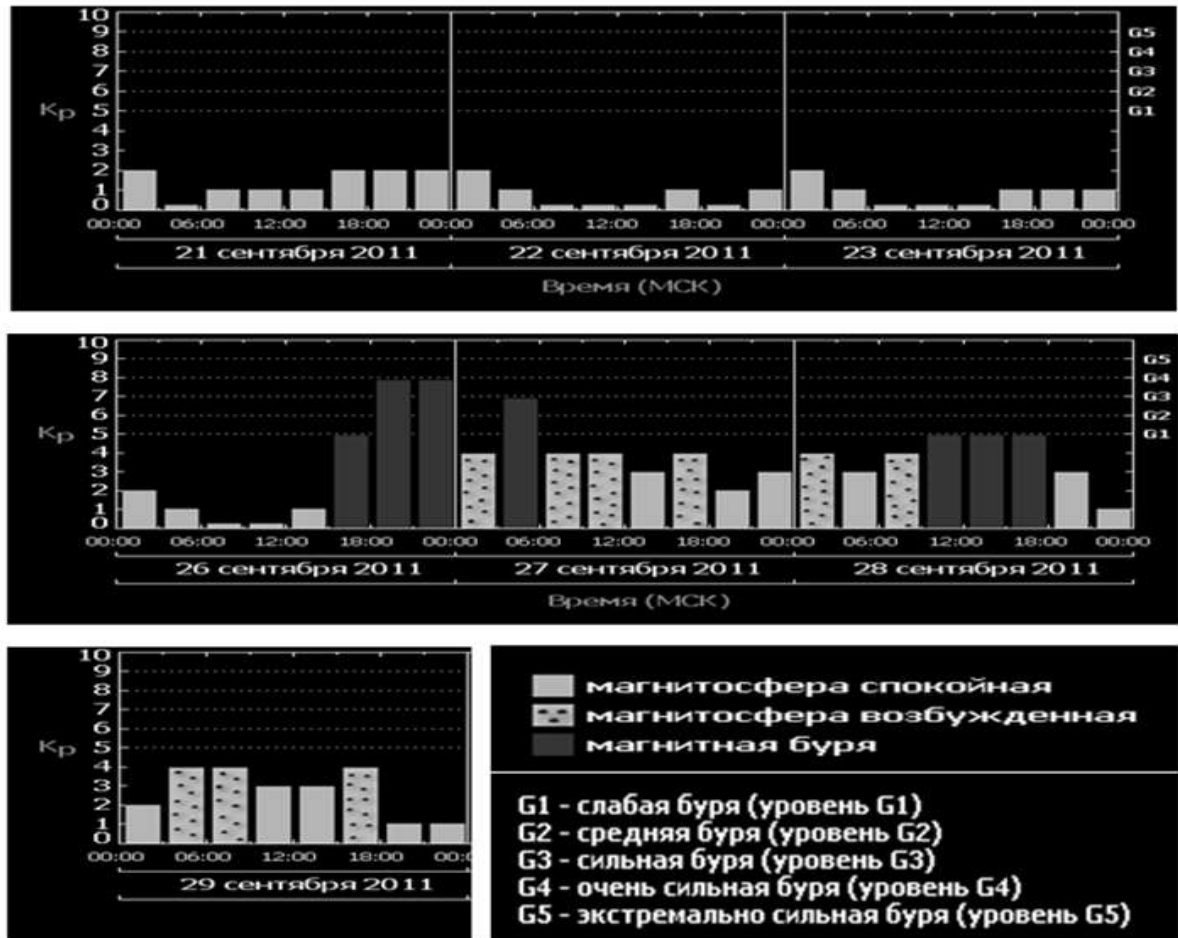


Рис. 92. Состояние магнитосферы Земли в дни регистрации параметров гемодинамики (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН, , tesis.lebedev.ru).

По оси ординат - индексы Kp и G, характеризующие степень возмущения магнитного поля Земли; по оси абсцисс — время в часах (Московское), дата.

Геомагнитная обстановка в дни регистрации параметров гемодинамики представлена на рисунке (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН). Из рисунка 92 очевидно, что магнитное поле Земли 26.09.2011-29.09.2011 было возмущенным. Ночью 26.09.2011 и утром 27.09.2011 Kp достигал 7-8, Ар – 50 нТл; 28.09.2011 максимальное значение Kp составило 5, Ар – 44 нТл; 29.09.2011 магнитное поле оставалось слабо возмущенным, Kp в

течение суток не превышал 4, Ар был около 28 нТл. В противоположность, 22.09.2011-23.09.2011 геомагнитное поле было спокойным, Кр < 2, Ар не превышал 3 нТл.

Во время геомагнитной бури 26.09.2011-29.09.2011 мы наблюдали у крыс стока Wistar тенденцию к увеличению уровня САД, укорочению длины МСИ, а также уменьшению компонентов спектра ВСР. В первые сутки геомагнитного возмущения значительно уменьшались НЧ и НЧ/ВЧ компоненты спектра ВСР (табл. 20). На третьи сутки геомагнитного возмущения уменьшился ВЧ компонент спектра ВСР (табл. 20).

Табл. 20. Влияние геомагнитного возмущения (26.09.11-29.09.11) на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и вариабельность сердечного ритма нормотензивных крыс

Параметры	Контроль 22.09.- 23.09.2011 Ар - 3 нТл (n = 10)	Геомагнитное возмущение		
		1 сутки 27.09.2011 Ар - 50 нТл (n = 8)	2 сутки 28.09.2011 Ар - 44 нТл (n = 8)	3 сутки 29.09.2011 Ар - 28 нТл (n = 13)
САД, мм рт. ст.	117.1 [107.5, 134.7]	128.2 [122.4, 136.9]	123.6 [118.5, 126.3]	128.1 [125.6, 141.1]
МСИ, мс	155.5 [147, 160.5]	142.1 [134, 151.8]	145.3 [143.4, 152.1]	146 [141.7, 149.1]
НЧ, мс ² /Гц	12.6 [10.5, 47.7]	8* [6.7, 11.8]	13 [9.8, 26.4]	10.7 [8.9, 20.9]
ВЧ, мс ² /Гц	93.6 [76.8, 138.7]	86.8 [65, 99.2]	84.2 [81.7, 92.5]	72.3 * [68.3, 76.1]
НЧ/ВЧ	0.17 [0.11, 0.51]	0.11* [0.09, 0.12]	0.15 [0.12, 0.33]	0.18 [0.13, 0.25]
* $P < 0.05$ – значимость различий по сравнению с контролем, n- количество крыс в группе. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Ар – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).				

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Влияние магнитной бури на параметры гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у нормотензивных крыс линии Wistar / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, Н.С. Рубанова, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. - 2017 (а). – Т. 4. - № 1. – С. 49-54.

3.4.2. Результаты эксперимента № 2

Мы сравнили эффекты геомагнитной активности на крыс в условиях естественного и экранированного магнитного поля Земли. В нашем эксперименте крысы, помещенные в имитационную и экранирующую камеры, существенно не различались по исходной величине САД, длине МСИ и характеристикам ВСР, которые регистрировались до помещения животных в камеры (табл. 21).

Табл. 21. Исходные значения артериального давления и сердечного ритма

Параметры	Имитационная камера n = 8	Экранирующая камера n = 8	P
САД, мм рт. ст.	111.5 [100.2; 115.0]	106.4 [103.9; 109.7]	0.990
МСИ, мс	161.5 [149.0; 167.0]	149.4 [144.3; 171.7]	0.645
НЧ, мс ² /Гц	18.2 [15.0; 25.7]	23.1 [14.5; 34.0]	0.959
ВЧ, мс ² /Гц	101.3 [91.1; 135.6]	103.3 [89.2; 124.2]	0.878
НЧ/ВЧ	0.18 [0.16; 0.21]	0.22 [0.13; 0.31]	0.645
<i>P – значимость различий между группами. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистольный интервал. НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. n – количество животных в группе. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).</i>			

В период, когда мы проводили регистрацию параметров гемодинамики, Кр индекс геомагнитной активности изменялся от 1 до 5, а Ар индекс - от 5 нТл до 31 нТл (рис. 93). У крыс, находящихся в имитационной камере, была выявлена прямая взаимосвязь между САД и величиной Кр и Ар индексов (табл. 22, рис. 94). Также у крыс из имитационной камеры НЧ и ВЧ компоненты спектра ВСР прямо коррелировали с Кр и Ар индексами (табл. 22, рис. 95, 96). Корреляции были слабыми, но статистически значимыми. У крыс, помещенных в экранирующую камеру, не отмечалось значимой корреляции параметров с индексами геомагнитной активности (табл. 22, рис. 94-96).

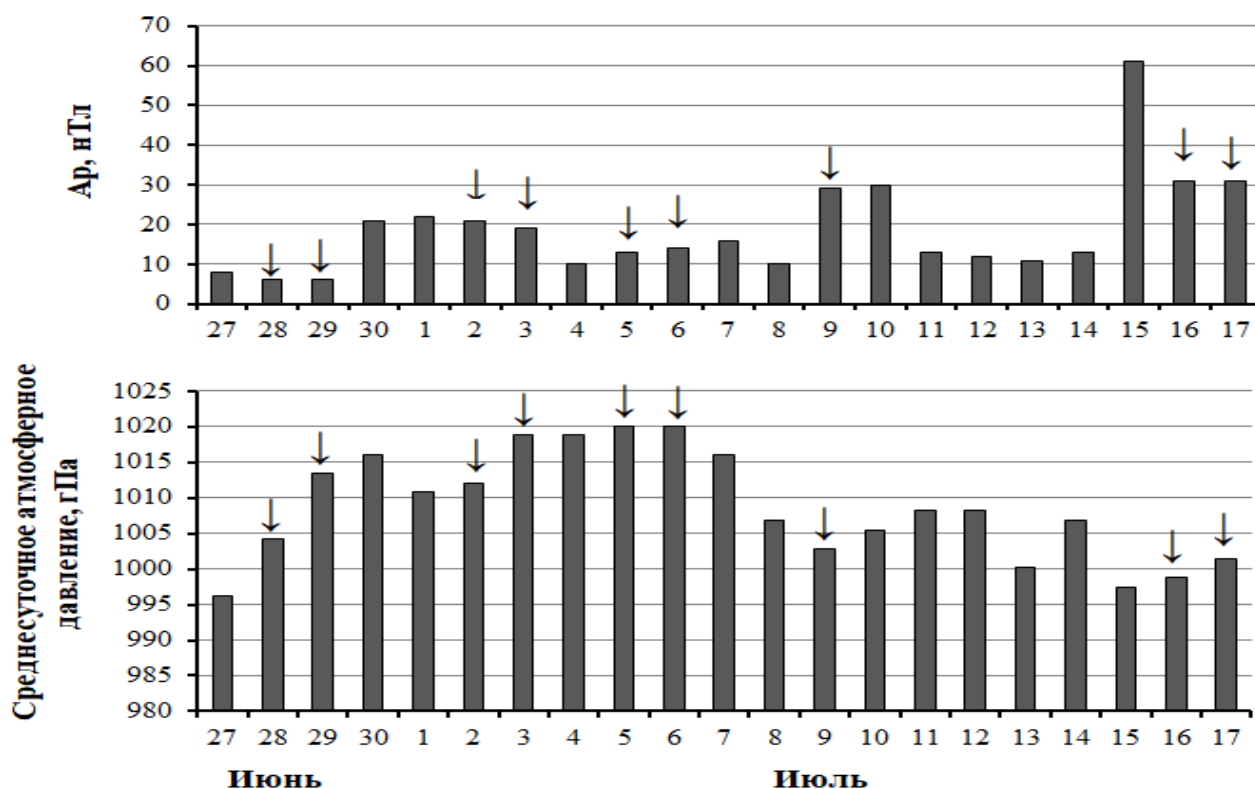


Рис. 93. Величина Ап индекса геомагнитной активности и среднесуточного атмосферного давления в период проведения эксперимента (июнь-июль 2012 г). Черные стрелки – дни регистрации параметров.

Табл. 22. Взаимосвязь между геомагнитной активностью, атмосферным давлением и уровнем артериального давления, длиной межсистолического интервала, компонентами спектра вариабельности сердечного ритма в условиях естественного и экранированного геомагнитного поля

Параметры	Кр индекс		Ап индекс, нТл		Атмосферное давление, гПа	
	Имитационная камера n = 40	Экранирующая камера n = 40	Имитационная камера n = 40	Экранирующая камера n = 40	Имитационная камера n = 40	Экранирующая камера n = 40
САД, мм рт.ст.	0.248 *	0.127	0.387 **	0.202	-0.332 **	-0.181
МСИ, мс	0.120	0.002	0.166	0.008	-0.027	0.058
НЧ, мс ² /Гц	0.402 **	0.202	0.374 **	0.165	-0.125	-0.001
ВЧ, мс ² /Гц	0.366 **	0.051	0.314 **	-0.062	-0.045	0.182
НЧ/ВЧ	0.213	0.213	0.204	0.201	-0.199	-0.054

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ – значимость корреляции. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал. НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Кр – планетарный индекс геомагнитной активности за 3-часовой интервал. Ап – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. n – количество регистраций. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

Также мы исследовали влияние слабой магнитной бури 9.07.2012 на параметры САД, МСИ и ВСР (рис. 97). Сравнение параметров в дни со спокойным и возмущенным геомагнитным полем показало (табл. 23), что в имитационной камере при слабо возмущенном геомагнитном поле ($A_p - 30$ нТл) наблюдались подъем уровня САД, тенденция к увеличению длины МСИ, а также существенное увеличение НЧ и ВЧ компонентов спектра ВСР. В экранирующей камере исследуемые показатели в периоды спокойного и возмущенного геомагнитного поля существенно не различались, за исключением тенденции к увеличению НЧ компонента спектра ВСР в дни с геомагнитными возмущениями (табл. 23).

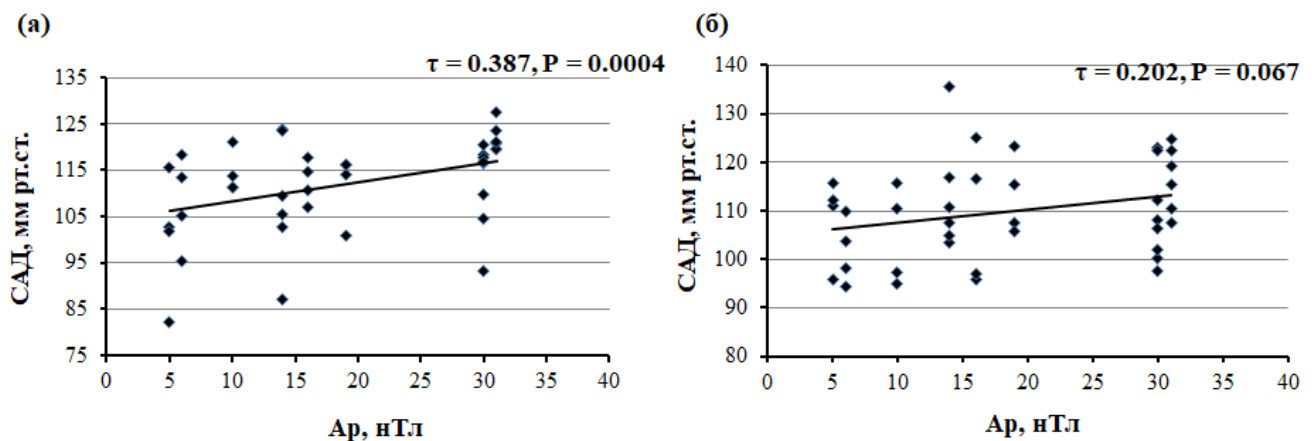


Рис. 94. Взаимосвязь между геомагнитной активностью и систолическим артериальным давлением в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля.

САД – систолическое артериальное давление. A_p – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. τ – коэффициент корреляции Кендалла. P – значимость корреляции.

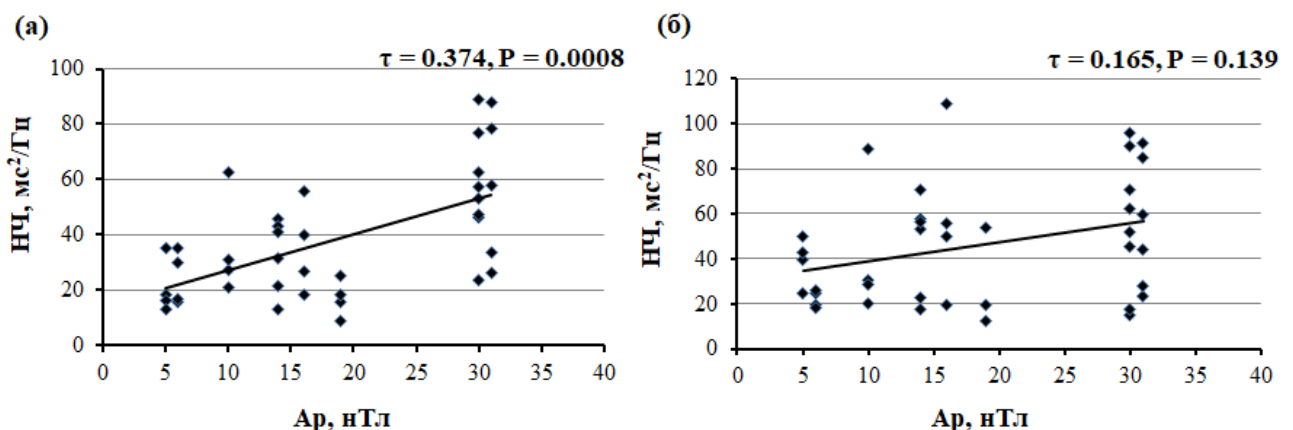


Рис. 95. Взаимосвязь между геомагнитной активностью и низкочастотным компонентом variability сердечного ритма в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля.

НЧ – низкочастотный компонент variability сердечного ритма. A_p – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. τ – коэффициент корреляции Кендалла. P – значимость корреляции.

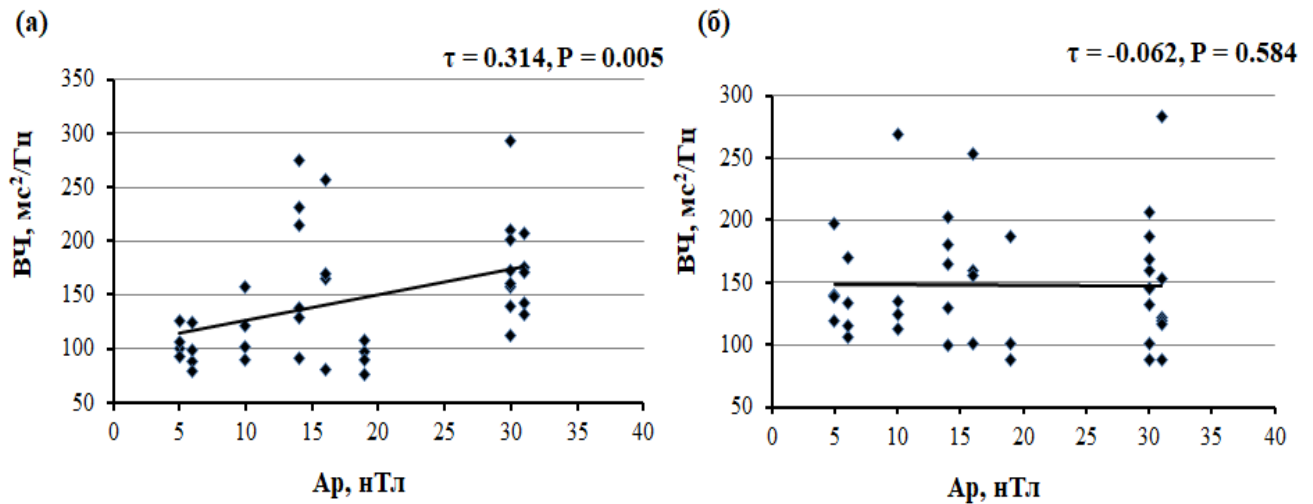


Рис. 96. Взаимосвязь между геомагнитной активностью и высокочастотным компонентом variability сердечного ритма в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля.

$VЧ$ – высокочастотный компонент variability сердечного ритма. A_p – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. τ – коэффициент корреляции Кендалла. P – значимость корреляции.

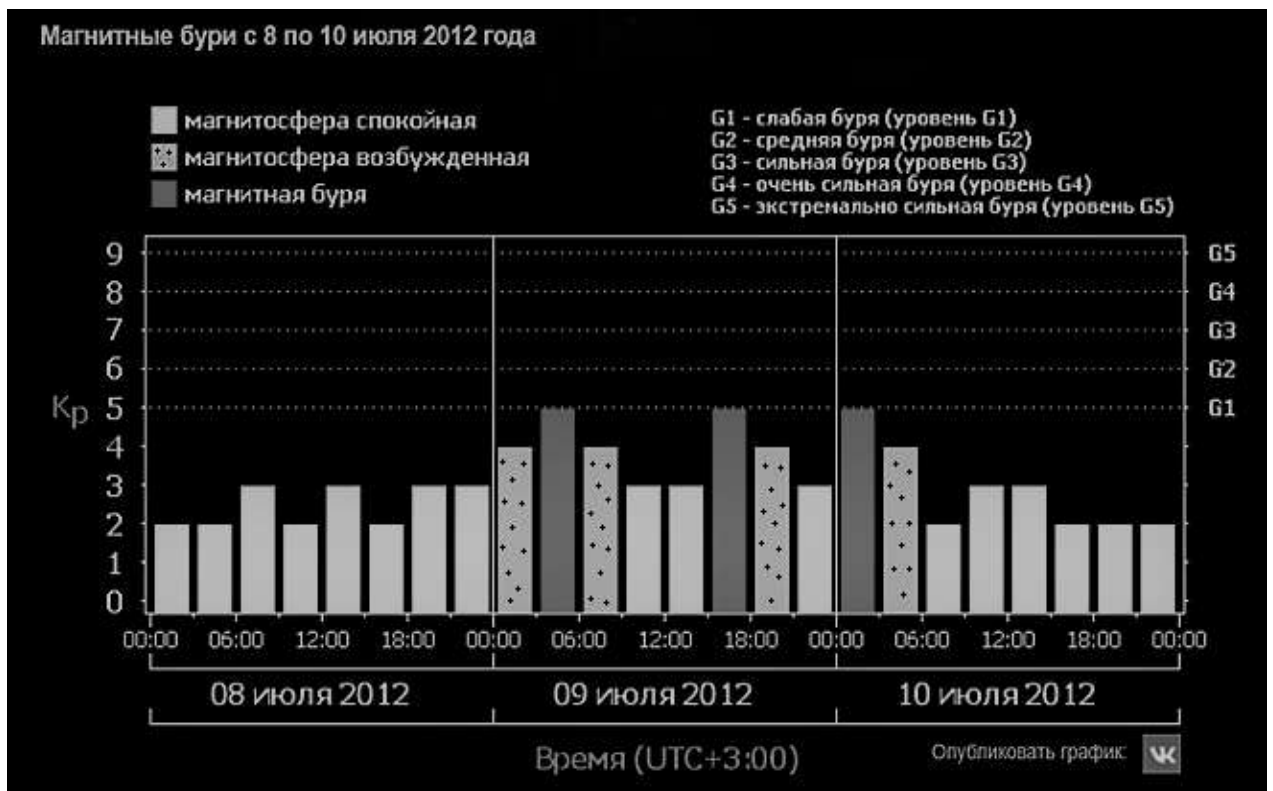


Рис. 97. Состояние магнитосферы Земли 8.07.2012-10.07.2012 (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН, tesis.lebedev.ru).

По оси ординат - индексы K_p и G , характеризующие степень возмущения магнитного поля Земли; по оси абсцисс — время в часах (Московское), дата.

Табл. 23. Уровень артериального давления, межсистолический интервал и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма в условиях спокойного и возмущенного геомагнитного поля

Параметры	Имитационная камера n = 8			Экранирующая камера n = 8		
	Ар 5-6 нТл	Ар 30 нТл	P	Ар 5-6 нТл	Ар 30 нТл	P
Дата регистрации	28/06/2012 29/06/2012	09/07/2012		28/06/2012 29/06/2012	09/07/2012	
САД, мм рт.ст.	103 [99; 109]	117 * [113; 118]	0.018	107 [98; 111]	107 [101; 115]	0.401
МСИ, мс	162 [156; 170]	171 [167; 188]	0.093	176 [174; 182]	174 [169; 197]	0.674
НЧ, мс ² /Гц	17 [16; 31]	55 * [47; 66]	0.012	26 [23; 41]	57 [39; 75]	0.050
ВЧ, мс ² /Гц	99 [91; 111]	167 * [152; 204]	0.012	137 [118; 147]	152 [125; 173]	0.327
НЧ/ВЧ	0.20 [0.18; 0.28]	0.34 [0.28; 0.41]	0.093	0.21 [0.18; 0.24]	0.35 [0.26; 0.40]	0.050
<i>*P < 0.05 – значимость различий при Ар 30 нТл от при Ар 5-6 нТл. САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал. НЧ – низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. ВЧ – высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Ар – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. n – количество животных в группе. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).</i>						

В дни, когда мы регистрировали параметры гемодинамики, величина среднесуточного атмосферного давления колебалась от 996 гПа до 1020 гПа (рис. 93). У крыс, находящихся в имитационной камере, была выявлена обратная корреляция САД со среднесуточной величиной атмосферного давления (табл. 22, рис. 98). У крыс, размещенных в экранирующей камере, взаимосвязь не была значимой (табл. 22, рис. 98).

Наблюдения за крысами в период геомагнитных возмущений в г. Санкт-Петербург показали, что даже слабые магнитные бури вызывают повышение АД и изменения ВСР. Причем при кратковременном слабом геомагнитном возмущении наблюдалось увеличение как НЧ, так и ВЧ компонента, а длительное геомагнитное возмущение средней силы вызывало угнетение сначала НЧ, а затем и ВЧ компонента ВСР. Кроме того, геомагнитная активность потенцирует влияние атмосферного давления на АД. Эффекты геомагнитной активности могут быть сняты с помощью экрана из материала АМАГ-172.

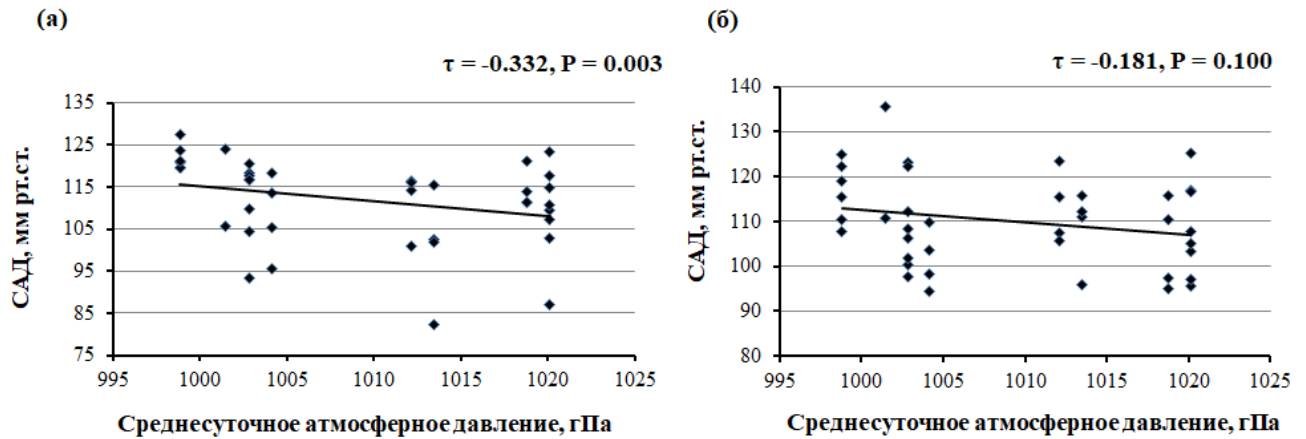


Рис. 98. Взаимосвязь между величиной атмосферного давления и систолическим артериальным давлением в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля.

САД – систолическое артериальное давление. τ – коэффициент корреляции Кендалла. P – значимость корреляции.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Влияние слабых геомагнитных возмущений на сердечно-сосудистую систему крыс в условиях естественного и экранированного магнитного поля Земли / Н.В. Кузьменко, Б.Ф. Щеголев, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Биофизика. – 2019(b). – Т. 64. – № 1. – С. 131-139.

3.5. Результаты исследование развития реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у нормотензивных крыс в разные сезоны

Была оценена вероятность и особенности развития реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» в зависимости от сезона. Метеорологические условия во время проведения исследования (2010-2012 г.г.) описаны в 3.2 (табл. 14, 15). Атмосферное давление и pO_2 в воздухе были больше зимой, чем осенью и весной (рис. 99).

В группе крыс, у которых зажим на почечную артерию накладывался осенью, гипертензия развилась у 31% крыс (10 из 32 животных), зимой — у 20% (4 из 20 крыс), весной — у 56% (14 из 25 крыс) (рис. 99). Наименьшей вероятности развития реноваскулярной гипертензии у крыс стока Wistar соответствовали максимальная величина и вариабельность атмосферного давления, а также максимальная pO_2 в воздухе (рис. 99). В среднем зимой атмосферное давление было 1017 гПа (pO_2 - 310 г/м³), но в 2012 г. в момент наложения зажима и в 1-3 нед после клипирования атмосферное давление достигало 1044 гПа (pO_2 - 320 г/м³).

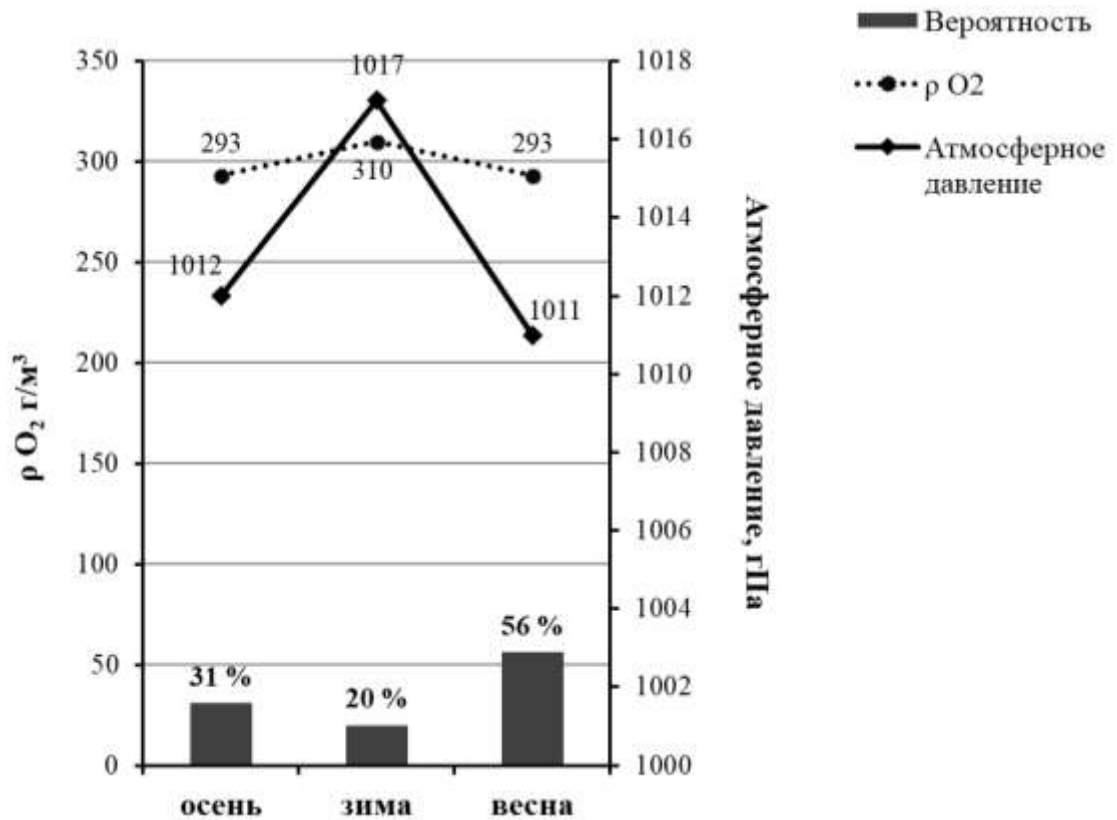


Рис. 99. Связь между вероятностью развития реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим», временем года, атмосферным давлением и парциальной плотностью кислорода в воздухе. При расчете вероятности развития гипертензии за 100 % принято общее число клипированных крыс в каждой группе.

Крысы весенней, осенней и зимней групп не различались по исходным значениям САД и компонентам спектра ВСР, но МСИ был короче в весенней группе 147 [141, 150] мс, по сравнению с осенней 155 [149, 164] мс (рис. 100). В весенней и зимней группах у крыс подъем САД начинался через 1-2 недели после стенозирования почечной артерии, в осенней группе – через 2-3 недели после стенозирования почечной артерии. К 7-ой неделе наблюдений после наложения зажима на почечную артерию уровень САД у крыс весенней группы был выше, чем у животных осенней группы (187.9 [158.4, 206.5] мм рт. ст., по сравнению с 162.5 [158.0, 165.2] мм рт. ст., $P < 0.05$), но через 8 недель различий между группами не было (рис. 100). Также у крыс с развившейся гипертензией весенней группы наблюдалась тенденция к укорочению МСИ, по сравнению с животными осенней группы. К 8 неделе наблюдений МСИ в осенней группе был 161 [152.6, 166.6] мс, в весенней группе – 149.3 [141.5, 157.7] мс (рис. 100). Анализ ВСР после клипирования почечной артерии выявил тенденцию к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ компонентов ВСР у крыс весенней группы, по сравнению с животными других сезонных группы. Для НЧ/ВЧ различия были достоверными через 5-7 недель после клипирования почечной артерии (табл. 24). ВЧ компонент ВСР существенно не различался между животными разных сезонных групп.

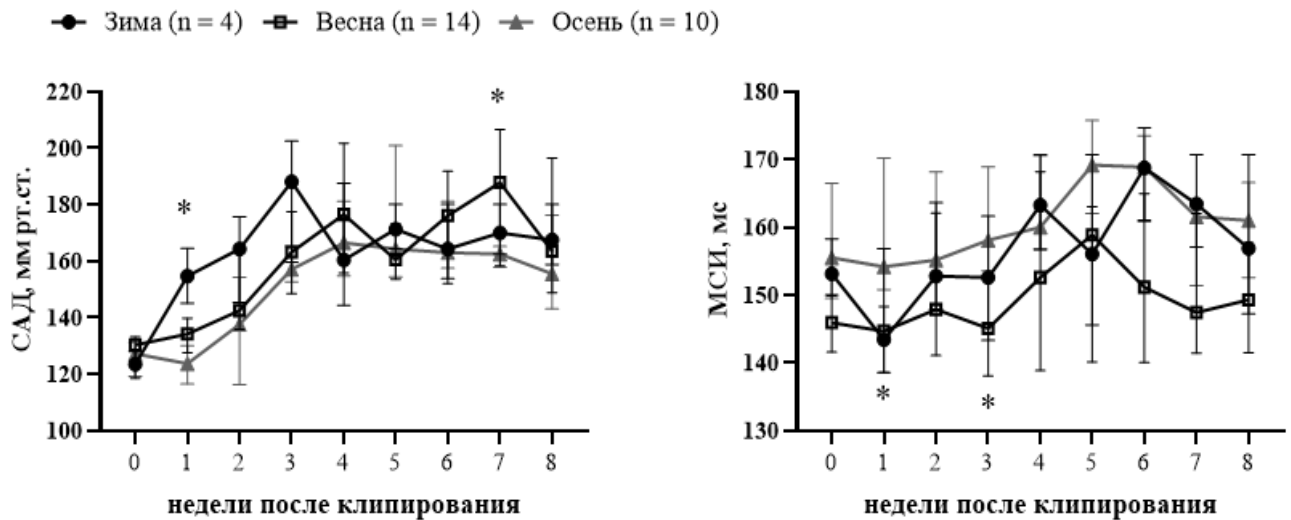


Рис. 100. Динамика систолического артериального давления и межсистольного интервала у крыс с развившейся реноваскулярной гипертензией разных сезонных групп.

САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистольный интервал. * $P < 0.05$ – значимость различий с осенней группой. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Сравнительный анализ показателей АД и МСИ у животных, у которых после наложения зажима гипертензия не развивалась, показал, что через 8 недель после стенозирования почечной артерии крысы зимней группы имели более низкий уровень САД (110.9 [106.9, 124.3] мм рт. ст.) и большую длину МСИ (173.4 [163.4, 183.2] мс), по сравнению с животными весенней группы (САД 132.2 [124.4, 135.6] мм рт. ст., МСИ 164.3 [157.6, 167.0] мс) (рис. 101). Также после постановки зажима на почечную артерию у крыс зимней группы весь период наблюдений регистрировалось увеличение НЧ и ВЧ компонентов ВСР, по сравнению с крысами других сезонных групп (рис. 101, табл. 25). У крыс зимней группы изменения НЧ компонента были существенными через 3, 5-8 недель после клипирования почечной артерии, по сравнению с животными осенней группы, и через 5 недель после клипирования, по сравнению с крысами весенней группы. ВЧ компонент был значительно больше у животных зимней группы в период 1-8 недели после клипирования почечной артерии, по сравнению с крысами осенней группы; и в период 5-8 недели после клипирования, по сравнению с крысами весенней группы. Крысы зимней группы с нормальным уровнем АД имели НЧ/ВЧ больше, чем животные осенней (5 и 7 недели наблюдения) и весенней (5 неделя наблюдения) групп. В остальное время крысы разных сезонных групп существенно не различались по величине НЧ/ВЧ (рис. 101, табл. 25).

Результаты данного исследования позволяют предположить, что высокие значения атмосферного давления и pO_2 в воздухе, которые наблюдались в Санкт-Петербурге зимой в период проведения экспериментов препятствовали развитию реноваскулярной гипертензии. Весной, снижение тонуса вагуса (табл. 13) и увеличение вероятности развития реноваскулярной гипертензии были ассоциированы с высокой геомагнитной активностью (табл. 15).

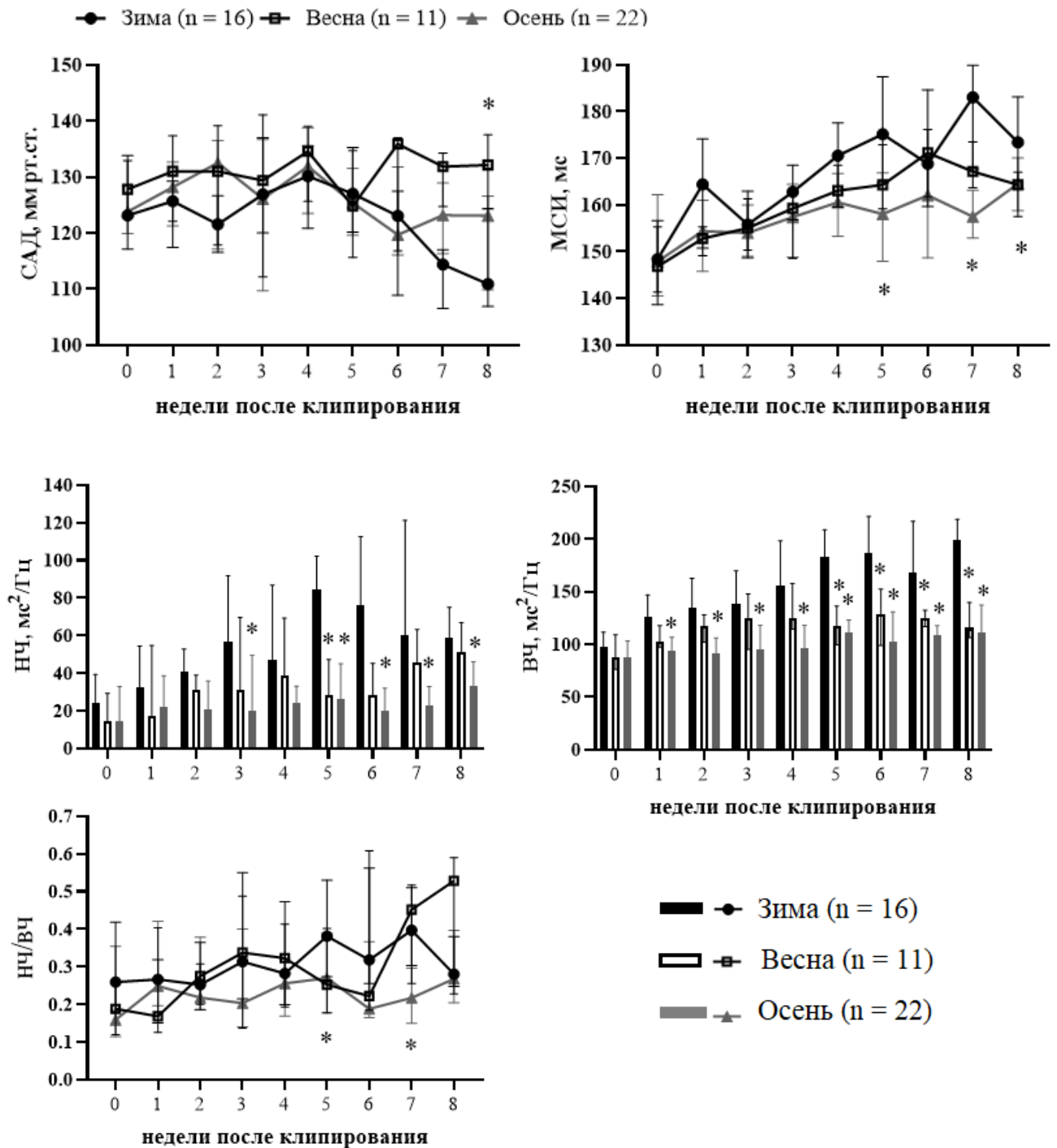


Рис. 101. Динамика систолического артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма у крыс разных сезонных групп, у которых наложение зажима на почечную артерию не вызвало развития гипертензии.

САД – систолическое артериальное давление. МСИ – межсистолический интервал. * $P < 0.05$ – значимость различий при сравнении с зимней группой. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Артериальная гипертензия. - 2017(b). – Т. 23. - № 6. – С. 561-573.

Табл. 24. Изменение компонентов спектра вариабельности сердечного ритма в зависимости от сезона у крыс, у которых наложение зажима на почечную артерию привело к развитию гипертензии

Компоненты спектра ВСП	Исходная величина	Недели после постановки зажима							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Осенняя группа, n = 10									
НЧ, мс ² /Гц	18.5 [9.8, 21.4]	33.7 [13.8, 53.0]	27.3 [18.1, 30.4]	22.0 [14.3, 50.1]	30.3 [26.2, 47.1]	20.4 [16.3, 36.7]	30.0 [25.7, 38.2]	18.2 [12.7, 21.5]	29.3 [21.6, 32.9]
ВЧ, мс ² /Гц	96.2 [77.5, 119.9]	93.2 [87.8, 110.4]	93.1 [79.6, 119.3]	92.9 [79.1, 112.1]	111.8 [85.4, 141.3]	121.2 [98.4, 158.4]	127.9 [102.6, 146.9]	106.9 [87.5, 126.4]	92.8 [92.0, 161.6]
НЧ/ВЧ	0.17 [0.12, 0.27]	0.23 [0.14, 0.46]	0.22 [0.20, 0.32]	0.28 [0.15, 0.43]	0.27 [0.23, 0.34]	0.18 * [0.13, 0.22]	0.29 * [0.22, 0.33]	0.16 * [0.12, 0.19]	0.22 [0.19, 0.39]
Зимняя группа, n = 4									
НЧ, мс ² /Гц	29.8 [17.9, 38.8]	23.4 [18.8, 27.0]	23.4 [20.0, 38.0]	19.0 [17.0, 21.3]	31.5 [21.9, 42.6]	26.0 [21.1, 29.7]	31.5 [23.9, 38.3]	23.5 [17.3, 29.7]	22.6 [16.0, 29.7]
ВЧ, мс ² /Гц	91.9 [81.6, 104.4]	94.7 [78.1, 125.3]	105.4 [84.2, 135.1]	94.9 [85.0, 103.6]	132.3 [111.1, 150.6]	107.8 [101.0, 123.6]	123.0 [111.1, 136.6]	111.2 [106.5, 123.6]	107.8 [97.2, 123.6]
НЧ/ВЧ	0.30 [0.24, 0.34]	0.19 [0.18, 0.23]	0.23 [0.19, 0.31]	0.22 [0.20, 0.23]	0.25 [0.20, 0.31]	0.23 * [0.20, 0.25]	0.25 * [0.20, 0.30]	0.20 * [0.16, 0.24]	0.22 * [0.18, 0.24]
Весенняя группа, n = 14									
НЧ, мс ² /Гц	18.5 [11.6, 23.5]	30.7 [20.0, 36.2]	24.7 [14.0, 35.4]	30.9 [16.3, 49.0]	46.0 [7.9, 78.6]	40.0 [22.2, 85.8]	47.2 [39.9, 54.2]	38.9 [17.1, 69.8]	38.9 [26.5, 69.6]
ВЧ, мс ² /Гц	85.5 [76, 93.2]	78.7 [73.2, 96.4]	91.5 [75.1, 110.7]	85.8 [70.4, 113.8]	91.6 [68.8, 111.8]	107.8 [91.0, 126.7]	113.9 [99.1, 119.8]	111.5 [83.8, 145.3]	101.3 [81.8, 133.6]
НЧ/ВЧ	0.20 [0.15, 0.31]	0.35 [0.23, 0.39]	0.21 [0.17, 0.38]	0.40 [0.20, 0.51]	0.37 [0.14, 0.65]	0.37 [0.26, 0.69]	0.39 [0.35, 0.54]	0.48 [0.25, 0.52]	0.39 [0.29, 0.49]

* $P < 0.05$ – значимость различий с весенней группой, НЧ – низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ВЧ – высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, n – количество животных в группе. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

* $P < 0.05$ – значимость различий с весенней группой, НЧ – низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ВЧ – высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, n – количество животных в группе. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Табл. 25. Изменение компонентов спектра вариабельности сердечного ритма в зависимости от сезона у крыс, у которых наложение зажима на почечную артерию не вызвало развитие гипертензии

Компоненты спектра ВСР	Исходная величина	Недели после постановки зажима							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Осенняя группа, n = 22									
НЧ, мс ² /Гц	14.7 [8.9, 32.9]	21.7 [13.8, 37.5]	20.6 [15.9, 35.8]	20.0 * [14.5, 41.3]	23.4 [15.1, 28.3]	26.1 ** [17.8, 40.0]	16.3 ** [14.1, 28.0]	22.6 ** [13.3, 32.9]	32.3 ** [23.9, 45.6]
ВЧ, мс ² /Гц	87.3 [77.1, 103.3]	93.4 * [81.5, 106.8]	91.1 ** [81.5, 105.8]	95.4 ** [87.2, 118.0]	96.6 **## [91.3, 118.3]	111.2 ** [94.0, 123.0]	102.3 ** [81.8, 130.7]	108.6 ** [92.8, 117.7]	111.5 * [106.0, 137.2]
НЧ/ВЧ	0.16 [0.11, 0.35]	0.25 [0.2, 0.42]	0.22 [0.19, 0.38]	0.20 [0.14, 0.36]	0.26 [0.17, 0.32]	0.27 * [0.18, 0.39]	0.19 [0.16, 0.37]	0.22 ** [0.15, 0.30]	0.27 [0.20, 0.40]
Зимняя группа, n = 16									
НЧ, мс ² /Гц	24.5 [18.3, 39.2]	31.9 [17.6, 48.1]	40.5 [26.3, 52.8]	55.6 [29.2, 89.0]	44.9 [21.2, 70.7]	84.5 [57.2, 102.1]	75.3 [38.4, 111.9]	59.6 [53.4, 97.9]	59.0 [46.1, 74.9]
ВЧ, мс ² /Гц	97.8 [88.0, 111.5]	125.8 [102.6, 146.8]	134.8 [116.7, 162.8]	137.9 [119.3, 170.0]	156.2 [131.2, 198.1]	182.7 [178.1, 208.7]	187.0 [173.8, 221.4]	168.1 [163.9, 216.8]	198.6 [161.6, 218.9]
НЧ/ВЧ	0.26 [0.18, 0.42]	0.25 [0.15, 0.31]	0.25 [0.19, 0.36]	0.29 [0.19, 0.51]	0.27 [0.20, 0.47]	0.38 [0.27, 0.53]	0.32 [0.26, 0.56]	0.36 [0.30, 0.47]	0.28 [0.25, 0.38]
Весенняя группа, n = 11									
НЧ, мс ² /Гц	14.4 [8.1, 29.4]	16.7 [11.0, 45.7]	30.9 [20.0, 39.0]	31.0 [16.3, 69.7]	39.1 [21.5, 69.2]	28.0 ** [17.8, 47.2]	28.5 [18.1, 45.2]	45.3 [31.9, 63.3]	42.9 [25.3, 64.1]
ВЧ, мс ² /Гц	87.6 [76.3, 109.1]	102.9 [97.2, 117.8]	117.7 [102.1, 128.0]	125.2 [95.4, 147.9]	124.7 [114.5, 157.5]	117.5 ** [99.8, 136.3]	129.0 ** [98.9, 152.4]	125.9 ** [116.9, 132.5]	115.6** [106.3, 139.8]
НЧ/ВЧ	0.19 [0.12, 0.26]	0.16 [0.12, 0.27]	0.25 [0.20, 0.30]	0.34 [0.14, 0.49]	0.28 [0.18, 0.40]	0.20* [0.17, 0.36]	0.22 [0.18, 0.29]	0.36 [0.25, 0.49]	0.39 [0.22, 0.57]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ – значимость различий с зимней группой, ## $P < 0.01$ – значимость различий с весенней группой. НЧ – низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ВЧ – высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма. n – количество животных в группе. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

3.6. Результаты исследования сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в регионах с разными типами климата

В базах научной литературы было найдено 746 публикаций на тему «сезонная динамика инсульта» и 1282 публикаций на тему «сезонная динамика инфаркта миокарда». Было отобрано 26 публикации, посвященных сезонной динамике ГИ, 32 – сезонной динамике ИИ и 31 – сезонной динамике ИМ. В 19 публикациях одновременно исследовалась сезонная динамика ГИ и ИИ, но данные представлены раздельно (табл. 26). В таблицах 26, 27, 28 отображены основные характеристики публикаций, включенных в наш метаанализ.

Были отобраны публикации только высокого и среднего качества (табл.28). Большинство авторов сообщают, что при постановке диагноза они руководствовались критериями, установленными Всемирной Организацией Здравоохранения. Ряд публикаций по теме исследования не вошли в метаанализ, так как не соответствовали критериям включения, оговоренным в главе «Материалы и методы» (2.6) (рис. 102). Графики воронки и тесты не показали существенной предвзятости при отборе публикаций (рис. 103-105).

Была исследована сезонная динамика ССС в 57 городах. Города располагались в различных климатических зонах от умеренной до тропической. Наиболее широко представлены регионы Европы (23 город) и Азии (23 города). В таблице 29 отображена сезонная динамика основных метеорологических параметров в исследуемых регионах.

По результатам всех исследований, включенных в метаанализ, инсульты случались приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Всего было проанализировано 59995 случаев ГИ в 26 регионах с климатом от умеренного до тропического (табл. 26 и 29). Метаанализ сезонной динамики ГИ показал, что ГИ менее вероятен в более теплый сезон по сравнению с более холодным (табл. 30, 31, рис. 103). Минимальная вероятность ГИ была летом. Зависимость ГИ от понижения температуры воздуха была одинаковой у мужчин и женщин (рис. 106). По результатам четырех работ у лиц старше 65 лет увеличивалось количество ГИ в среднем на 14 % во все сезоны, а также усиливалась зависимость ГИ от понижения температуры воздуха (рис. 106). В более молодой группе подобной ассоциации не было, наоборот, ОШ ГИ было выше осенью, чем зимой (табл. 31, рис. 106). Не было обнаружено взаимосвязи сезонного риска ГИ с метеорологическими характеристиками климата, но в южных регионах сезонная динамика ГИ была сильнее выражена (рис. 107-111). По результатам множественной линейной регрессии зависимость ГИ от географической широты составила $[-0.099; 0.0006]$ $P = 0.05$. В метаанализ зависимости ГИ от климата региона не были

включены исследования (Jakovljević et al. 1996; Ostbye et al. 1997), поскольку в них представлена статистика по всей стране, а не по конкретному региону.

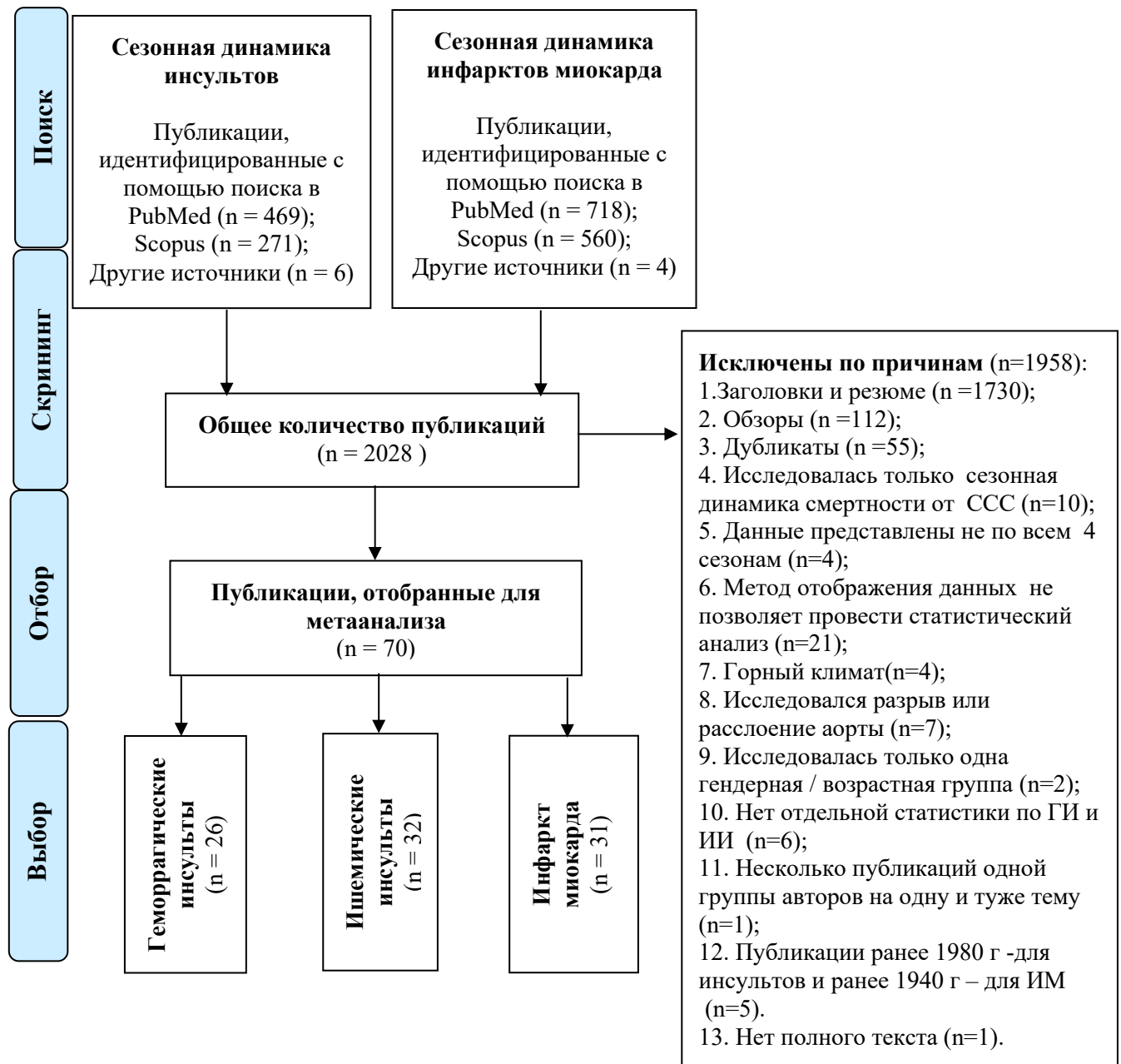


Рис. 102. Отбор исследований для метаанализа сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в соответствии с Рекомендационными предписаниями для системных обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>). *n* – количество публикаций.

Табл. 26. Публикации, посвященные исследованию сезонной динамики геморрагических и ишемических инсультов

Публикация	Период проведения исследования (годы)	Место проведения исследований	Общее число событий		Ср. возраст (лет)	Пол, % мужчин		Диагностика
			ГИ	ИИ		ГИ	ИИ	
1	2	3	4	5	6	7	8	8
Billar J., 1988	1978-1985	Айова-Сити, США	690	1357	-	43	55.7	ГРИ
Cho S., 2018	2005-2009	Сеул, Южная Корея	-	63564	≥40	-	53	КВОЗ
Choi Y.I., 2015	2008-2012	Чхонан, Южная Корея	-	968	67.6	-	60.9	МРТ
Ding J., 2018	2006-2017	Пекин, Китай	-	84	39.9	-	52.2	КТ, МРТ
Evzel'man M.A., 2019 (Евзельман М.А.)	2018	Орел, Россия	-	1144	73.5	-	30	КТ, МРТ
Feigin V.L., 1998	1982-1992	Новосибирск, Россия	64	214	49.5*	36**	38**	КТ
Fodor D.M., 2018	2012	Клуж-Напока, Румыния	114	969	70.5*	55.3**	52.5**	КВОЗ
Giroud M., 1989	2 года	Дижон, Франция	45	226	≥10	-	-	КТ
Hakan T., 2003	1994-2000	Стамбул, Турция	761	-	8-82	45**	-	КТ
Huang Q., 2019	2013-2017	Фуцжоу, Китай	2555	-	55.1	37.5	-	КТ
Izumi M., 2021	1991-2010	Акига, Япония	21542	37142	-	-	-	КТ, МРТ
Jakovljević D., 1996	1983-1992	Финляндия	2493	12737	≥25*	52**	49**	КВОЗ
Karagiannis A., 2010	1997-2006	Салоники, Греция	-	1452	72.5	-	50**	-
Khan F.A., 2005	1989-1999	Мальме, Швеция	896	5086	75.1	48**	49**	КТ
Klimaszewska K., 2007	2002-2005	Белосток, Польша	-	1173	72.4	-	-	-
Knezovic M., 2018	2008-2010	Загреб, Хорватия	251	1712	18-104	50	50	-
Kumar P., 2015	2009-2014	Нью-Дели, Индия	436	663	54	69**	70.6**	-
Liu Y., 2018	2014-2015	Нанкин, Китай	-	961	69.1	-	66.9	КВОЗ
Manfredini R., 2010	1998-2006	Феррара, Италия	-	43642	76.8	-	45.5**	КТ
Mao Y., 2015	2004-2011	Мельбурн, Австралия	632	2202	71	57.6	55.4	КТ, МРТ
Ogata T., 2004	1999-2000	Япония	-	12660	71	-	62.7**	-
Ostbye T., 1997	1982-1991	Канада	20545	-	≥15	39**	-	-
Palm F., 2013	2006-2010	Людвигсхафен, Германия	202	1547	71.7	-	-	КТ, МРТ
Park H., 2008	1994-2005	Пусан, Южная Корея	1472	1357	59	-	-	-
Passero S., 2000	1979-1996	Сиена, Италия	1018	-	63.6	62	-	КТ
Ricci S., 1992	1986-1989	Перуджа, Италия	52	286	-	-	-	КТ
Salam A., 2019	2014-2017	Доха, Катар	698	2956	54.4	-	-	КВОЗ
Simovic S., 2017	2013	Крагуевац, Сербия	-	415	72.1*	-	50.4	КТ, МРТ
Soomro M.A., 2011	2009-2010	Ларкана, Пакистан	46	85	15-88	58.7**	57.6**	КТ
Spengos K., 2003	1993-2000	Афины, Греция	197	823	22-95	-	-	КТ, МРТ
Telman G., 2017	2000-2014	Хайфа, Израиль	974	-	18-101	59.8	-	КТ, МРТ
Toyoda K., 2018	2011-2015	Осака, Япония	-	2965	74.1	-	60.5**	КТ, МРТ

Табл. 27. Публикации, посвященные исследованию сезонной динамики инфаркта миокарда

Публикация	Период проведения исследования (годы)	Место проведения исследований	Общее число событий ИМ	Ср. Возраст (лет)	Пол, % мужчин	Диагностика
Akioka H., 2019	2012-2013	Оита, Япония	186	71	76.3	-
Depasquale N.P., 1961	1952-1955	Новый Орлеан, США	1582	-	-	ЭКГ
Didier R., 2020	2009-2016	Брест, Франция	742	62.4	71.3	ECG
Douglas A.S., 1995	1962-1971	Шотландия	125799	65*	64.5**	-
González Hernández E., 2004	1995-1999	Валенсия, Испания	8329	65*	76	-
Heyer H.E., 1953	1946-1951	Даллас, США	1386	-	-	ЭКГ
Hong J.S., 2014	1997-2006	Южная Корея	265935	65*	59.9**	-
Keller K., 2019	2005-2015	Германия	3008188	70*	62.3**	КВОЗ
Khan R.C., 2014	2010-2012	Дакка, Бангладеш	2374	-	-	КВОЗ
Kozlovskaya I.L., 2014 (Козловская И.Л.)	2009-2012	Москва, Россия	63412	≥40	53	ЭКГ
Ku C., 1998	1992-1996	Гаосюн, Тайвань	540	62.3	74.1	ЭКГ, КК
Lashari M., 2015	2011	Карачи, Пакистан	428	48.5	61	ЭКГ, КК, Т
Lin C.C., 2020	2005-2016	Тайбэй, Тайвань	2151	59	83	-
Mahajan A.M., 2019	2007-2014	США	321888	60	65**	-
Manfredini R., 2009	1998-2006	Феррара, Италия	64191	70	62.9**	КВОЗ
Mintz S.S., 1947	1940-1945	Чикаго, США	572	59.5	68.5	ЭКГ
Morabito M., 2005	1998-2002	Флоренция, Италия	2683	65*	66**	КВОЗ
Moschos N., 2004	1988-1998	Родос, Греция	1196	-	75	ЭКГ, КК
Nagarajan V., 2017	2003-2008	США	82971	67.5	60.1**	-
Okrugin S.A., 2019 (Округин С.А.)	2006-2015	Томск, Россия	8383	-	-	КВОЗ
Park I., 2019	2007-2016	Сеул, Южная Корея	279	59.2	80.7**	КМР, КК
Radišauskas R., 2014	1995-2007	Каунас, Литва	6753	44.5*	57.7**	КВОЗ
Rizza A., 2023	2006-2018	Масса, Италия	2522	64.6	72.8	ЭКГ
Rumana N., 2008	1988-2003	Такасима, Япония	335	71.7	64.8	КВОЗ
Rybak O.K., 2007 (Рыбак О.К.)	2003-2004	Саратов, Россия	638	66*	63.2**	ЭКГ, КК
Sharif Nia H., 2020	2013-2015	Сари, Иран	6377	-	-	ЭКГ, КК, Т
Spencer F.A., 1998	1994-1996	США	124239	65.7*	64**	-
Spielberg C., 1996	1980-1988	Дессау, Германия	2906	67.8	60.1	КВОЗ
Swampillai J., 2012	1998-2007	Гамильтон, Новая Зеландия	3569	70*	64	-
Thakur C.P., 1987	1979-1983	Патна, Индия	1217	-	-	ЭКГ, КК
Xin M., 2022	2010-2019	Яньбянь, Китай	3158	61	72	ЭКГ, КК, Т

КВОЗ – критерии Всемирной Организации Здравоохранения, ЭКГ – электрокардиография, КК – креатинкиназа, Т – тропонин, КМР – кардиоваскулярный магнитный резонанс, * – статистика представлена отдельно для групп разного возраста, ** – статистика представлена отдельно для мужчин и женщин, (-) нет информации

Табл. 28. Качество публикаций, включенных в метаанализ сезонной динамики сердечно-сосудистых событий

Публикация	Диагностика	Период наблюдений	Местоположение	Представл. сезоны	Представл. метеофакторы	Объем выборки $n > 1000$	Гендер. данные	Данные о возрасте	Презент. результатов	Кол-во баллов
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Akioka H., 2019	0	1	2	2	2	0	2	2	2	13
Billar J., 1988	1	2	2	2	1	2	2	0	2	14
Cho S., 2018	2	2	2	2	1	2	2	2	1	16
Choi Y.I., 2015	2	2	2	2	0	0	2	2	1	13
Depasquale N.P., 1961	1	1	2	2	2	2	0	0	1	11
Didier R., 2020	1	2	2	2	1	0	2	2	2	14
Ding J., 2018	2	2	2	2	1	0	2	2	1	14
Douglas A.S., 1995	0	2	0	2	0	2	2	2	2	16
Eyzel'man M.A., 2019	2	1	2	2	2	2	2	2	1	16
Feigin V.L., 1998	2	2	2	2	1	0	2	2	2	15
Fodor D.M., 2018	2	1	2	2	0	0	2	2	2	13
Giroud M., 1989	2	1	2	2	0	0	0	2	1	10
González Hernández E., 2004	0	2	2	2	0	2	2	2	2	14
Hakan T., 2003	2	2	2	2	0	0	2	2	1	13
Heyer H.E., 1953	1	2	2	2	2	2	0	0	2	13
Hong J.S., 2014	0	2	0	2	1	2	2	2	2	13
Huang Q., 2019	2	2	2	2	1	2	2	2	1	16
Izumi M., 2021	2	2	2	2	1	2	0	0	2	13
Jakovljević D., 1996	1	2	0	2	0	2	2	2	2	13
Karagiannis A., 2010	0	2	2	2	0	2	2	2	1	13
Keller K., 2019	1	2	0	2	0	2	2	1	2	12
Khan F.A., 2005	2	2	2	2	0	2	2	2	2	16
Khan R.C., 2014	2	1	2	2	1	2	0	0	2	12
Klimaszewska K., 2007	0	2	2	2	0	2	0	2	1	11
Knezovic M., 2018	0	2	2	2	2	2	2	2	2	16
Kozlovskaja I.L., 2014	1	1	2	2	1	2	2	2	1	14
Ku C., 1998	2	2	2	2	0	0	2	2	1	13
Kumar P., 2015	2	2	2	2	0	0	2	2	2	14
Lashari M., 2015	2	1	2	2	1	0	2	2	2	14
Lin C.C., 2020	0	2	2	2	0	2	2	2	2	14
Liu Y., 2018	2	1	2	2	0	0	2	2	1	12
Mahajan A.M., 2019	0	2	0	2	0	2	2	1	2	11
Manfredini R., 2009	2	2	2	2	0	2	2	2	2	16
Manfredini R., 2010	2	2	1	2	0	2	2	2	1	14

Продолжение табл. 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Mao Y., 2015	2	2	2	2	0	2	2	2	2	16
Mintz S.S., 1947	1	2	2	2	0	0	2	2	2	13
Morabito M., 2005	2	2	2	2	0	2	2	2	1	15
Moschos N., 2004	2	2	2	2	1	2	2	2	2	17
Nagarajan V., 2017	0	2	0	2	0	2	2	2	2	12
Ogata T., 2004	0	1	0	2	1	2	2	1	2	11
Okrugin S.A., 2019	1	2	2	2	1	2	0	0	2	12
Ostbye T., 1997	0	2	0	2	0	2	2	1	1	10
Palm F., 2013	2	2	2	2	0	2	0	2	2	14
Park H., 2008	2	2	2	2	0	2	0	2	2	14
Park I., 2019	2	2	2	2	0	0	2	2	2	14
Passero S., 2000	2	2	2	2	0	2	2	2	1	15
Radišauskas R., 2014	2	2	2	1	1	2	0	2	1	13
Ricci S., 1992	2	2	1	2	0	0	0	0	2	9
Rizza A., 2023	2	2	2	2	0	2	1	1	2	14
Rumana N., 2008	2	2	2	2	0	0	2	2	2	14
Rybak O.K., 2007	2	1	2	2	0	0	2	2	2	13
Sharif Nia H., 2020	2	1	2	2	0	2	0	0	2	11
Salam A., 2019	2	2	1	2	2	2	0	2	2	15
Simovic S., 2017	2	1	2	2	0	0	1	2	1	11
Soomro M.A., 2011	2	1	2	2	0	0	2	2	2	13
Spengos K., 2003	2	2	2	2	0	0	0	2	2	12
Spencer F.A., 1998	0	2	0	2	0	2	2	2	2	12
Spielberg C., 1996	2	2	2	2	1	2	2	2	1	16
Swampillai J., 2012	0	2	2	2	1	1	1	2	1	13
Telman G., 2017	2	2	2	2	0	0	2	2	1	13
Thakur C.P., 1987	2	2	2	2	1	2	0	0	2	13
Toyoda K., 2018	2	2	2	2	0	2	2	2	1	15
Vaičiulis V., 2023	0	2	2	2	1	2	2	2	2	15
van Donkelaar C.E., 2018	2	2	2	2	1	2	2	2	1	16
Vodonos A., 2017	0	2	2	2	1	2	2	2	2	15
Wang R.R., 2020	2	2	2	2	0	2	1	1	2	14
Xin M., 2022	2	2	2	2	0	2	1	1	2	14
Xue J., 2023	2	2	2	2	2	2	0	2	2	16
Yu K., 2021	2	1	2	2	0	0	2	1	2	12
Zhong H., 2018	2	1	2	2	1	2	0	2	1	13

0 отсутствует информация, малый размер выборки. 1 – неполная или недостаточно хорошо представленная информация, малый период наблюдения. 2 – полная и хорошо представленная информация, длительный период наблюдения, большой объем выборки.

Табл. 29. Климатические характеристики регионов, в которых исследовалась сезонная динамика ССС

Регионы (географические координаты, высота над уровнем моря)										
Температура воздуха °С		Атмосферное давление гПа		Вариабельность атмосферного давления гПа		Относительная влажность %		ρO ₂ г/м ³		
зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1										
Европа										
Мальме, Швеция, 55.3° с.ш. 13°в.д., 12 м н/м										
Москва, Россия, 55.5°с.ш. 37.4° в.д., 200 м н/м										
Каунас, Литва, 54.5°с.ш. 23.5° в.д., 47 м н/м										
Орел, Россия, 52.6° с.ш., 36 в.д., 200 м н/м										
Гронинген, Нидерланды, 53.1°с.ш. 6.3° в.д., 7м н/м										
Белосток, Польша, 53.1°с.ш. 23.1°в.д., 140 м н/м										
Дессау, Германия, 51.5°с.ш. 12.1° в.д., 60 м н/м										
Саратов, Россия, 51.3°с.ш. 46° в.д., 50 м н/м										
Людвигсхафен, Германия, 49.3°с.ш. 8.2°в.д., 96 м н/м										
Брест, Франция, 48.2° с.ш., 4.3° з.д., 34 м н/м										
Дижон, Франция, 47.2°с.ш. 5° в.д., 245 м н/м										
Клуж-Напока, Румыния, 46.5°с.ш. 23.2°в.д., 410 м н/м										
Загреб, Хорватия, 45.5°с.ш. 15.6° в.д., 135 м н/м										
Феррара, Италия, 44.5°с.ш. 11.4° в.д., 9 м н/м										
Масса, Италия, 44°с.ш. 10° в.д., 65 м н/м										
Крагуевац, Сербия, 44°с.ш. 20.5° в.д., 173 м н/м										
Флоренция, Италия, 43.5°с.ш. 11.2° в.д., 50 м н/м										
Сиена, Италия, 43.2°с.ш. 11.2°в.д., 322 м н/м										
Перуджа, Италия, 43° с.ш., 12.2° в.д., 500 м н/м										
Салоники, Греция 40.4° с.ш., 22.6° в.д., 20 м н/м										
Валенсия, Испания, 39.3° с.ш., 00.2° з.д., 15 м н/м										
Афины, Греция, 38°с.ш. 23.4° в.д., 20 м н/м										
Родос, Греция, 36.1°с.ш. 28° в.д., 11 м н/м										
Ближний Восток										
Стамбул, Турция, 41°с.ш. 28.6° в.д., 100 м н/м										
Сари, Иран, 36.3°с.ш. 53° в.д., 32 м н/м										
Хайфа, Израиль, 32.5°с.ш. 34.6° в.д., 40 м н/м										
Беар-Шефа, Израиль, 31.1°с.ш. 34.5° в.д., 260 м н/м										
Доха, Катар, 25.2°с.ш., 51.3°в.д., 3 м н/м										

Продолжение табл. 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Азия										
Томск, Россия, 56.3°с.ш. 84.6° в.д., 80 м н/м	-15	17.8	1008	990	10.1	5.8	79	70	315	271
Новосибирск, Россия, 55°с.ш. 82.5° в.д., 150 м н/м	-11	16.2	1001	986	9.3	5.6	80	68	308	272
Яньбянь, Китай, 42.5°с.ш. 129.3° в.д., 200 м н/м	-9.1	17.3	995	984	5.6	4.5	57	92	304	269
Тяньцзинь, Китай, 39°с.ш. 117° в.д., 9 м н/м	0.6	27.5	1027	1005	5.9	3.9	41	63	303	264
Акита, Япония 39.4°с.ш. 140° в.д., 14 м н/м	1.0	22.0	1010	1005	5.8	5.1	74	80	297	268
Пекин, Китай, 39.5°с.ш. 116.2° в.д., 43 м н/м	1.3	28.6	1020	998	5.9	3.9	53	70	300	260
Сеул, Южная Корея, 37.3°с.ш. 127° в.д., 38 м н/м	-0.2	24.2	1010	994	4.9	3.9	54	72	296	262
Чхонан, Южная Корея, 36.5°с.ш. 127.1° в.д., 22 м н/м	0.7	26.4	1018	1002	4.3	3.9	66	77	299	263
Такасима, Япония, 35.2°с.ш. 136° в.д., 94 м н/м	4	25	1015	1004	5.6	4.1	68	70	295	266
Пусан, Южная Корея, 35.1°с.ш. 129° в.д., 30 м н/м	5.5	23	1009	997	5.2	4.0	50	82	292	265
Осака, Япония, 34.4°с.ш. 135.3° в.д., 24 м н/м	4.5	24.3	1007	997	5.6	4.0	75	80	292	265
Оита, Япония, 33.1°с.ш. 131.4° в.д., 9 м н/м	8.8	24.7	1020	1007	4.9	3.8	65	78	291	267
Нанкин, Китай, 32.1°с.ш. 118.5° в.д., 49 м н/м	5.3	25.1	1019	999	5.3	3.0	61	79	294	264
Чэнду, Китай, 30.4°с.ш. 104° в.д., 500 м н/м	7.3	25.3	956	941	5.3	2.9	80	83	273	248
Нью-Дели, Индия, 28.4°с.ш. 77.1° в.д., 216 м н/м	14.3	33.4	987	971	2.5	2.3	56	49	275	250
Чанша, Китай, 28.1° с.ш. 112.6° в.д., 63 м н/м	3	26	1013	993	5.9	2.5	73	73	295	261
Ларкана, Пакистан, 27.3°с.ш. 68.1° в.д., 147 м н/м	18.4	38.0	1009	989	2.8	2.3	32	29	278	252
Фучжоу, Китай, 26° с.ш., 119.3° в.д., 85 м н/м	10.5	25.7	1009	993	4.0	3.7	82	86	285	261
Тайбэй, Тайвань, 25°с.ш. 121.3° в.д., 9 м н/м	15.1	27.7	1016	1001	4.0	4.0	83	78	281	261
Патна, Индия, 25.4°с.ш. 85.1° в.д., 53 м н/м	19.6	31	1004	989	2.5	2.2	75	80	273	253
Карачи, Пакистан, 24.5°с.ш. 67° в.д., 8 м н/м	20.8	29.6	1009	994	2.7	2.3	50	73	274	257
Дакка, Бангладеш, 23.4°с.ш. 90.2° в.д., 60 м н/м	19.8	29.3	1008	998	2.7	2.7	67	84	274	258
Гаосюн, Тайвань, 22.4°с.ш. 120.2° в.д., 9 м н/м	16	27.6	1013	1002	3.2	3.5	83	78	279	262
Северная Америка										
Чикаго, США, 41.5°с.ш. 87.4° з.д., 200 м н/м	-0.3	24.8	990	988	8.1	4.4	73	69	292	262
Айова-Сити, США, 41.4°с.ш. 91.3° з.д., 204 м н/м	-7.4	21.8	990	989	8.2	3.6	78	76	301	266
Даллас, США, 32.5°с.ш. 96.5° з.д., 131 м н/м	6.9	28.1	995	989	6.8	2.8	66	62	286	259
Новый Орлеан, США, 29.6°с.ш. 90° з.д., 4 м н/м	14.3	28.6	1016	1011	5.7	2.6	86	90	282	262
Австралия и Новая Зеландия										
Мельбурн, Австралия, 37.5° ю.ш. 144.6° в.д., 31 м н/м	10	18	1003	997	7.4	5.3	75	62	282	268
Гамильтон, Новая Зеландия, 37.5° ю.ш. 175 в.д., 40 м н/м	11.3	19.0	1012	1012	8.9	5.5	85	77	282	275

Представлены средние значения метеорологических факторов только для регионов, результаты исследований которых были включены в метаанализ зависимости риска ССС от климата.

Табл. 30. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий (в %)

Патология	Кол-во исследований	Зима	Весна	Лето	Осень
Геморрагические инсульты	26	27.0 ± 5.1 *	25.6 ± 3.0 *	21.7 ± 3.5	25.8 ± 4.4 *
Ишемические инсульты	32	25.2 ± 3.3	24.9 ± 3.7	25.9 ± 4.3	24.1 ± 4.5
Инфаркт миокарда	31	26.3 ± 3.1 *	25.3 ± 2.7	23.8 ± 2.5	24.7 ± 2.1
<i>*P < 0.05 – значимость различий относительно лета (парный Стьюдент t- тест), M±SD.</i>					

Всего было проанализировано 216840 случаев ИИ в 31 регионе с климатом от умеренного до тропического (табл. 26 и 29). Хотя в публикации Simovic S. et al. (2017) представлена сезонная динамика событий ИИ для гендерных и возрастных групп, мы ее не использовали ввиду очевидной ошибки авторов в расчетах. Значимое увеличение ОШ ИИ зимой по сравнению с другими сезонами наблюдалось у женщин, но не у мужчин (табл. 32, рис. 106). По результатам 4 работ риск ИИ увеличивался с возрастом приблизительно в 2 раза во все сезоны. Кроме того, зависимость ИИ от понижения температуры воздуха также увеличивалась с возрастом (табл. 32, рис. 106).

Сезонная динамика (зима/лето) ИИ четко не выражена и определяется особенностями климата региона (табл. 32, рис. 104). В южных регионах, а также в регионах, где наблюдается значительное снижение атмосферного давления и pO_2 в воздухе и повышение относительной влажности летом, вероятность ИИ в это время года значительно возрастает по сравнению с зимой (рис. 107-111). В климате без существенных годовых колебаний атмосферного давления, pO_2 и с влажной зимой сезонная динамика ИИ не выражена (рис. 107-111). Не было выявлено зависимости сезонной динамики ИИ от амплитуды годовых колебаний температуры воздуха (рис. 108). Простой корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь ОШ ИИ с широтой ($r_s = 0.638$, $P = 0.0003$), с сезонными колебаниями вариабельности атмосферного давления ($r_s = 0.565$, $P = 0.002$) и относительной влажности воздуха ($r_s = 0.598$, $P = 0.0008$), а также обратную ассоциацию с сезонными колебаниями величины атмосферного давления ($r_s = -0.660$, $P = 0.0001$) и pO_2 ($r_s = -0.444$, $P = 0.02$). Множественная линейная регрессия подтвердила зависимость риска ИИ от географической широты (довер. интер. [0.004; 0.046], $P = 0.02$) и от величины атмосферного давления (довер. интер. [-0.033; -0.0002], $P = 0.04$). В метаанализ зависимости ИИ от климата региона не были включены исследования (Jakovljević et al. 1996; Ogata et al. 2004), поскольку в них представлена статистика по всей стране, а не по конкретному региону.

Табл. 31. Сезонная динамика геморрагических инсультов

Сравниваемые сезоны		Кол-во иссле- дований	Общ выборка	Отношение шансов и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект	
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка					Z	P
Геморрагический инсульт (общее)							
зима / 15994	лето / 13337	26	59995	1.38 [1.27, 1.50]	80	7.63	0.00001
зима / 15994	весна / 15682	26	59995	1.08 [1.02, 1.14]	61	2.46	0.01
зима / 15994	осень / 14982	26	59995	1.12 [1.04, 1.20]	73	3.10	0.002
осень / 14982	лето / 13337	26	59995	1.21 [1.15, 1.27]	43	7.15	0.00001
весна / 15682	лето / 13337	26	59995	1.26 [1.18, 1.36]	72	6.46	0.00001
весна / 15682	осень / 14982	26	59995	1.04 [0.97, 1.10]	61	1.12	0.26
Геморрагический инсульт (мужчины)							
зима / 2928	лето / 2690	10	11408	1.29 [1.05, 1.58]	78	2.40	0.02
зима / 2928	весна / 2974	10	11408	1.07 [0.91, 1.26]	67	0.82	0.41
зима / 2928	осень / 2816	10	11408	1.19 [1.00, 1.41]	69	1.95	0.05
осень / 2816	лето / 2690	10	11408	1.06 [1.00, 1.13]	0	1.95	0.05
весна / 2974	лето / 2690	10	11408	1.16 [1.06, 1.28]	20	3.07	0.002
весна / 2974	осень / 2816	10	11408	1.08 [1.00, 1.17]	9	1.94	0.05
Геморрагический инсульт (женщины)							
зима / 4153	лето / 3601	10	15549	1.32 [1.12, 1.57]	65	3.23	0.001
зима / 4153	весна / 3899	10	15549	1.09 [1.03, 1.15]	0	3.28	0.001
зима / 4153	осень / 3896	10	15549	1.14 [0.95, 1.36]	69	1.45	0.15
осень / 3896	лето / 3601	10	15549	1.17 [1.01, 1.35]	49	2.15	0.03
весна / 3899	лето / 3601	10	15549	1.21 [1.05, 1.41]	53	2.55	0.01
весна / 3899	осень / 3896	10	15549	1.02 [0.92, 1.14]	26	0.43	0.67
Геморрагический инсульт (люди моложе 65 лет)							
зима / 258	лето / 248	4	1114	1.05 [0.86, 1.28]	0	0.51	0.61
зима / 258	весна / 295	4	1114	0.85 [0.64, 1.11]	33	1.20	0.23
зима / 258	осень / 313	4	1114	0.77 [0.64, 0.93]	0	2.67	0.008
осень / 313	лето / 248	4	1114	1.35 [1.08, 1.69]	15	2.31	0.009
весна / 295	лето / 248	4	1114	1.22 [0.94, 1.58]	28	1.51	0.13
весна / 295	осень / 313	4	1114	0.92 [0.76, 1.12]	5	0.81	0.42
Геморрагический инсульт (люди старше 65 лет)							
зима / 355	лето / 256	4	1241	1.54 [1.28, 1.85]	0	4.59	0.00001
зима / 355	весна / 298	4	1241	1.27 [1.06, 1.52]	0	2.59	0.01
зима / 355	осень / 332	4	1241	1.10 [0.92, 1.31]	0	1.02	0.31
осень / 332	лето / 256	4	1241	1.40 [1.17, 1.69]	0	3.57	0.0004
весна / 298	лето / 256	4	1241	1.21 [0.97, 1.51]	12	1.72	0.08
весна / 298	осень / 332	4	1241	0.87 [0.72, 1.04]	0	1.57	0.12

Табл. 32. Сезонная динамика ишемических инсультов

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общая выборка	Отношение шансов и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект	
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка					Z	P
Ишемический инсульт (общее)							
зима / 53112	лето / 54870	32	216840	0.98 [0.92, 1.05]	93	0.48	0.63
зима / 53112	весна / 55747	32	216840	1.01 [0.94, 1.07]	94	0.18	0.86
зима / 53112	осень / 53111	32	216840	1.05 [1.00, 1.09]	83	1.97	0.05
осень / 53111	лето / 54870	32	216840	0.93 [0.88, 0.99]	91	2.31	0.02
весна / 55747	лето / 54870	32	216840	0.98 [0.93, 1.04]	92	0.57	0.57
весна / 55747	осень / 54870	32	216840	1.05 [0.99, 1.12]	93	1.57	0.12
Ишемический инсульт (мужчины)							
зима / 11747	лето / 11485	13	46575	1.06 [0.98, 1.15]	78	1.37	0.17
зима / 11747	весна / 11505	13	46575	1.01 [0.95, 1.07]	59	0.23	0.82
зима / 11747	осень / 11838	13	46575	1.06 [0.98, 1.14]	74	1.49	0.14
осень / 11838	лето / 11485	13	46575	0.99 [0.91, 1.09]	82	0.14	0.89
весна / 11505	лето / 11485	13	46575	1.08 [0.96, 1.20]	89	1.31	0.19
весна / 11505	осень / 11838	13	46575	1.08 [0.98, 1.20]	87	1.55	0.12
Ишемический инсульт (женщины)							
зима / 11588	лето / 10921	13	44665	1.11 [1.04, 1.18]	52	3.36	0.0008
зима / 11588	весна / 10923	13	44665	1.14 [1.04, 1.25]	79	2.91	0.004
зима / 11588	осень / 11233	13	44665	1.13 [1.04, 1.23]	76	2.88	0.004
осень / 11233	лето / 10921	13	44665	0.98 [0.91, 1.07]	74	0.40	0.69
весна / 10923	лето / 10921	13	44665	0.97 [0.88, 1.07]	82	0.62	0.54
весна / 10923	осень / 11233	13	44665	0.99 [0.91, 1.08]	76	0.24	0.81
Ишемический инсульт (люди моложе 65 лет)							
зима / 1328	лето / 1187	4	5116	1.09 [0.89, 1.33]	66	0.81	0.42
зима / 1328	весна / 1350	4	5116	0.97 [0.88, 1.07]	8	0.52	0.60
зима / 1328	осень / 1251	4	5116	1.08 [0.99, 1.18]	0	1.75	0.08
осень / 1251	лето / 1187	4	5116	1.05 [0.90, 1.22]	46	0.57	0.57
весна / 1350	лето / 1187	4	5116	1.16 [0.91, 1.48]	76	1.23	0.22
весна / 1350	осень / 1251	4	5116	1.11 [1.01, 1.21]	0	2.24	0.02
Ишемический инсульт (люди старше 65 лет)							
зима / 2603	лето / 2313	4	9957	1.33 [1.05, 1.68]	87	2.34	0.02
зима / 2603	весна / 2512	4	9957	1.12 [0.97, 1.29]	65	1.51	0.13
зима / 2603	осень / 2529	4	9957	1.31 [1.00, 1.70]	90	1.96	0.05
осень / 2529	лето / 2313	4	9957	1.05 [0.85, 1.29]	81	0.46	0.65
весна / 2512	лето / 2313	4	9957	1.14 [0.99, 1.31]	63	1.76	0.08
весна / 2512	осень / 2529	4	9957	1.05 [0.91, 1.21]	63	0.68	0.49

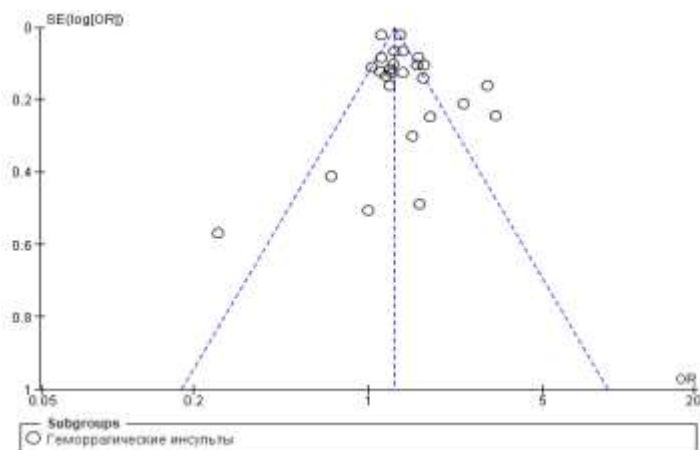
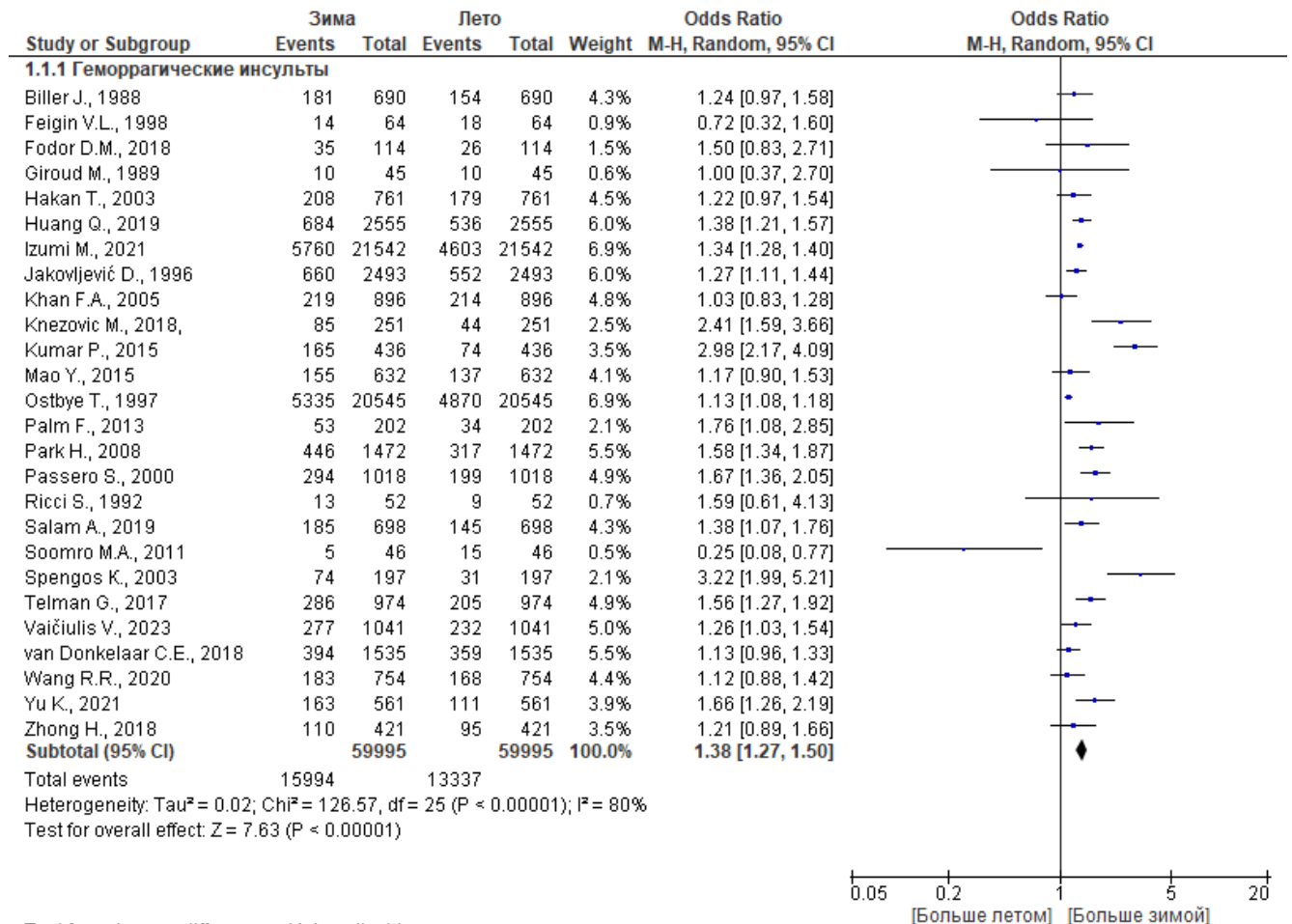
Было исследовано 4114929 случаев ИМ в 31 регионе с климатом от умеренного до тропического. Метаанализ сезонной динамики ИМ показал, что ИМ чаще случаются зимой и весной, чем летом и осенью (табл. 27, рис. 105). ОШ ИМ было выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым (табл. 33). Во все сезоны ИМ чаще случались у мужчин, чем у женщин (67% против 33%); а также чаще у людей старше 65 лет, чем у людей молодого и среднего возраста (табл. 33). Старый возраст незначительно усиливал вероятность ИМ при понижении температуры воздуха (табл. 33, рис. 106).

По результатам нашего метаанализа выраженность сезонной динамики вероятности ИМ зависела от климата региона. В северных регионах, а также в климате с небольшой амплитудой циркуляционных колебаний температуры воздуха, атмосферного давления и pO_2 , в регионах, где влажность воздуха больше зимой по сравнению с летом, увеличение ОШ ИМ зимой по сравнению с летом было значимо. В регионах с противоположными климатическими тенденциями – незначимо (рис. 112-115). Корреляционный анализ не выявил значимых ассоциаций риска ИМ с метеофакторами. В метаанализ зависимости ИМ от климата региона не были включены исследования (Douglas et al. 1995; Hong and Kang 2014; Keller et al. 2019; Mahajan et al. 2019; Nagarajan et al. 2017; Spencer et al. 1998), поскольку в них представлена статистика по всей стране, а не по конкретному региону.

Результаты метаанализа демонстрируют эффект низких температур на риск ССС, который особенно был выражен у более пожилых пациентов. Кроме того, выявлено существенное влияние низкого атмосферного давления и pO_2 на риск ССС, вызванных ишемией кровеносных сосудов. Ограничением метаанализа, могут быть такие факторы, как разная продолжительность периода наблюдений в публикациях, разный объем выборки при сравнении субгрупп. Также мы не исследовали подтипы внутри ГИ, ИИ и ИМ. Следует отметить, что сезонные острые респираторные вирусные инфекции могут оказать влияние на сезонную динамику риска ССС (Long et al. 2020; Luo et al. 2022; Moschos et al. 2004; Warren-Gash et al. 2011). Однако исследования сезонного риска ССС во время пандемии COVID-19 (2020–2022 г.г.) не были включены в наш метаанализ.

Табл. 33. Сезонная динамика инфарктов миокарда

Сравниваемые сезоны		Кол-во иссле- дований	Общая выборка	Отношение шансов и доверительный интервал	I² %	Тест на общий эффект	
1 сезон / выборка	2 сезон / выборка					Z	P
Инфаркт миокарда (общее)							
зима / 1059750	лето / 974004	31	4114929	1.15 [1.07, 1.22]	99	4.11	0.0001
зима / 1058001	весна / 1052207	30	4108176	1.03 [0.98, 1.09]	99	1.13	0.26
зима / 1058001	осень / 1028511	30	4108176	1.06 [1.03, 1.10]	97	3.45	0.0006
осень / 1028511	лето / 972457	30	4108176	1.07 [1.02, 1.12]	99	2.99	0.003
весна / 1052207	лето / 972457	30	4108176	1.12 [1.08, 1.16]	97	6.18	0.00001
весна / 1052207	осень / 1028511	30	4108176	1.04 [1.00, 1.08]	97	2.12	0.03
Инфаркт миокарда (мужчины)							
зима / 637633	лето / 593365	11	2494433	1.17 [1.06, 1.29]	100	3.12	0.002
зима / 637633	весна / 639890	11	2494433	1.06 [0.99, 1.13]	99	1.71	0.09
зима / 637633	осень / 623545	11	2494433	1.03 [1.00, 1.07]	96	1.82	0.07
осень / 623545	лето / 593365	11	2494433	1.11 [1.03, 1.20]	99	2.74	0.006
весна / 639890	лето / 593365	11	2494433	1.09 [1.04, 1.15]	98	3.37	0.0008
весна / 639890	осень / 623545	11	2494433	0.98 [0.93, 1.03]	98	0.68	0.50
Инфаркт миокарда (женщины)							
зима / 388762	лето / 353752	11	1502713	1.23 [1.12, 1.35]	99	4.26	0.0001
зима / 388762	весна / 382991	11	1502713	1.08 [1.01, 1.16]	98	2.24	0.03
зима / 388762	осень / 377208	11	1502713	1.03 [0.98, 1.08]	96	1.22	0.22
осень / 377208	лето / 353752	11	1502713	1.18 [1.10, 1.27]	98	4.60	0.00001
весна / 382991	лето / 353752	11	1502713	1.11 [1.05, 1.17]	97	3.98	0.0001
весна / 382991	осень / 377208	11	1502713	0.95 [0.90, 1.01]	97	1.68	0.09
Инфаркт миокарда (люди моложе 65 лет)							
зима / 397567	лето / 375912	9	1564762	1.23 [1.08, 1.40]	99	3.18	0.001
зима / 397567	весна / 402886	9	1564762	1.03 [0.95, 1.13]	99	0.72	0.47
зима / 397567	осень / 388397	9	1564762	1.04 [0.99, 1.10]	95	1.67	0.09
осень / 388397	лето / 375912	9	1564762	1.15 [1.03, 1.27]	99	2.59	0.009
весна / 402886	лето / 375912	9	1564762	1.15 [1.08, 1.22]	97	4.41	0.0001
весна / 402886	осень / 388397	9	1564762	1.02 [0.95, 1.10]	98	0.48	0.63
Инфаркт миокарда (люди старше 65 лет)							
зима / 514680	лето / 457689	9	1974955	1.35 [1.20, 1.52]	99	4.86	0.00001
зима / 514680	весна / 506235	9	1974955	1.15 [1.04, 1.27]	99	2.67	0.008
зима / 514680	осень / 496351	9	1974955	1.09 [1.04, 1.13]	93	3.85	0.0001
осень / 496351	лето / 457689	9	1974955	1.20 [1.09, 1.33]	99	3.58	0.0003
весна / 506235	лето / 457689	9	1974955	1.17 [1.12, 1.22]	93	7.15	0.00001
весна / 506235	осень / 496351	9	1974955	0.98 [0.91, 1.05]	98	0.60	0.55



Тест Эггера $P = 0.07$

Тест Бетта $P = 0.71$

Рис. 103 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) геморрагических инсультов.

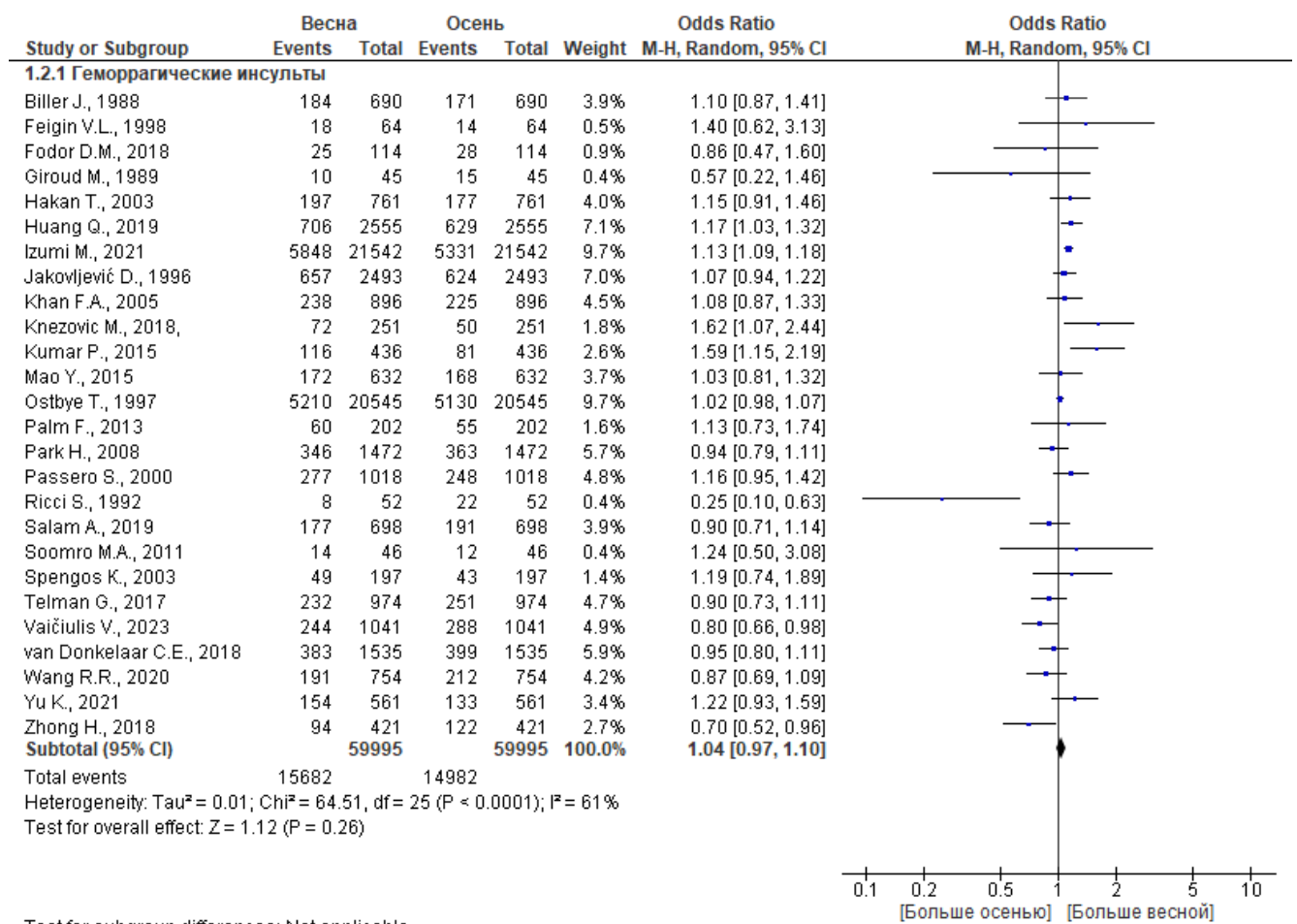


Рис. 103 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) геморрагических инсультов.

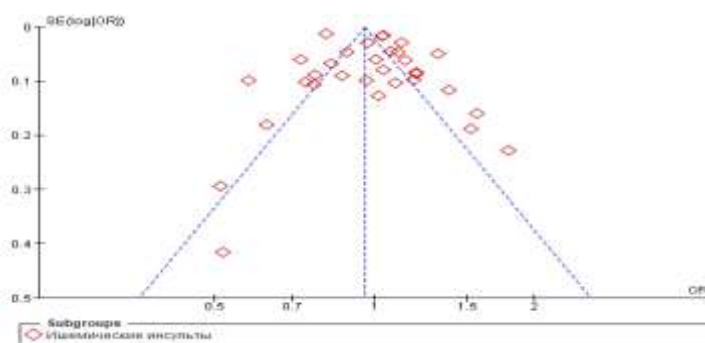
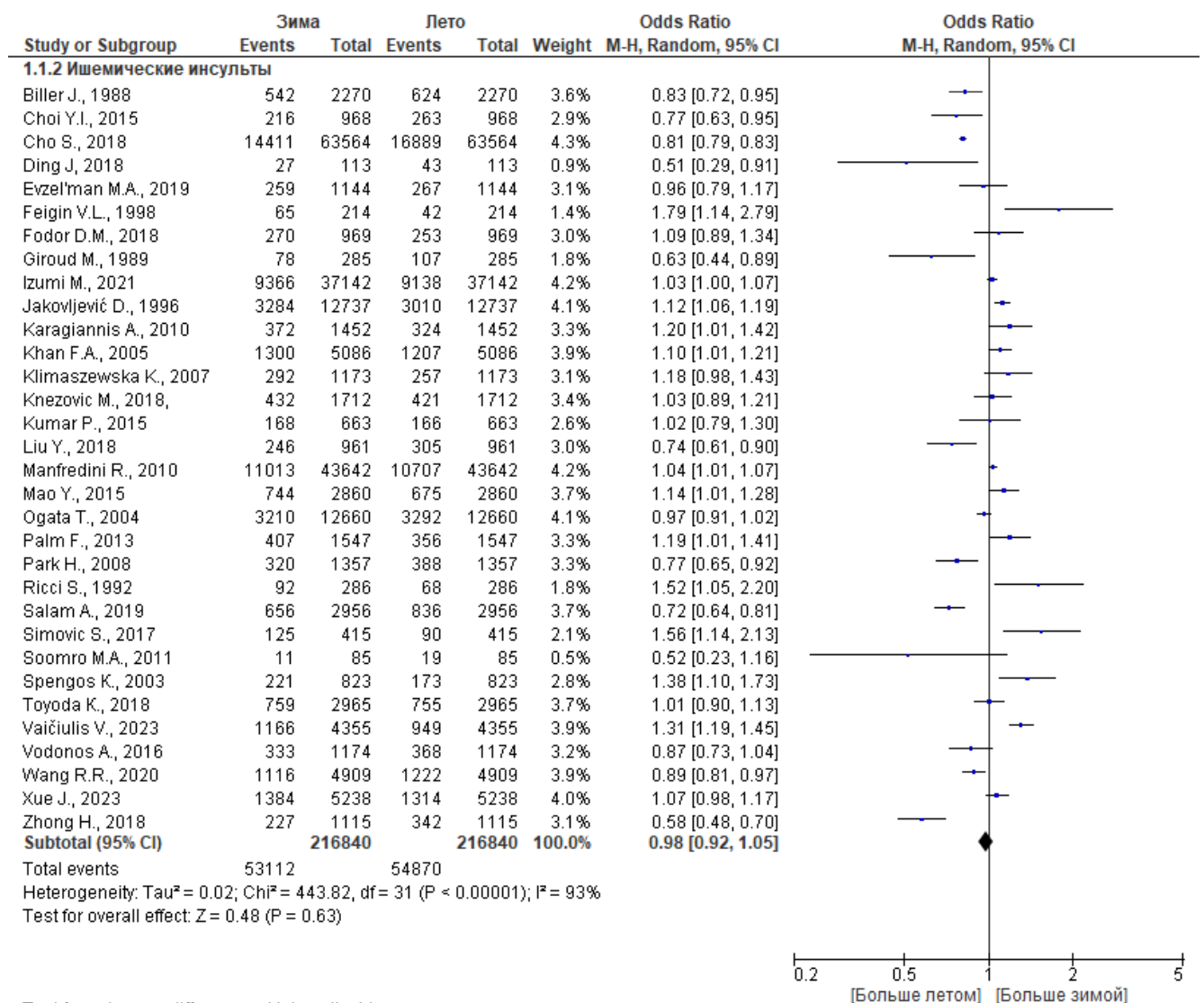
Тест Эггера $P = 0.38$ Тест Бетта $P = 0.38$

Рис. 104 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) ишемических инсультов.

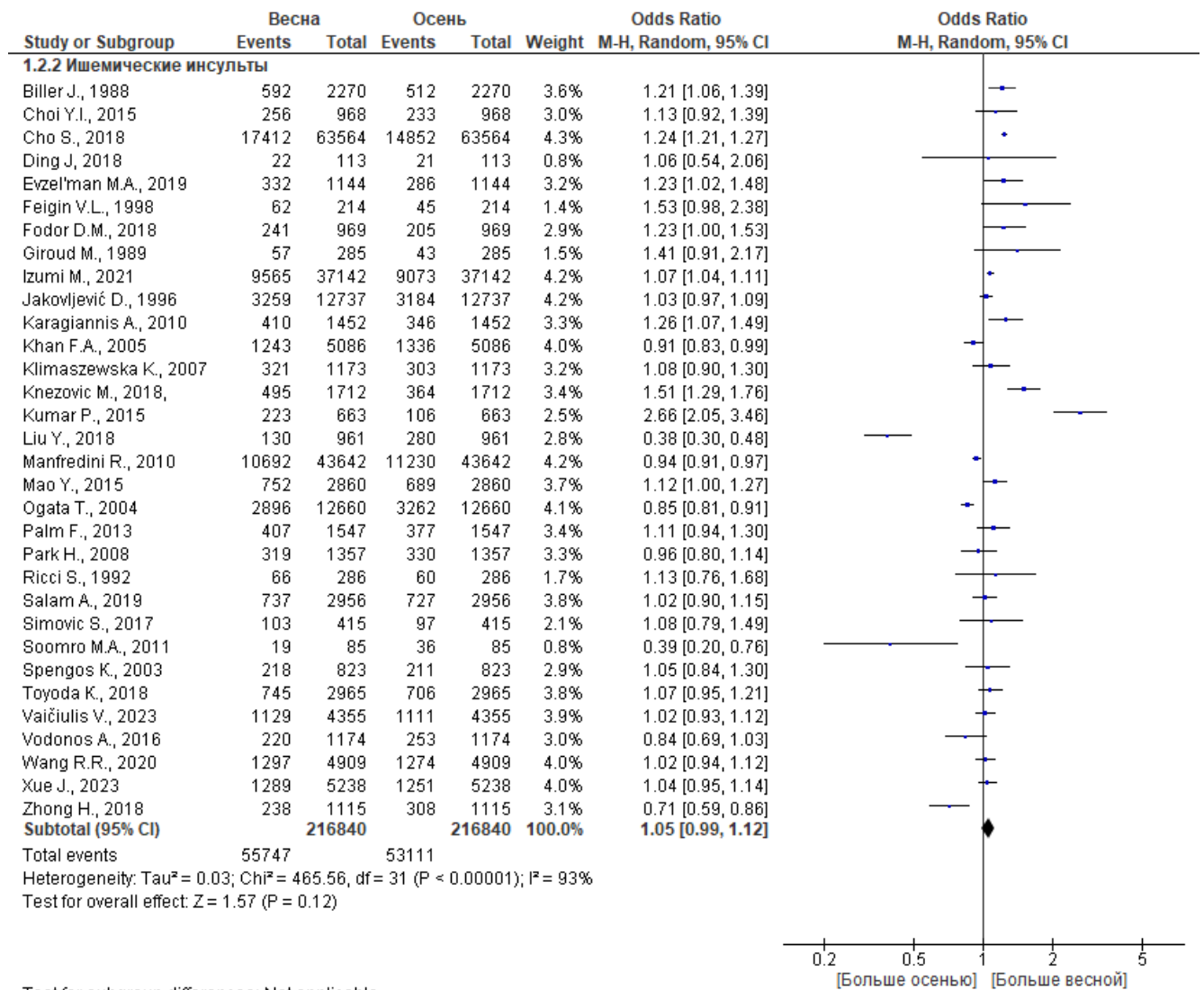
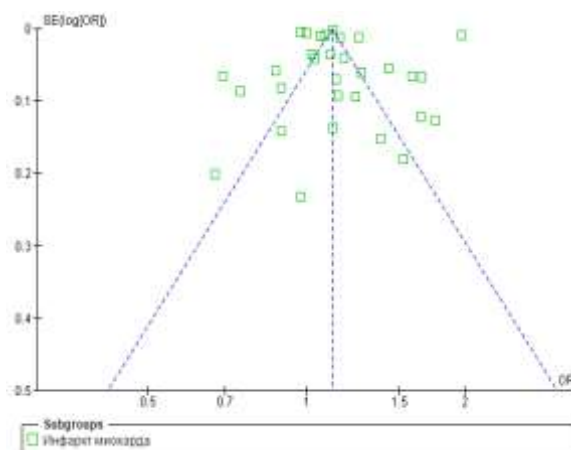
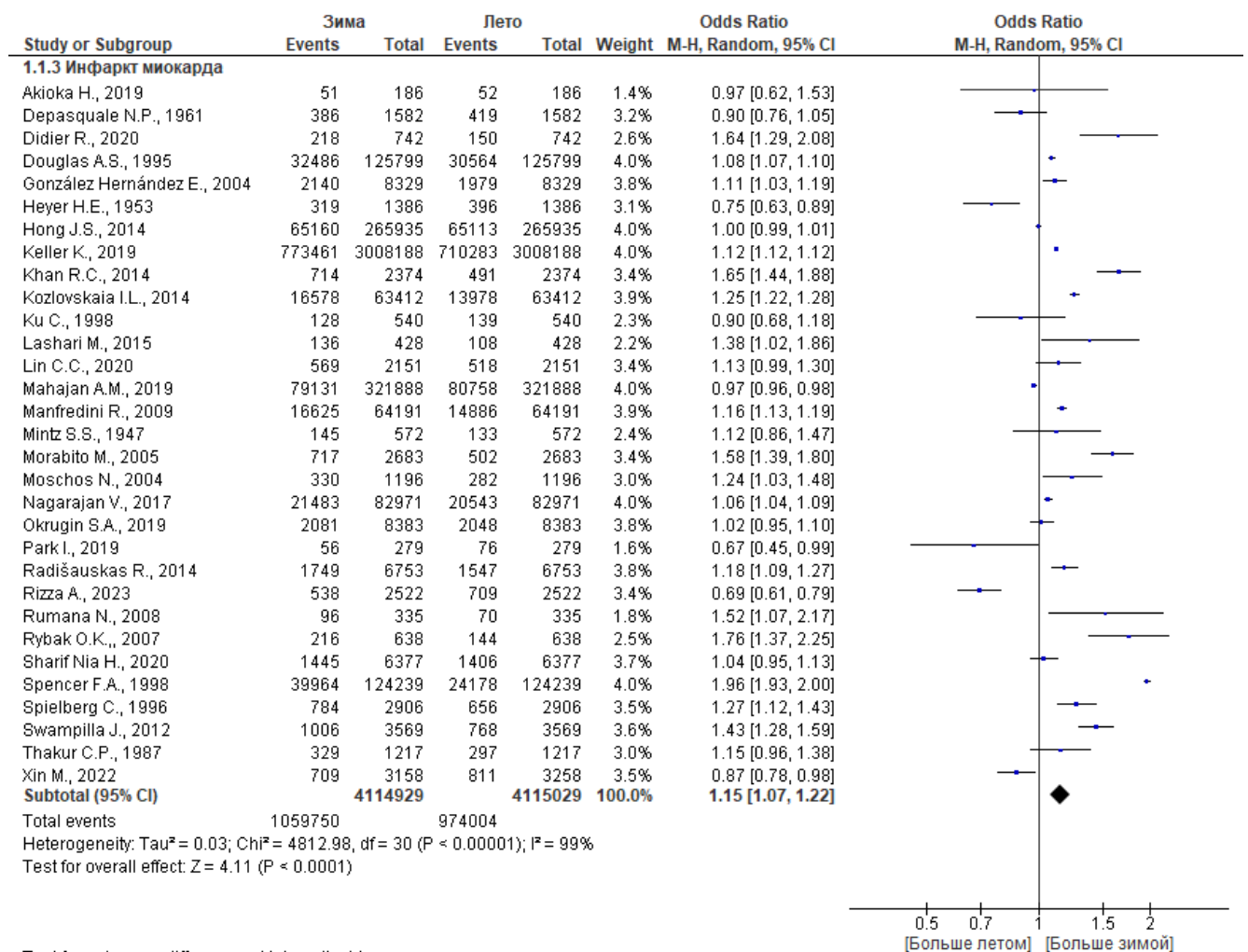


Рис. 104 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) ишемических инсультов.



Тест Эггера P = 0.63

Тест Бетта P = 0.71

Рис. 105 (а). Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) инфаркта миокарда.

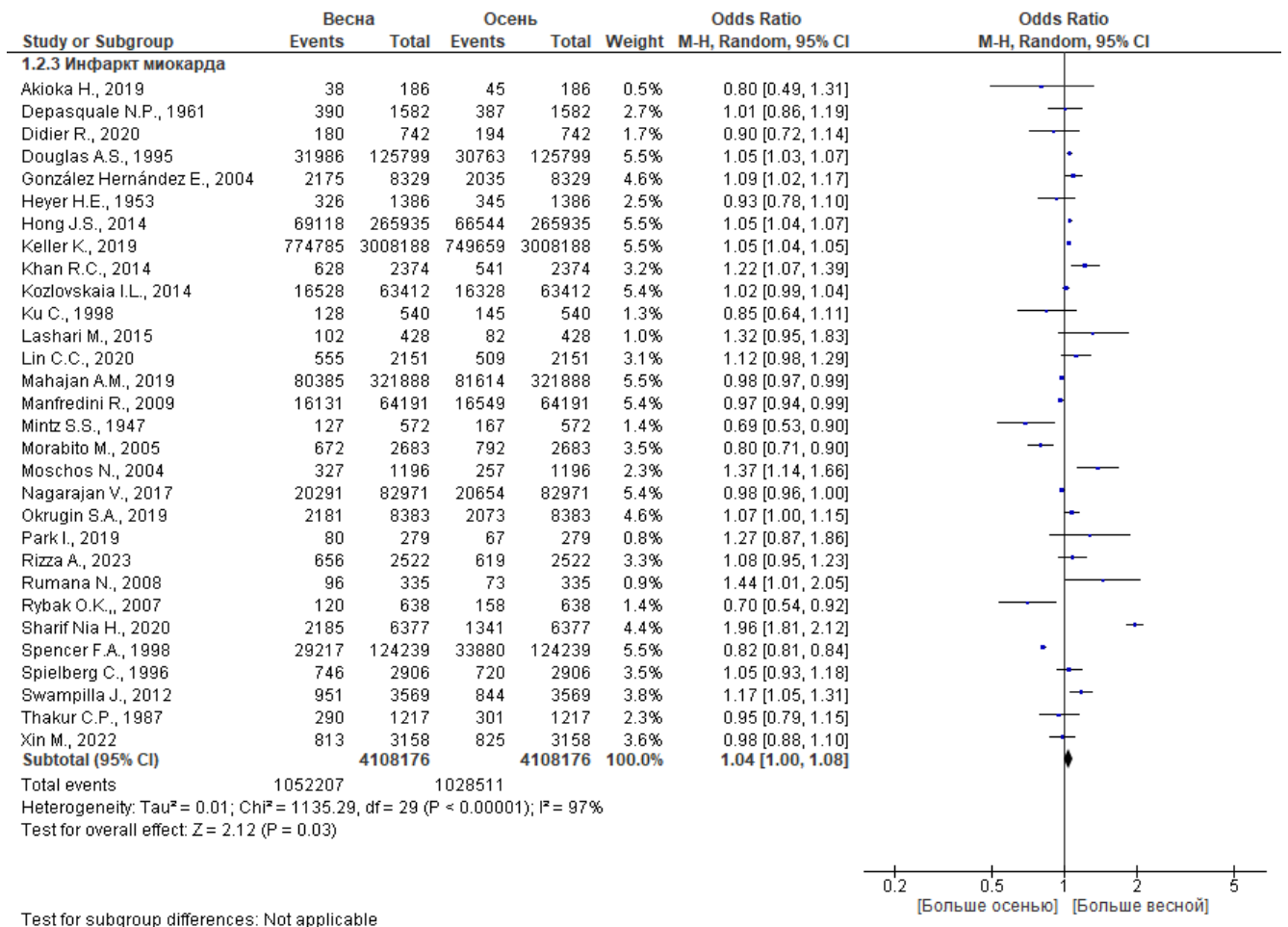


Рис. 105 (б). Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) инфаркта миокарда.

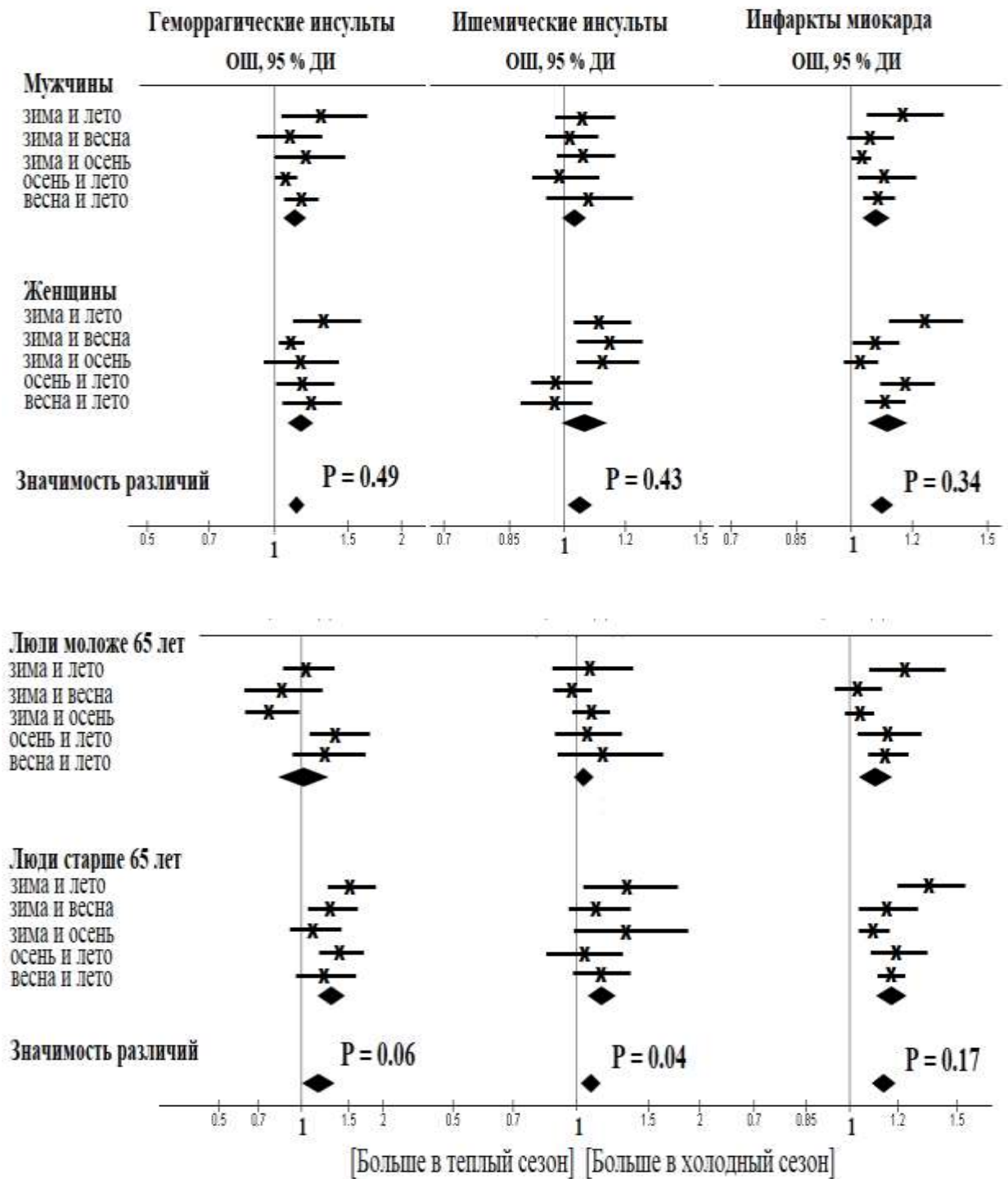


Рис. 106. Ассоциация риска ССС с понижением температуры воздуха в зависимости от пола и возраста.

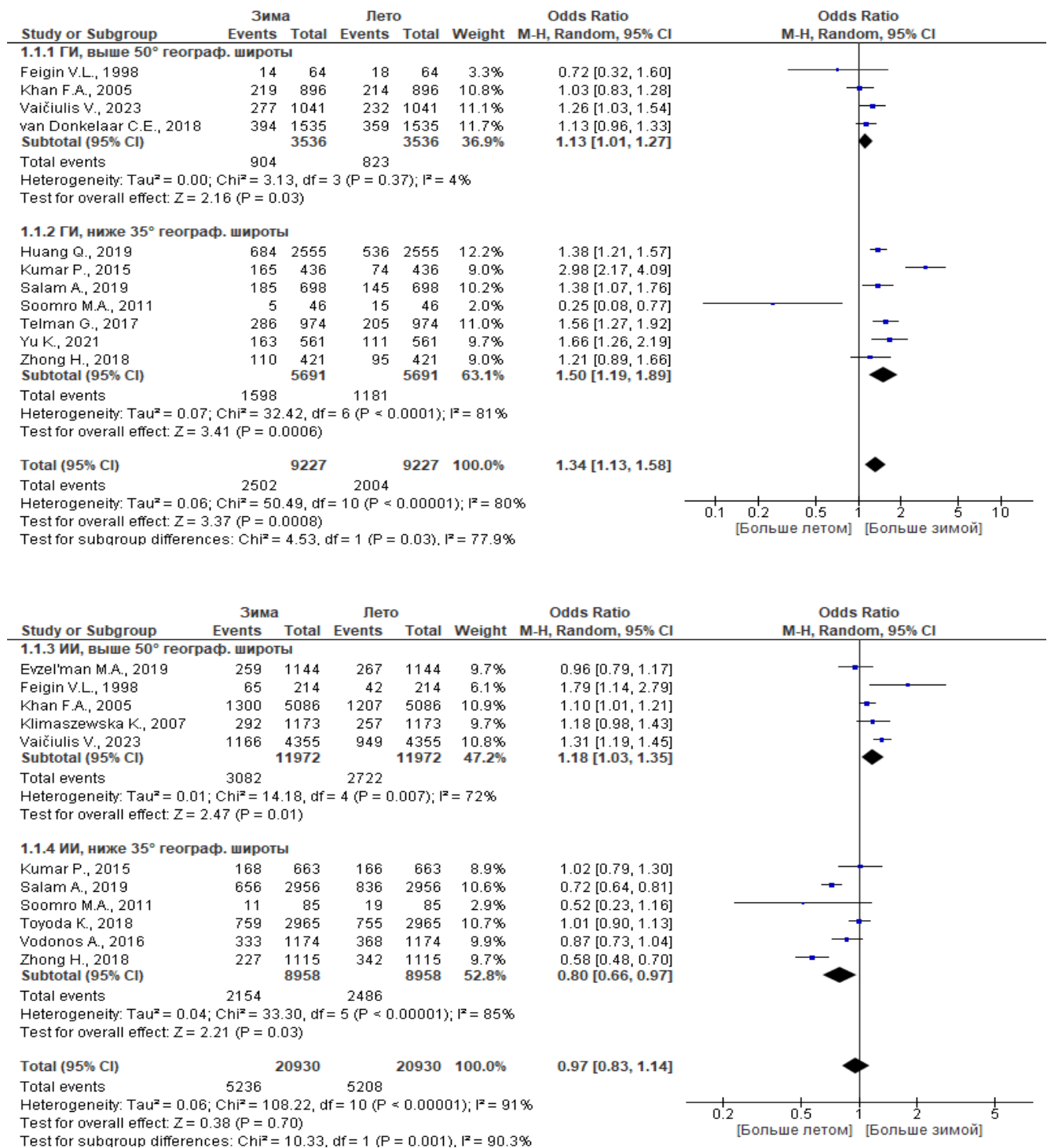


Рис. 107. Ассоциация сезонной динамики инсультов с географической широтой.

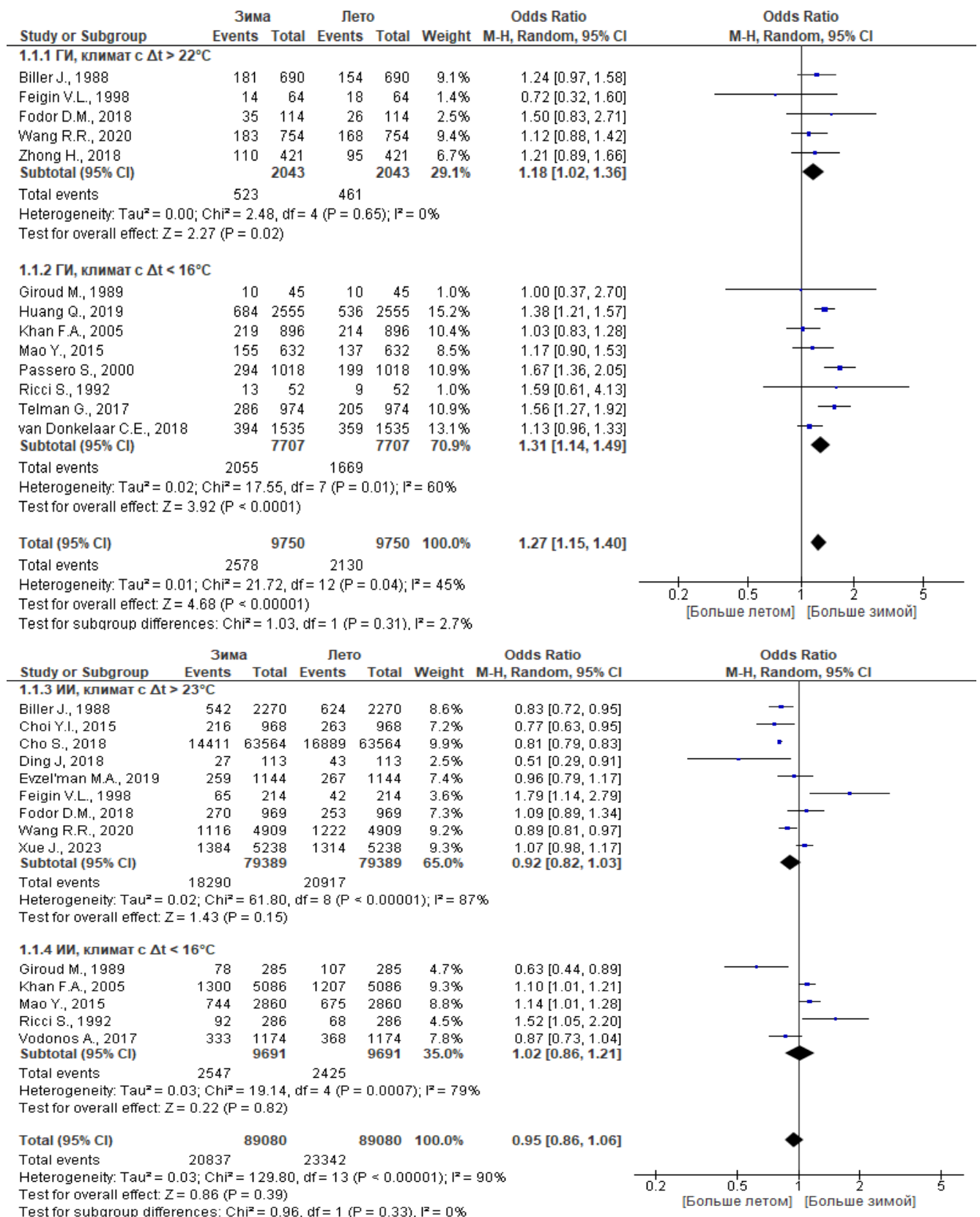


Рис. 108. Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха.

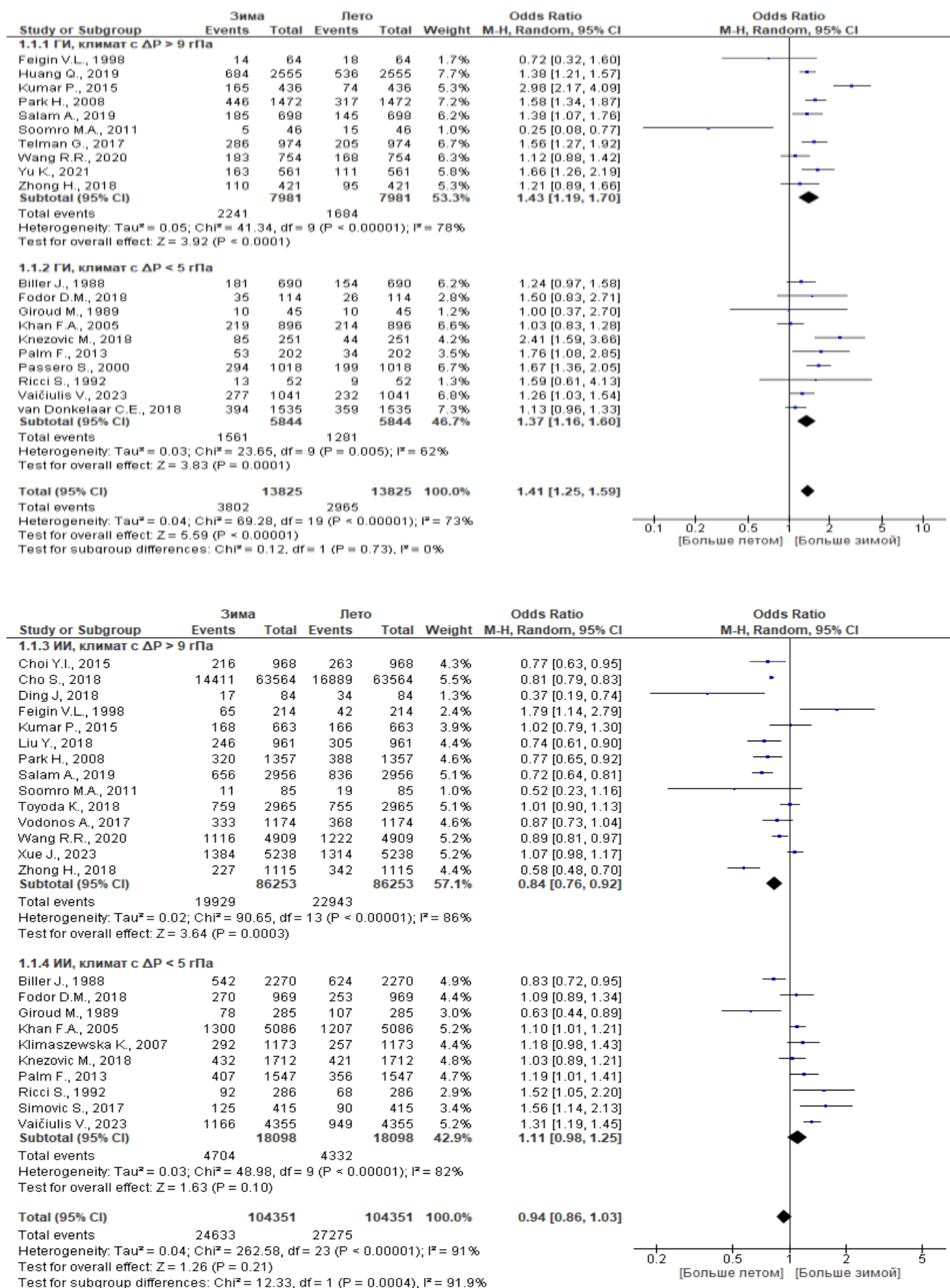


Рис. 109. Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний атмосферного давления.

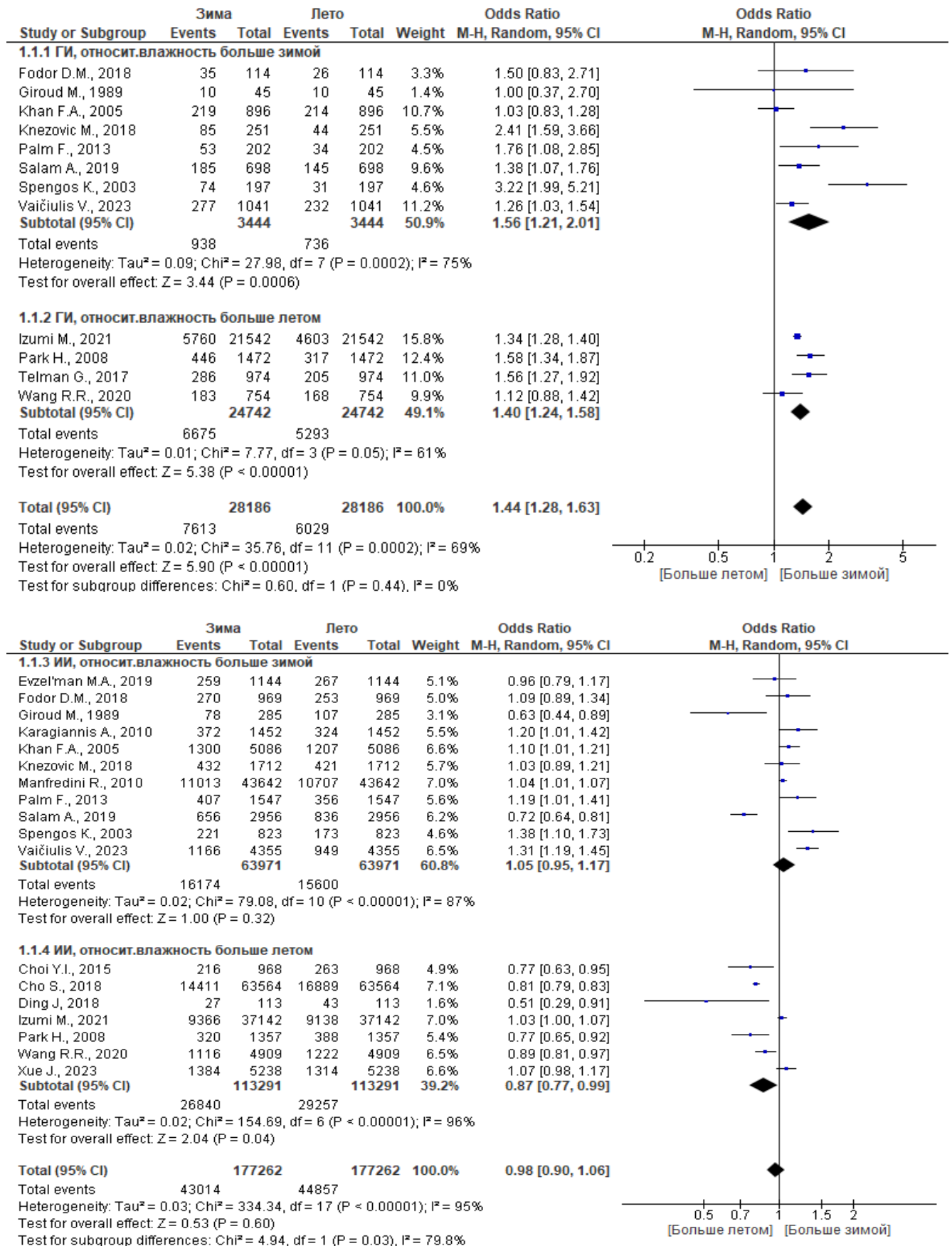


Рис. 110. Ассоциация сезонной динамики инсультов с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

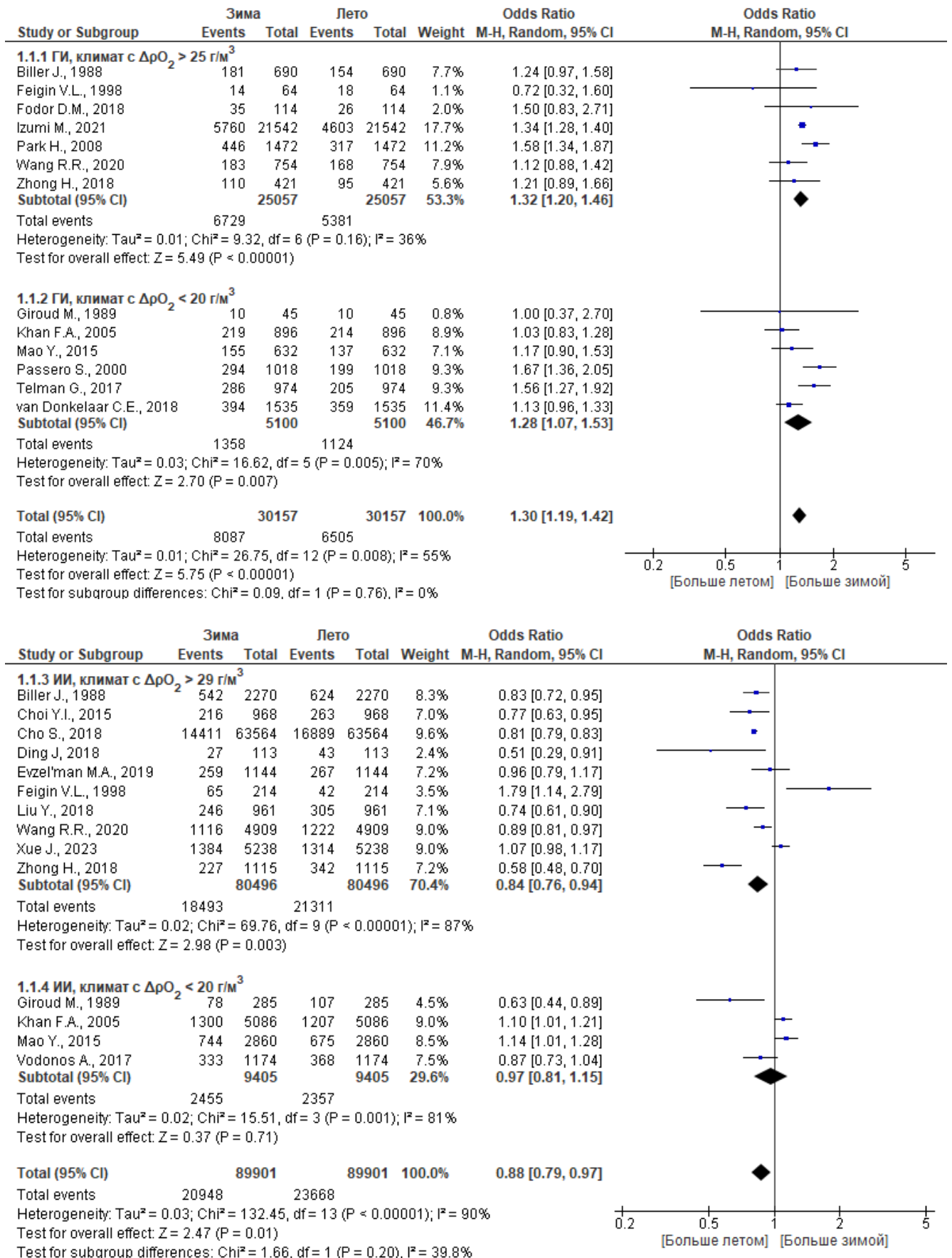


Рис. 111. Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний парциальной плотности кислорода в воздухе.

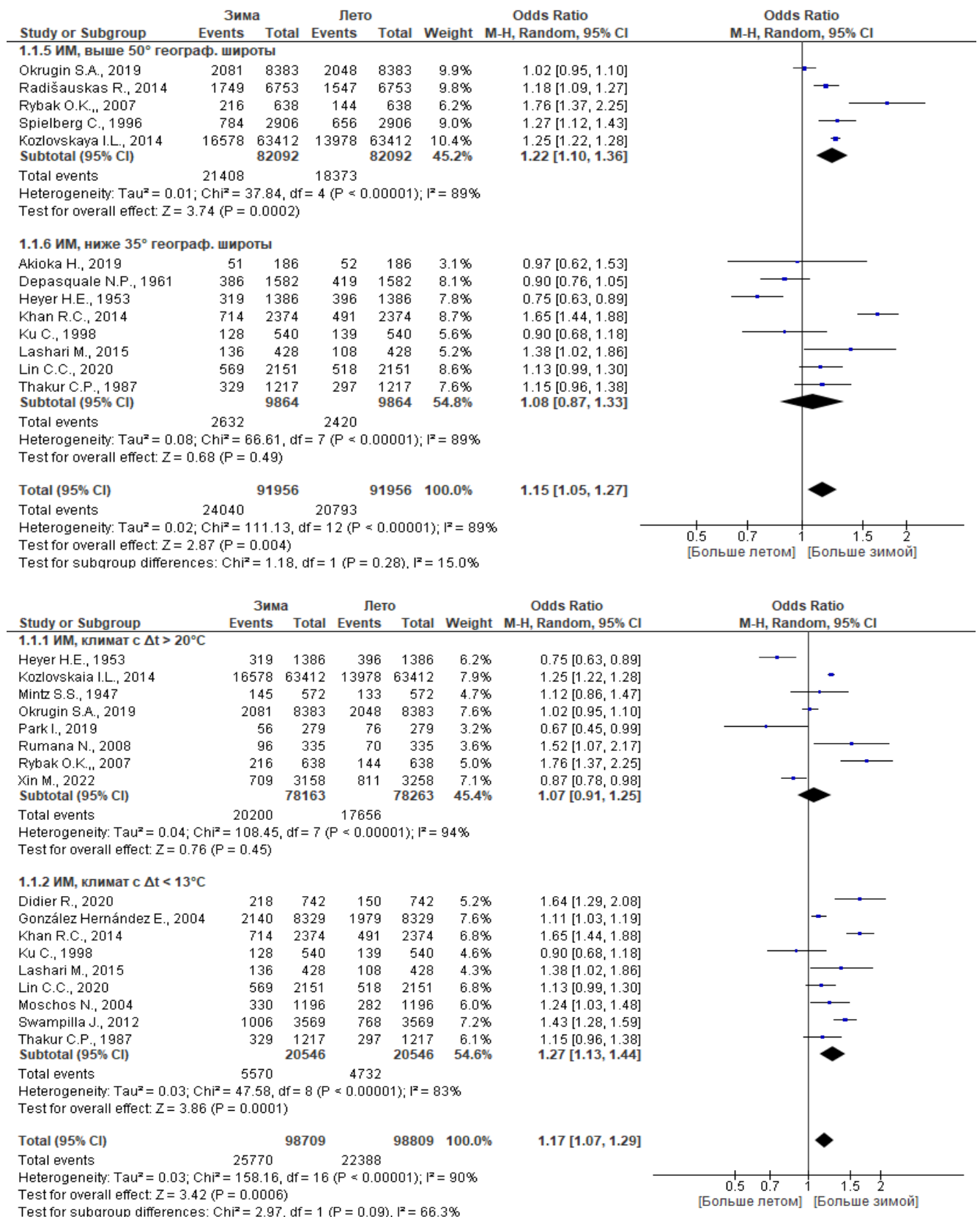


Рис. 112. Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с географической широтой и амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха.

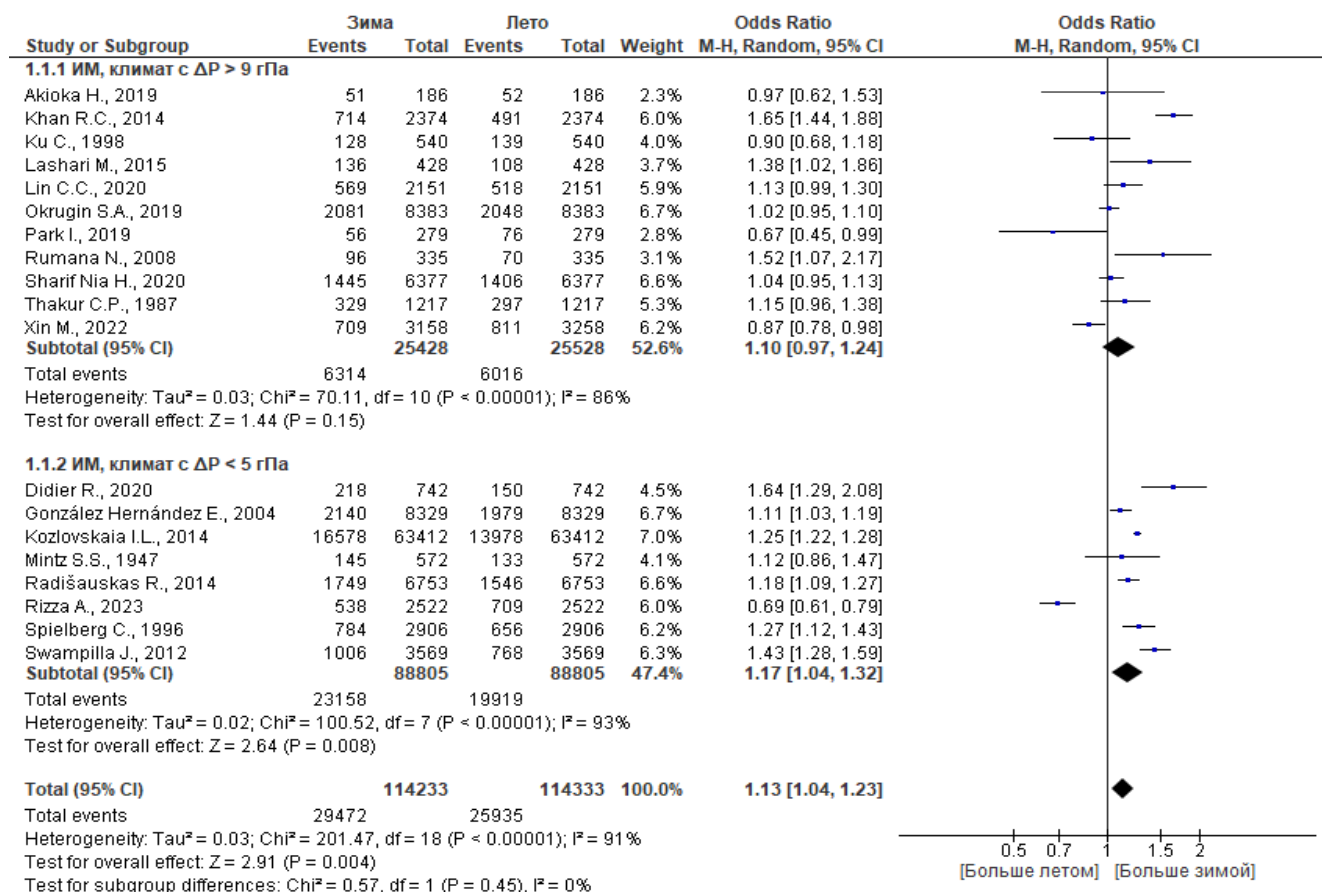


Рис. 113. Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с амплитудой цирканнуальных колебаний атмосферного давления.

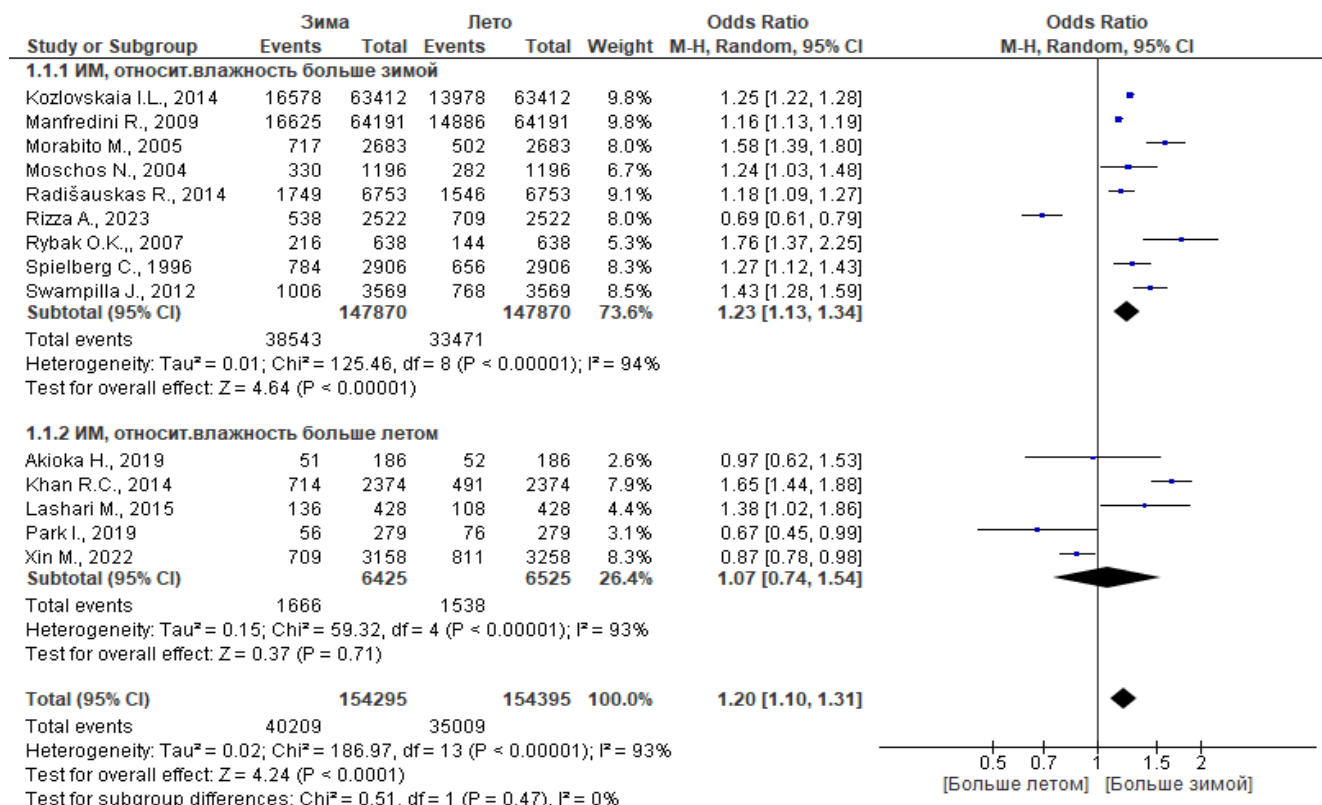


Рис. 114. Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха.

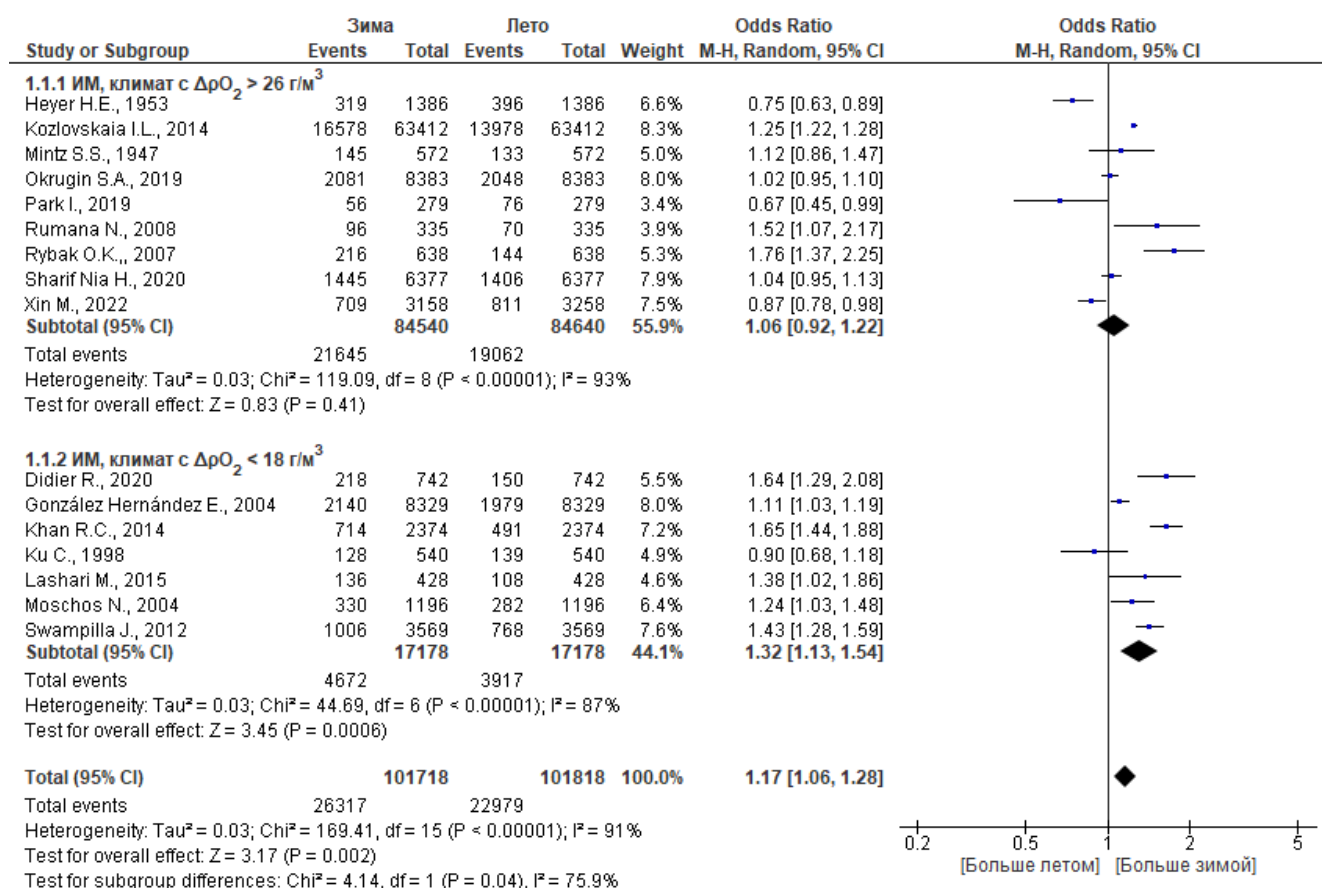


Рис. 115. Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с амплитудой цирканнуальных колебаний парциальной плотности кислорода в воздухе.

Результаты исследований опубликованы:

1. Kuzmenko N.V. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis / N.V. Kuzmenko, M.M. Galagudza // *Int J Stroke*. – 2022. – V. 17. – № 2. – P. 226-235.
2. Kuzmenko N.V. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // *Egypt Heart J*. – 2022. – V. 74. – № 1: 84.
3. Кузьменко Н.В. Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин, М.М. Галагудза // *Анализ риска здоровью*. – 2023(a). – № 1. – С. 124–136.

3.7. Результаты исследования ассоциации риска сердечно-сосудистых событий с частотой геомагнитных возмущений в зависимости от географической широты

Для исследования зависимости риска ССС от частоты геомагнитных возмущений было рассчитано количество дней за год, в которые геомагнитное поле было возмущено, а также количество ССС за год в странах Северной, Центральной и Южной Европы.

Анализ планетарной геомагнитной активности за период с 1998 по 2009 г.г. показал, что максимальная геомагнитная активность наблюдалась в 2003 г – 136 дней с A_p - 20-49 нТл, 8 дней с A_p - 49-99 нТл и 4 дня с $A_p \geq 100$ нТл, а минимальная в 2009 г – 1 день с A_p - 24 нТл. Также низкая солнечная активность была в 2008 г – 13 дней A_p - 20-49 нТл (табл. 34). Сравнительный анализ локальной геомагнитной активности для средних и высоких широт показал, что в высоких широтах геомагнитная активность значительно больше, чем в средних. Так, по нашим расчетам, в среднем за год в высоких широтах был 91 день с $A \geq 20$ нТл и 13 дней с $A \geq 50$ нТл. Для сравнения, в средних широтах – 24 дня с $A \geq 20$ нТл и 1 день с $A \geq 50$ нТл. В 2003 г в высоких широтах было 168 дней с A -20-49 нТл, 47 дней с A -49-99 нТл и 7 дней с $A \geq 100$ нТл, $A_{ср}$ был 24 [12; 41] нТл; в средних широтах - 66 дней с A -20-49 нТл, 3 дня с A -49-99 нТл и 2 дня с $A \geq 100$ нТл, $A_{ср}$ был 12 [8; 18] нТл. В 2003 г максимальные геомагнитные возмущения достигали 200 нТл. В 2009 г в высоких широтах было 12 дней с A -20-49 нТл, $A_{ср}$ был 4 [2; 5] нТл; а в средних широтах за весь год A -индекс не достигал 20 нТл, $A_{ср}$ был 2 [1; 4] нТл.

Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний от солнечной активности в странах Северной Европы (Исландия, Норвегия, Финляндия, Швеция, Эстония) выявил прямые корреляции между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и количеством госпитализаций по поводу ИБС и ЦВП (рис. 116-118). Сравнение количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной геомагнитной активностью показало существенное снижение количества госпитализаций по ИБС в 2009 г. ($P < 0.05$), и уменьшение количества госпитализаций по ИБС в 2008 г. ($P = 0.068$), по сравнению с 2003г. При этом не было достоверного уменьшения количества госпитализаций по ЦВП в годы с минимальным количеством геомагнитных возмущений (табл. 35).

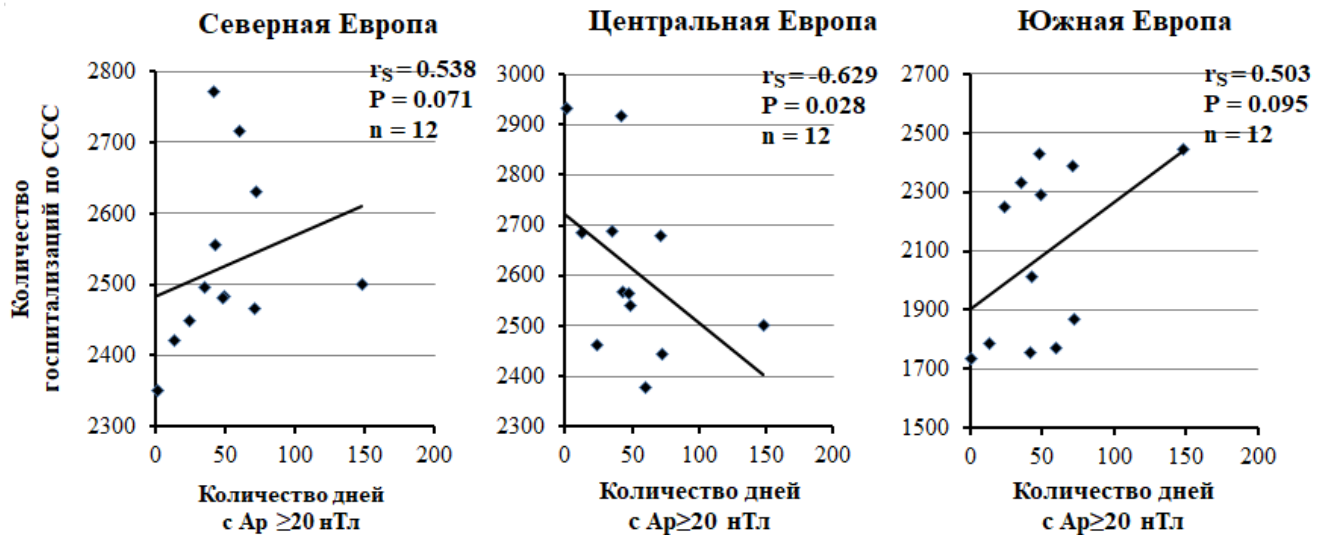


Рис. 116. Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу всей сердечно-сосудистой патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы.

Ar – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. r_s – коэффициент корреляции Спирмена. P – значимость корреляции. n – объем выборки.

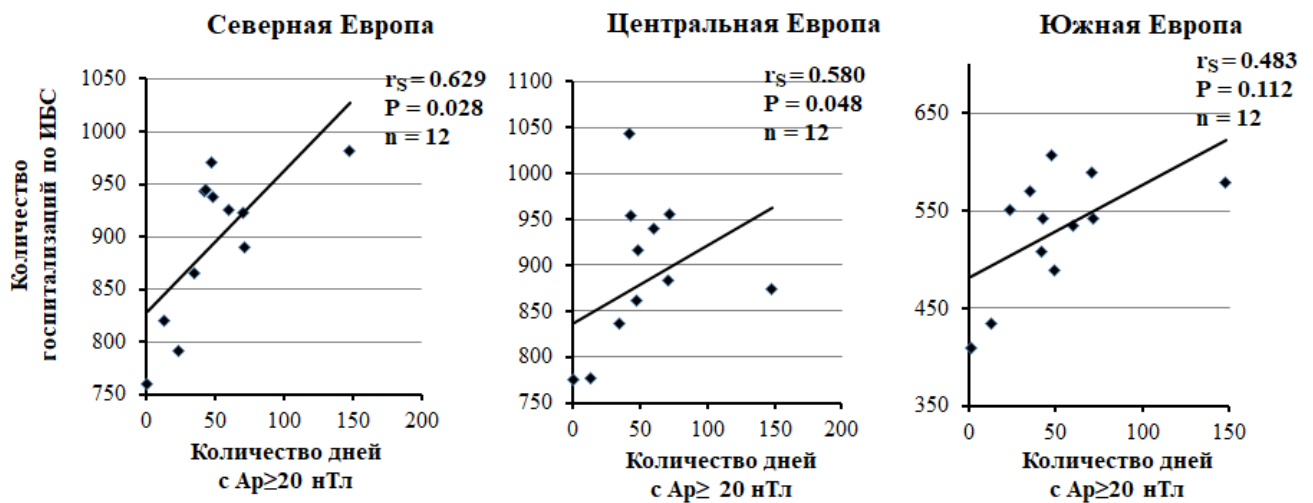


Рис. 117. Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца в странах Северной, Центральной и Южной Европы.

Ar – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. r_s – коэффициент корреляции Спирмена. P – значимость корреляции. n – объем выборки.

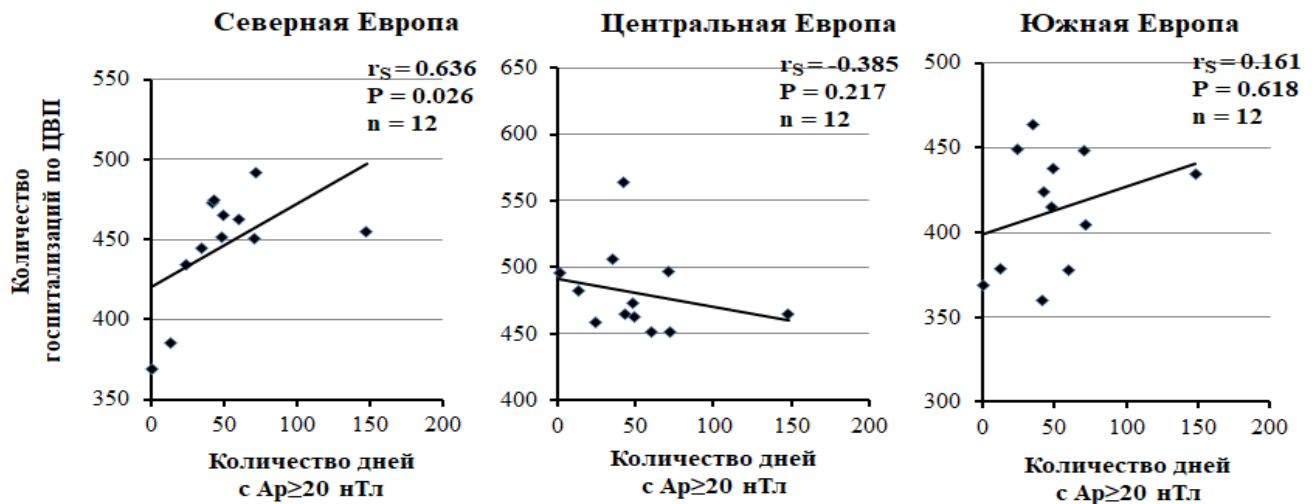


Рис. 118. Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу цереброваскулярной патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы.

Ap – суточный планетарный индекс геомагнитной активности. *rs* – коэффициент корреляции Спирмена. *P* – значимость корреляции. *n* – объем выборки.

Табл. 35. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Северной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ССС	ИБС	ЦВП
1998	2772 [2395, 3155]	943 [910, 1074]	472 [425, 527]
1999	2717 [2395, 3277]	925 [895, 1127]	463 [335, 543]
2000	2630 [2349, 3176]	890 [876, 1095]	492 [320, 506]
2001	2556 [2366, 3188]	944 [895, 1075]	474 [321, 490]
2002	2483 [2388, 3126]	938 [859, 1019]	465 [328, 527]
2003	2500 [2444, 3267]	981 [831, 1025]	455 [353, 562]
2004	2480 [2409, 3354]	971 [794, 1037]	452 [345, 602]
2005	2467 [2398, 3121]	923 [762, 952]	451 [342, 561]
2006	2495 [2388, 3033]	865 [743, 981]	445 [345, 564]
2007	2449 [2413, 2913]	791 [740, 972]	435 [331, 550]
2008	2421 [2184, 2715]	820 [659, 964]	385 [296, 506]
2009	2351 [2111, 2611]	760 [597, 900] *	369 [276, 501]

* $P < 0.05$ – значимость различий по сравнению с 2003 г. СССР – сердечно-сосудистые события, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВП – цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).

Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний от солнечной активности в странах Центральной Европы (Бельгия, Германия, Нидерланды, Словакия, Чехия) выявил обратную корреляцию между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и количеством госпитализаций по поводу ССС, а также прямую корреляцию между геомагнитной активностью и количеством госпитализаций по поводу ИБС (рис. 116-118). При этом сравнение количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной геомагнитной активностью не выявили достоверных различий (табл. 36). Значимой взаимосвязи между геомагнитной активностью и ЦВП в странах Центральной Европы не было (рис. 118).

Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний от солнечной активности в странах Южной Европы (Болгария, Греция, Италия, Испания, Португалия) не выявил значимых корреляций между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и количеством госпитализаций по поводу ССС, ИБС и ЦВП (табл. 37, рис. 116-118).

В среднем в странах Южной Европы ССС, особенно связанные с ИБС, случались существенно реже, чем в странах Северной и Центральной Европы ($P < 0.01$). В странах Южной Европы количество госпитализаций за год было (в расчете на 100000 человек): по поводу ССС 2131 [1784, 2345], по поводу ИБС 542 [503, 572], по поводу ЦВП 420 [379, 441]. В странах Северной Европы количество госпитализаций было: по поводу ССС 2489 [2463, 2575], по поводу ИБС 924 [854, 943], по поводу ЦВП 454 [443, 467]. В странах Центральной Европы количество госпитализаций было: по поводу ССС 2567 [2492, 2685], по поводу ИБС 879 [821, 944], по поводу ЦВП 469 [462, 496].

Результаты нашего исследования свидетельствует о том, что в высоких широтах геомагнитные возмущения могут увеличить риск ССС, однако с уменьшением географической широты влияние геомагнитных возмущений на риск ССС снижается. Максимальный эффект геомагнитные возмущения оказывают на риск ИБС. Ограничением данного статистического анализа, влияющим на итоговый результат, является то, что в базе European health for all database (<http://data.euro.who.int/hfadb/>) была представлена статистика по общей ЦВП, а не отдельно для ГИ и ИИ. Известно, что ГИ и ИИ имеют различный этиопатогенез, вследствие чего геомагнитные возмущения могли по-разному влиять на риск ГИ и ИИ. Однако ГИ - событие более редкое по сравнению с ИИ. ГИ составляют в среднем 19% от общего числа инсультов.

Табл. 36. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Центральной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ССС	ИБС	ЦВП
1998	2916 [2351, 3299]	1043 [737, 1146]	564 [376, 565]
1999	2376 [2336, 3273]	940 [723, 1035]	452 [395, 580]
2000	2443 [2356, 3261]	955 [736, 1041]	452 [390, 462]
2001	2569 [2347, 3305]	954 [719, 1011]	464 [393, 473]
2002	2539 [2323, 3307]	917 [716, 1005]	463 [391, 475]
2003	2502 [2275, 3521]	874 [711, 1083]	465 [377, 542]
2004	2565 [2299, 3417]	862 [721, 1042]	473 [378, 512]
2005	2680 [2233, 3310]	884 [678, 978]	497 [368, 518]
2006	2688 [2204, 3323]	836 [653, 905]	506 [363, 515]
2007	2463 [2168, 3254]	737 [632, 851]	458 [358, 513]
2008	2684 [2173, 3151]	776 [616, 810]	483 [353, 526]
2009	2933 [2446, 3251]	776 [710, 808]	496 [406, 535]
<i>ССС – сердечно-сосудистые события, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВП – цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).</i>			

Табл. 37. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Южной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ССС	ИБС	ЦВП
1998	1755 [1160, 2149]	508 [305, 600]	360 [328, 373]
1999	1770 [1231, 2196]	534 [327, 596]	378 [312, 387]
2000	1869 [1333, 2309]	542 [363, 600]	404 [334, 426]
2001	2013 [1342, 2432]	542 [361, 593]	424 [342, 468]
2002	2292 [1359, 2531]	489 [365, 607]	438 [348, 504]
2003	2444 [1368, 2592]	579 [362, 599]	434 [339, 491]
2004	2429 [1359, 2672]	606 [356, 663]	415 [337, 485]
2005	2389 [1339, 2708]	589 [338, 751]	448 [329, 480]
2006	2330 [1323, 2797]	570 [328, 854]	464 [310, 470]
2007	2248 [1340, 2786]	550 [330, 932]	449 [307, 457]
2008	1788 [1377, 2467]	435 [331, 651]	379 [290, 490]
2009	1737 [1338, 2518]	410 [310, 695]	369 [285, 477]
<i>ССС – сердечно-сосудистые события, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВП – цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде Median (Q1, Q3).</i>			

Результаты исследования опубликованы: Плисс М.Г. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью / М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. 2017. – Т. 4. - № 6. – С. 13-21.

3.8. Результаты исследования сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

Метеорологические условия

РФ занимает территорию между 82° с.ш. и 41° с.ш., 19 ° в.д. и 169 ° з.д. в Европейской и Азиатской части материка Евразия. Россия располагается в арктическом, субарктическом, умеренном и субтропическом климатических поясах, однако большая часть России расположена в умеренном поясе с континентальным и резко континентальным климатом.

Для всей территории России характерен сильный температурный контраст между зимой и летом, в среднем разница между сезонами составляет 27 ± 6 °С. Зимой в большинстве регионов температура воздуха опускается ниже -8 °С. Самые холодные зимы характерны для Уральского, Сибирского и Дальневосточного ФО. Самые теплые – для Южного, Северо-Кавказского ФО и Калининградской области. Лето в большинстве регионов умеренно теплое (19 °С), максимальные летние температуры наблюдаются в Южном и Северо-Кавказском ФО, минимальные – в приполярных регионах (табл. 38). На большей части территории РФ относительная влажность воздуха выше зимой, чем летом, однако в южных регионах Дальневосточного ФО из-за влияния муссонов лето более влажное, чем зима (табл. 38). В большинстве регионов РФ атмосферное давление зимой выше, чем летом. Исключение составляет Северо-Западный ФО, а также северные субъекты Дальневосточного ФО (Магаданская область, Камчатский край, Чукотский автономный округ). Максимальная амплитуда колебаний атмосферного давления между зимой и летом (в среднем 18 гПа) наблюдается в Сибирском ФО. Во всех регионах РФ атмосферное давление более вариабельно зимой по сравнению с летом. Максимальная вариабельность атмосферного давления зимой отмечается в Северо-Западном и Уральском ФО (табл. 38). Практически для всех регионов РФ характерен большой контраст ρ_{O_2} между зимой и летом, разница составляет в среднем 34 ± 9 г/м³. Максимальный контраст (≥ 45 г/м³) наблюдается в Сибирском ФО (табл. 38).

В таблице 38 представлены средние метеорологические условия зимой и летом во всех ФО РФ. Однако следует учесть, что из-за большой протяженности некоторых ФО входящие в них субъекты могут сильно отличаться по климату. Так, например, для севера Северо-Западного ФО (республика Коми, Ненецкий автономный округ) характерны морозные зимы с температурой ниже -10 °С, а в Калининградской области температура воздуха зимой около 0 °С. Для юга Дальневосточного ФО характерно влажное теплое лето (19 °С) и большой контраст в величине атмосферного давления между зимой и летом (10-16 гПа) с максимальными значениями зимой. На севере Дальневосточного ФО лето холодное (11-12 °С), а атмосферное давление зимой ниже,

чем летом. Метеорологические условия могут отличаться не только в пределах одного ФО, но даже в пределах одного субъекта. Это характерно для субъектов с большой протяженностью с севера на юг (например, Красноярский край), а также для субъектов, в которых встречаются как равнинные, так и горные районы (например, субъекты Северо-Кавказского ФО).

Табл. 38. Метеорологические условия в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.

Субъекты Федеральных Округов	Температура воздуха °С		Атмосферное давление				Относит. влажность %		ρO ₂ г/м ³	
			Величина гПа		Вариабел. гПа					
	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето
1	2	3	4	5	6	7	8	8	10	11
Российская Федерация	-8.2 ± 7.0	19.1 ± 2.9	994 ±15.6	988 ±17.0	9.5 ± 2.0	5.8 ± 1.3	82 ± 7.6	68 ± 8.7	303 ± 10.0	269 ± 6.1
Северо-Западный ФО	-5.9 ± 4.0	17.0 ± 2.1	1004 ± 5.3	1004 ± 5.8	12.3 ± 0.5	6.7 ± 0.7	87 ± 2.2	74 ± 2.5	303 ± 4.2	276 ± 2.7
Архангельская обл.	-8.9	16.5	1007	1007	12.0	7.6	90	77	307	277
Вологодская обл.	-6.7	17.6	995	994	11.7	6.9	85	73	301	274
Калининградская обл.	0.7	18.2	1009	1010	12.4	5.5	88	75	298	276
г. Санкт-Петербург и Ленинградская обл.	-2.9	18.6	1008	1009	12.5	6.4	85	69	301	277
Мурманская обл.	-8.3	13.3	997	1002	13.0	7.0	87	76	304	280
Ненецкий авт.окр.	-12.4	13.4	1007	1007	12.5	7.3	84	74	312	281
Новгородская обл.	-3.3	18.8	1007	1007	12.0	6.2	89	76	301	275
Псковская обл.	-2.5	19.5	1005	1005	12.0	5.7	88	73	299	273
Респ. Карелия	-4.7	17.4	1006	1007	12.8	6.7	84	72	302	276
Респ. Коми	-10.0	16.9	997	994	11.7	7.3	89	77	306	273
Центральный ФО	-4.4 ± 0.8	19.3 ± 1.7	992 ± 5.4	990 ± 4.9	9.9 ± 0.8	6.1 ± 0.8	87 ± 2.2	69 ± 4.0	297 ± 2.4	269 ± 2.3
Белгородская обл.	-3.3	23.0	988	985	8.8	4.7	91	62	295	264
Брянская обл.	-3.3	20.1	988	986	9.7	5.2	88	68	295	267
Владимирская обл.	-5.8	18.9	992	990	10.4	6.1	86	70	299	270
Воронежская обл.	-3.6	22.6	997	993	9.0	4.8	85	63	298	267
Ивановская обл.	-5.9	18.9	998	995	10.6	6.4	87	72	301	271
Калужская обл.	-4.2	19.0	987	986	9.7	5.9	88	71	296	269
Костромская обл.	-5.1	18.8	998	996	10.6	6.4	87	72	301	270
Курская обл.	-3.8	19.9	984	982	9.0	5.8	89	61	294	267
Липецкая обл.	-4.8	19.2	993	990	9.0	6.1	89	66	297	270
г. Москва и Московская обл.	-3.9	18.4	994	992	10.5	7.0	84	68	297	271
Орловская обл.	-3.8	18.9	990	988	9.3	6.1	85	70	296	269
Рязанская обл.	-5.0	18.3	995	992	9.8	6.7	90	71	299	271
Смоленская обл.	-3.6	16.8	984	984	10.4	6.4	90	76	294	270
Тамбовская обл.	-5.1	21.8	1000	995	9.5	5.1	85	66	300	268
Тверская обл.	-4.5	17.2	994	993	11.0	7.2	85	70	298	273
Тульская обл.	-4.5	18.2	988	987	9.7	6.7	86	69	296	270
Ярославская обл.	-5.1	18.8	1001	1000	11.3	6.8	84	72	301	273
Южный ФО	0.7 ±3.0	24.1 ±1.0	1004 ±13	998 ±11	7.3 ±0.4	4.1 ±0.5	83 ±3.0	55 ±11	295 ±5.3	267 ±2.5
Астраханская обл.	-1.6	25.6	1022	1012	7.2	4.3	84	50	303	270
Волгоградская обл.	-3.8	24.2	1004	997	7.6	5.1	82	40	300	268
Краснодарский край	2.4	25.0	1013	1005	7.2	3.5	84	57	296	268
Респ. Адыгея	2.5	23.1	990	984	6.9	3.5	79	64	289	264
Респ. Калмыкия	-2.0	24.8	994	987	6.8	4.0	86	40	295	265
Респ. Крым	2.8	22.8	987	984	7.9	3.9	81	62	287	264

Ростовская обл.	0.1	24.2	1008	1001	7.3	4.3	87	51	297	268
г. Севастополь	4.9	23.3	1016	1010	7.8	4.0	79	72	294	270
Северо-Кавказский ФО	0.1 ±0.4	22.3 ±1.0	962 ±19	957 ±17	6.4 ±0.2	3.4 ±0.2	82 ±6.2	64 ±5.6	283 ±5.4	257 ±3.7
Респ. Кабардино- Балкарская	0.2	22.6	967	961	6.3	3.4	85	65	285	258
Респ. Карачаево- Черкесская	-0.3	21.7	960	956	6.2	3.1	78	65	283	257
<i>Продолжение Табл. 38</i>										
1	2	3	4	5	6	7	8	8	10	11
Респ. Северная Осетия	0.4	21.0	933	931	6.4	3.4	73	67	275	251
Респ. Чеченская	0.5	23.5	986	979	6.7	3.7	89	68	290	261
Ставропольский край	-0.2	22.7	963	958	6.4	3.5	83	54	284	258
Приволжский ФО	-8.1 ± 1.4	19.0 ± 1.6	998 ± 4.8	993 ± 3.3	10.2 ± 0.7	6.9 ± 0.7	84 ± 3.1	65 ± 6.8	304 ± 2.5	271 ± 1.3
Кировская обл.	-8.7	17.0	994	990	11.4	7.8	86	74	303	272
Нижегородская обл.	-6.1	18.2	994	991	10.6	6.8	86	70	300	271
Оренбургская обл.	-9.9	21.7	1006	996	9.6	5.7	84	52	308	269
Пензенская обл.	-6.6	19.6	995	991	9.2	6.4	87	64	301	270
Пермский край	-10.0	16.9	995	988	11.1	7.7	80	71	305	272
Респ. Башкортостан	-9.8	18.6	1006	997	10.2	6.7	77	66	308	272
Респ. Марий Эл	-7.7	18.0	1000	996	10.8	7.3	85	71	304	272
Респ. Мордовия	-7.0	18.7	991	987	9.6	6.5	86	69	300	269
Респ. Татарстан	-7.8	19.4	1001	996	10.5	7.1	84	63	304	272
Респ. Удмуртская	-9.6	17.4	996	990	10.7	7.4	87	72	305	272
Респ. Чувашская	-7.6	17.9	994	990	10.5	7.7	81	65	302	272
Самарская обл.	-7.9	20.9	1001	994	9.7	6.2	87	58	304	270
Саратовская обл.	-6.2	21.7	1002	995	9.0	6.1	87	54	303	269
Ульяновская обл.	-8.1	19.6	1001	995	10.0	6.5	85	63	305	271
Уральский ФО	-14.5 ± 3.8	17.0 ± 1.7	1000 ±12.1	990 ±11	11.3 ±1.2	7.3 ± 0.3	79 ± 4.4	68 ± 4.7	312 ± 7.8	273 ± 4.2
Свердловская обл.	-10.5	17.9	983	976	10.4	7.3	75	63	302	268
Тюменская обл.	-13.0	17.6	1007	996	10.9	7.5	80	71	313	273
Ханты-Мансийский авт. окр.-Югра	-16.4	17.0	1011	999	12.4	7.4	84	73	318	275
Челябинская обл.	-12.3	18.4	991	981	10.2	6.9	74	63	307	269
Ямало-Ненецкий авт. окр	-20.1	14.1	1007	1000	12.8	7.6	82	70	321	278
Сибирский ФО	-15.9 ± 3.9	18.4 ± 1.3	994 ±18.7	976 ±19.4	9.0 ±1.1	5.3 ± 0.4	79 ± 1.8	69 ± 5.8	312 ± 4.3	267 ± 6.2
Алтайский край	-13.5	18.8	1004	985	8.6	5.4	81	72	312	269
Иркутская обл.	-15.3	18.0	969	953	8.5	5.1	76	69	304	261
Кемеровская обл.	-14.9	18.0	1009	989	9.3	5.5	79	72	315	271
Красноярский край (Красноярск)	-13.1	18.4	992	976	9.3	4.8	77	71	308	267
Красноярский край (Норильск)	-22.9	12.8	1008	999	12.9	6.9	78	71	326	280
Новосибирская обл.	-13.2	19.4	1009	991	9.4	5.5	77	62	313	270
Респ. Алтай	-11.9	19.5	992	975	7.8	4.7	80	76	306	265
Респ. Тыва	-25.1	19.8	957	935	7.7	4.9	77	57	312	254
Респ. Хакасия	-16.1	18.9	997	977	8.7	5.0	81	70	313	266
Томская обл.	-14.7	17.8	1008	990	10.1	5.8	79	70	315	271
Дальневосточный ФО	-17.6 ± 7.7	16.6 ± 3.6	990 ±21.6	983 ±25.3	8.2 ±2.6	5.2 ± 0.8	66 ± 7.9	75 ±11	313 ±12.5	271 ± 9.5
Амурская обл.	-18.6	19.9	997	983	6.3	4.7	60	75	317	267
Еврейская авт. обл.	-18.8	19.3	1006	995	6.1	4.6	66	80	320	270
Забайкальский край	-20.5	17.9	940	928	7.1	4.7	66	63	301	254
Камчатский край	-6.1	12.4	995	1006	10.4	6.5	64	79	301	282
Магаданская обл.	-15.5	11.3	991	995	9.6	5.7	57	84	311	280
Приморский край	-9.1	17.3	995	984	5.6	4.5	57	92	304	269

Табл. 39. Сезонная динамика геомагнитной активности в 2016-2019 гг.

Месяцы	Планетарный				Для высоких широт			
	Общее количество дней			Аср. нТл	Общее количество дней			Аср. нТл
	A ≥ 20 нТл	A ≥ 50 нТл	A ≥ 100 нТл		A ≥ 20 нТл	A ≥ 50 нТл	A ≥ 100 нТл	
Январь	6	0	0	8.4 ± 2.3	20	0	0	9.8 ± 3.7
Февраль	8	0	0	9.1 ± 1.8	20	1	0	11.6 ± 3.0
Март	20	1	0	10.7 ± 3.7	40	5	0	14.7 ± 6.2
Апрель	9	1	0	9.5 ± 2.8	25	3	0	12.1 ± 5.5
Май	8	2	0	9.4 ± 2.3	26	3	1	12.7 ± 4.9
Июнь	7	0	0	7.5 ± 2.0	14	0	0	8.5 ± 2.8
Июль	7	0	0	8.3 ± 2.4	22	3	0	11.1 ± 4.5
Август	13	1	0	10.1 ± 1.8	33	7	0	14.6 ± 4.0
Сентябрь	24	2	0	13.8 ± 4.5	44	14	1	20.2 ± 7.3
Октябрь	19	1	0	10.9 ± 4.2	34	9	0	16.3 ± 6.8
Ноябрь	9	0	0	7.7 ± 3.5	17	3	0	10.6 ± 6.1
Декабрь	10	0	0	7.2 ± 3.1	22	1	0	9.5 ± 4.7
Всего	140	8	0	9.4 ± 3.2	317	49	2	12.6 ± 5.5

A – суточный индекс геомагнитной активности. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Сезонная динамика ГИ

За период 2016-2019 г.г. в РФ было зарегистрировано 311583 случаев ГИ, что составляет 53 ГИ на 100000 человек в год. Максимальное количество ГИ в пересчете на 100000 человек было в Южном и Дальневосточном ФО, минимальное – в Северо-Кавказском ФО (табл. 40).

Табл. 40. Среднее количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий за год (в пересчете на 100000 человек) в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.

Федеральный Округ	ГИ	ИИ	ИМ	ОКС
Российская Федерация	53	300	160	361
Северо-Западный ФО	57	335	189	349
Центральный ФО	50	318	160	314
Южный ФО	59	277	145	311
Северо-Кавказский ФО	41	158	93	299
Приволжский ФО	56	343	170	411
Уральский ФО	48	273	166	448
Сибирский ФО	53	294	176	421
Дальневосточный ФО	62	286	156	357

Зимой и весной ГИ случались значительно чаще, чем летом и осенью (табл.41), что подтверждает результаты метаанализа сезонной динамики ССС (3. 6). Максимальное количество ГИ было зарегистрировано в декабре и марте, минимальное – в июле, августе и сентябре (рис. 119). Наиболее сильно зимний пик ГИ был выражен в Северо-Кавказском, Сибирском и Дальневосточном ФО. Весенний пик ГИ был максимально выражен в Южном ФО. Наиболее слабо сезонная динамика ГИ была выражена в Северо-Западном ФО (табл. 41).

Корреляционный анализ выявил значимую ассоциацию увеличения вероятности ГИ с более низкими температурами воздуха в регионе летом (рис. 120). Также были выявлены значимые прямые корреляции между вероятностью ГИ, вариабельностью атмосферного давления и величиной относительной влажности воздуха летом (табл. 42). Эти ассоциации, скорее всего, объясняются тем, что существуют значимые обратные взаимосвязи между величиной температуры воздуха летом, вариабельностью атмосферного давления и величиной относительной влажности воздуха (-0.629 и -0.657, соответственно, $P < 0.0001$). Зимой вероятность ГИ уменьшалась с увеличением географической широты (рис. 121), аналогичные результаты показал метаанализ (3.6). Кроме того, зимой ГИ случались чаще при менее вариабельном атмосферном давлении (табл. 42), однако эта ассоциация, вероятно, объясняется сильной прямой корреляцией между географической широтой и вариабельностью атмосферного давления (0.900, $P < 0.0001$). Результаты корреляционного анализа не подтвердила множественная линейная регрессия.

Не было обнаружено взаимосвязи между уровнем геомагнитной активности и вероятностью ГИ (табл. 43). На рисунке 122 видно, что даже в приполярных регионах увеличение риска ГИ совпадало с высокой геомагнитной активностью весной, но не осенью.

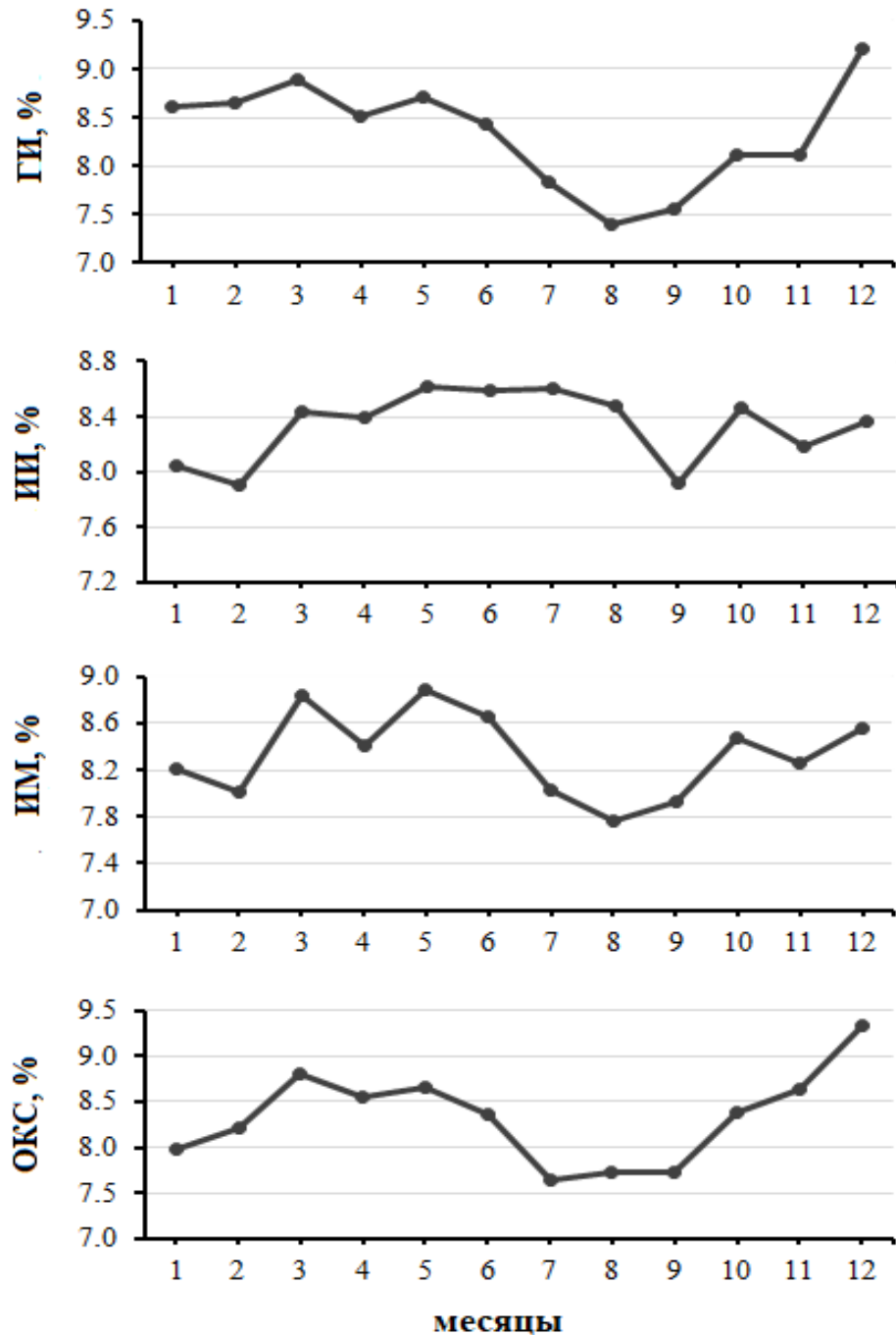


Рис. 119. Помесячные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации в 2016-2019 г.г. Фиксация госпитализаций в Регистре происходила при выписке пациентов из больницы. Предстоящие новогодние праздники повышали количество выписанных пациентов в декабре; а длинные выходные в январе, наоборот, снижали количество выписанных пациентов. Это влияло на перераспределение госпитализаций между декабрем и январем, но не на общее количество госпитализаций за зиму.

ГИ – геморрагические инсульты. ИИ – ишемические инсульты. ИМ – инфаркты миокарда. ОКС – острый коронарный синдром.

Табл. 41. Сезонная динамика госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.

Федеральный Округ	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %
	Сезон 1	Сезон 2	Сезон 3	Сезон 4
Геморрагический инсульт				
Российская Федерация	26.7 ± 2.7^{3,4}	26.2 ± 2.4^{3,4}	23.5 ± 2.3^{1,2}	23.7 ± 2.1^{1,2}
Северо-Западный ФО	25.2 ± 2.8	25.4 ± 2.5	24.9 ± 3.3	24.4 ± 1.8
Центральный ФО	26.0 ± 2.4 ³	26.2 ± 2.2 ³	23.6 ± 1.7 ^{1,2}	24.3 ± 2.3
Южный ФО	27.3 ± 2.8 ³	28.7 ± 2.7 ^{3,4}	21.6 ± 1.4 ^{1,2}	22.4 ± 3.3 ²
Северо-Кавказский ФО	31.7 ± 2.0 ^{3,4}	26.0 ± 2.7 ⁴	20.9 ± 2.4 ¹	21.4 ± 1.1 ^{1,2}
Приволжский ФО	26.1 ± 1.5 ^{3,4}	26.7 ± 1.0 ^{3,4}	23.7 ± 1.2 ^{1,2}	23.5 ± 1.4 ^{1,2}
Уральский ФО	25.8 ± 2.8	26.9 ± 1.5 ³	23.3 ± 1.4 ²	24.1 ± 2.7
Сибирский ФО	27.4 ± 2.8 ^{3,4}	25.2 ± 2.7	23.5 ± 2.4 ¹	23.9 ± 1.8 ¹
Дальневосточный ФО	27.4 ± 2.3 ^{3,4}	25.1 ± 2.9	24.1 ± 2.9 ¹	23.4 ± 1.5 ¹
Ишемический инсульт				
Российская Федерация	24.3 ± 1.7^{2,3}	25.4 ± 1.4^{1,4}	25.7 ± 1.7^{1,4}	24.6 ± 1.7^{2,3}
Северо-Западный ФО	25.5 ± 2.2	24.8 ± 2.2	26.1 ± 2.4	23.6 ± 2.3
Центральный ФО	23.5 ± 1.1 ^{2,3,4}	25.6 ± 1.1 ¹	26.0 ± 1.2 ^{1,4}	25.0 ± 0.8 ^{1,3}
Южный ФО	24.7 ± 1.3	25.9 ± 1.9	24.3 ± 2.4	25.0 ± 1.2
Северо-Кавказский ФО	24.8 ± 2.0	25.6 ± 0.9 ⁴	25.9 ± 1.6	23.8 ± 0.5 ²
Приволжский ФО	24.4 ± 1.3 ^{2,3}	25.5 ± 0.6 ^{1,4}	25.6 ± 1.0 ^{1,4}	24.5 ± 1.1 ^{2,3}
Уральский ФО	24.6 ± 1.1	25.6 ± 0.8	24.6 ± 1.7	25.2 ± 0.9
Сибирский ФО	23.7 ± 1.8 ³	24.6 ± 1.9	26.3 ± 1.3 ¹	25.4 ± 2.4
Дальневосточный ФО	24.1 ± 2.0	25.8 ± 0.8	25.8 ± 2.3	24.3 ± 3.0
Инфаркт миокарда				
Российская Федерация	25.0 ± 2.8	26.0 ± 2.5³	24.4 ± 1.9²	24.6 ± 2.0
Северо-Западный ФО	25.3 ± 3.8	26.3 ± 2.8 ³	23.8 ± 1.2 ²	24.5 ± 1.2
Центральный ФО	23.7 ± 1.8 ^{2,4}	26.4 ± 1.3 ^{1,3}	24.7 ± 1.7 ²	25.1 ± 1.6 ¹
Южный ФО	25.0 ± 1.1	26.5 ± 1.8 ³	23.8 ± 1.0 ²	24.7 ± 1.6
Северо-Кавказский ФО	24.5 ± 2.7	26.6 ± 3.4	23.4 ± 1.6	25.5 ± 1.8
Приволжский ФО	25.3 ± 2.8	26.6 ± 1.4 ^{3,4}	23.9 ± 2.1 ²	24.3 ± 1.5 ²
Уральский ФО	26.9 ± 3.6	23.5 ± 1.9 ⁴	24.4 ± 1.0	25.3 ± 1.0 ²
Сибирский ФО	25.4 ± 3.4	25.6 ± 4.1	25.5 ± 2.4	23.5 ± 4.0
Дальневосточный ФО	25.5 ± 3.0	25.4 ± 2.9	24.6 ± 2.5	24.5 ± 2.2
Острый коронарный синдром				
Российская Федерация	25.5 ± 1.8^{3,4}	26.1 ± 1.4^{3,4}	23.6 ± 1.5^{1,2,4}	24.8 ± 1.3^{1,2,3}
Северо-Западный ФО	26.1 ± 1.4 ^{3,4}	26.2 ± 1.3 ^{3,4}	23.1 ± 1.2 ^{1,2,4}	24.7 ± 0.9 ^{1,2,3}
Центральный ФО	24.8 ± 1.0 ²	26.2 ± 1.2 ^{1,3,4}	24.1 ± 1.4 ²	24.8 ± 1.3 ²
Южный ФО	26.1 ± 2.0 ³	25.7 ± 1.0 ³	22.6 ± 1.1 ^{1,2,4}	25.6 ± 1.6 ³
Северо-Кавказский ФО	25.6 ± 2.7	26.1 ± 2.1	23.7 ± 1.5	24.6 ± 1.8
Приволжский ФО	25.1 ± 0.9 ^{3,4}	26.2 ± 1.1 ^{3,4}	23.8 ± 1.2 ^{1,2}	24.9 ± 1.1 ^{1,2}
Уральский ФО	24.6 ± 1.9	26.9 ± 1.3 ^{3,4}	23.6 ± 1.6 ²	25.0 ± 0.5 ²
Сибирский ФО	25.1 ± 1.0	25.7 ± 1.5	24.5 ± 1.1	24.7 ± 1.8
Дальневосточный ФО	27.0 ± 3.0 ^{3,4}	25.7 ± 2.1 ³	23.1 ± 2.0 ^{1,2}	24.2 ± 1.7 ¹

1, 2, 3, 4 P < 0.05 – значимость различий между сезонами. Результаты представлены в виде M ± SD.

Табл. 42. Ассоциация вероятности (в %) сердечно-сосудистых событий с метеорологическими условиями в контрастные сезоны

Сезон	Географ. широта	Температура воздуха °С	Атмосферное давление гПа		Относит. влажность %	ρO ₂ г/м ³
			величина	вариабельность		
Вероятность геморрагических инсультов в %						
Зима	-0.452 **	0.007	-0.219	-0.416 **	-0.202	-0.103
Лето	0.207	-0.422 **	0.144	0.313 **	0.254 *	0.064
Вероятность ишемических инсультов в %						
Зима	0.153	0.120	0.247 *	0.175	0.096	0.007
Лето	0.182	-0.228*	-0.385 **	0.112	0.008	-0.280 *
Вероятность инфарктов миокарда в %						
Зима	0.149	-0.095	0.163	0.174	-0.083	0.164
Лето	-0.063	0.039	-0.251 *	-0.102	0.049	-0.299 *
Вероятность острых коронарных синдромов в %						
Зима	-0.051	-0.047	-0.173	-0.097	-0.220	-0.034
Лето	-0.133	0.125	-0.094	0.006	0.070	-0.158
<i>* P < 0.05. ** P < 0.01 - значимость корреляции. Результаты представлены в виде корреляции Пирсона. n = 70-80.</i>						

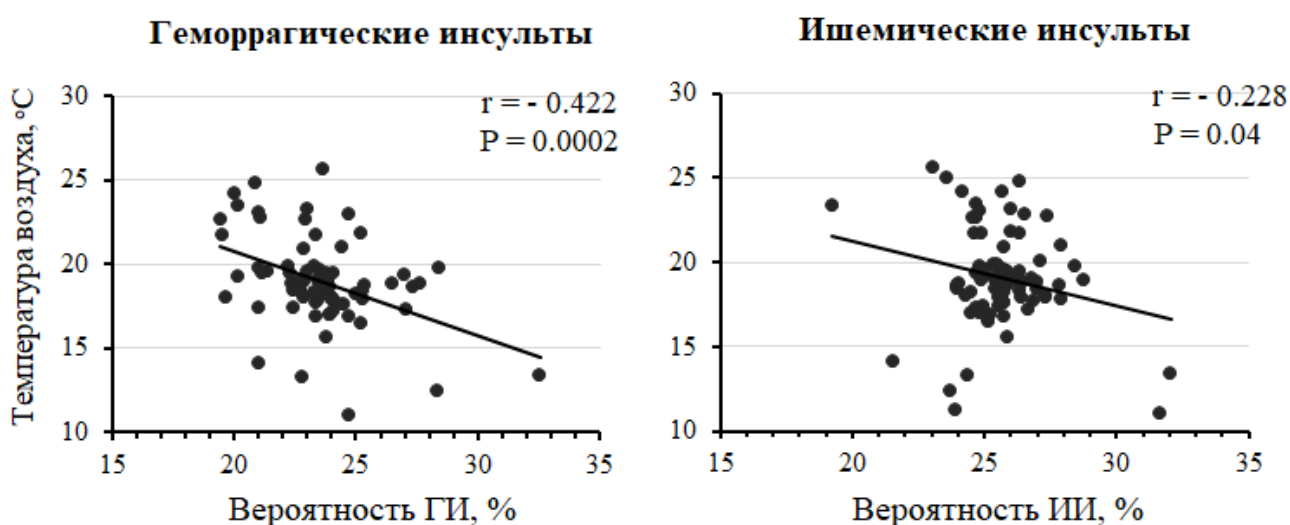


Рис. 120. Ассоциация вероятности инсультов с температурой воздуха летом.
 r – коэффициент корреляции Пирсона. P – значимость корреляции.

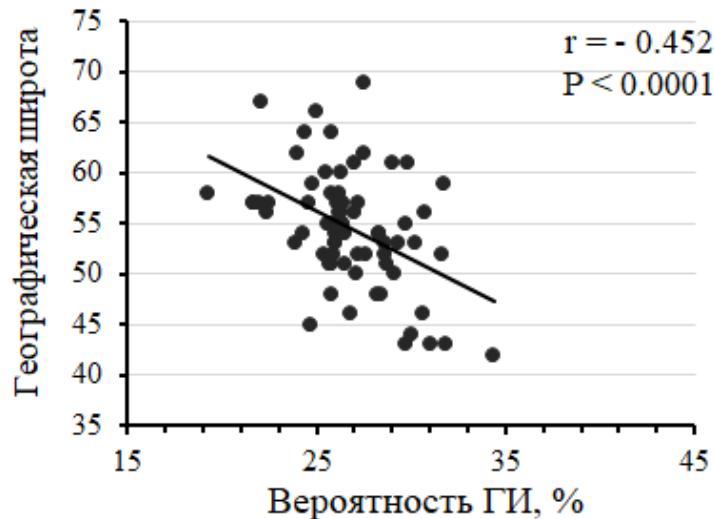


Рис. 121. Ассоциация вероятности геморрагических инсультов с географической широтой зимой.

r – коэффициент корреляции Пирсона. P – значимость корреляции.

Табл. 43. Ассоциация вероятности (в %) сердечно-сосудистых событий с геомагнитной активностью

Вероятность сердечно-сосудистых событий за месяц в %	Количество дней за месяц с $A \geq 20$ нТл		Среднемесячный A индекс, нТл	
	Российская Федерация	Приполярные регионы РФ	Российская Федерация	Приполярные регионы РФ
Геморрагические инсульты	-0.150	0.094	-0.319	0.096
Ишемические инсульты	-0.245	0.048	-0.185	-0.109
Инфаркты миокарда	-0.056	-0.265	-0.203	-0.254
Острые коронарные синдромы	0.200	-0.263	-0.214	-0.385

A – суточный индекс геомагнитной активности. Результаты представлены в виде корреляции Спирмена. $n = 12$.

Сезонная динамика ИИ

За период 2016-2019 г.г. в РФ было зарегистрировано 1763089 случаев ИИ, что составляет 300 ИИ на 100000 человек в год. Максимальное количество ИИ в пересчете на 100000 человек было в Северо-Западном и Приволжском ФО, минимальное – в Северо-Кавказском ФО (табл. 40). Максимальное количество ИИ случалось весной и летом (с марта по август включительно), минимальное зимой и осенью (табл. 41). Наименьшее количество ИИ было зарегистрировано в сентябре, январе и феврале (рис. 119). Как показал метаанализ сезонной динамики ССС (3.6), подобная сезонная динамика ИИ типична для регионов с большим контрастом между зимой и летом в величине атмосферном давлении или pO_2 . Сезонная динамика ИИ была наиболее сильно выражена в Центральном, Приволжском и Сибирском ФО (табл. 41). Наиболее слабо сезонная

динамика ИИ была выражена в Северо-Западном, Южном, Уральском, Дальневосточном ФО. Для Северо-Западного и Дальневосточного ФО это можно объяснить тем, что эти округа очень гетерогенны по климатическим условиям (табл. 38).

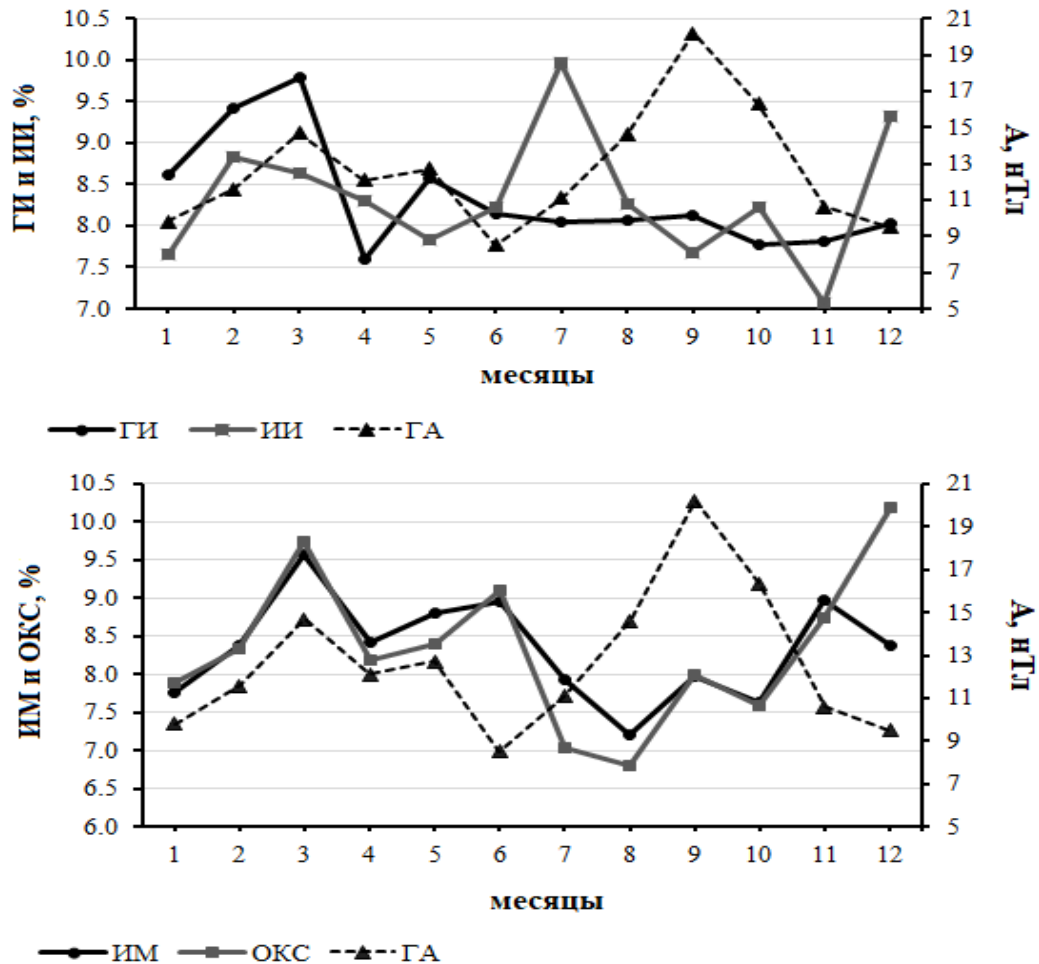


Рис. 122. Ассоциация вероятности сердечно-сосудистых событий с геомагнитной активностью в приполярных регионах Российской Федерации.

ГИ – геморрагические инсульты. ИИ – ишемические инсульты. ИМ – инфаркты миокарда. ОКС – острый коронарный синдром. ГА – геомагнитная активность для высоких широт. А – суточный индекс геомагнитной активности.

Корреляционный анализ выявил значимую ассоциацию увеличения вероятности ИИ летом с более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе (рис. 123). Множественная линейная регрессия подтвердила обратную зависимость вероятности ИИ от величины атмосферного давления в регионе летом (доверит. интервал $[-0.068; -0.022]$, $P < 0.0002$). При этом, аналогично ГИ, повышение вероятности ИИ летом было ассоциировано с более низкой температурой воздуха в регионе (рис. 120). Зимой увеличение риска ИИ было ассоциировано с более высокими значениями атмосферного давления в регионе (табл. 42).

Мы не обнаружили значимой корреляции сезонной динамики ИИ с сезонной динамикой геомагнитной активности (табл. 43, рис. 122).

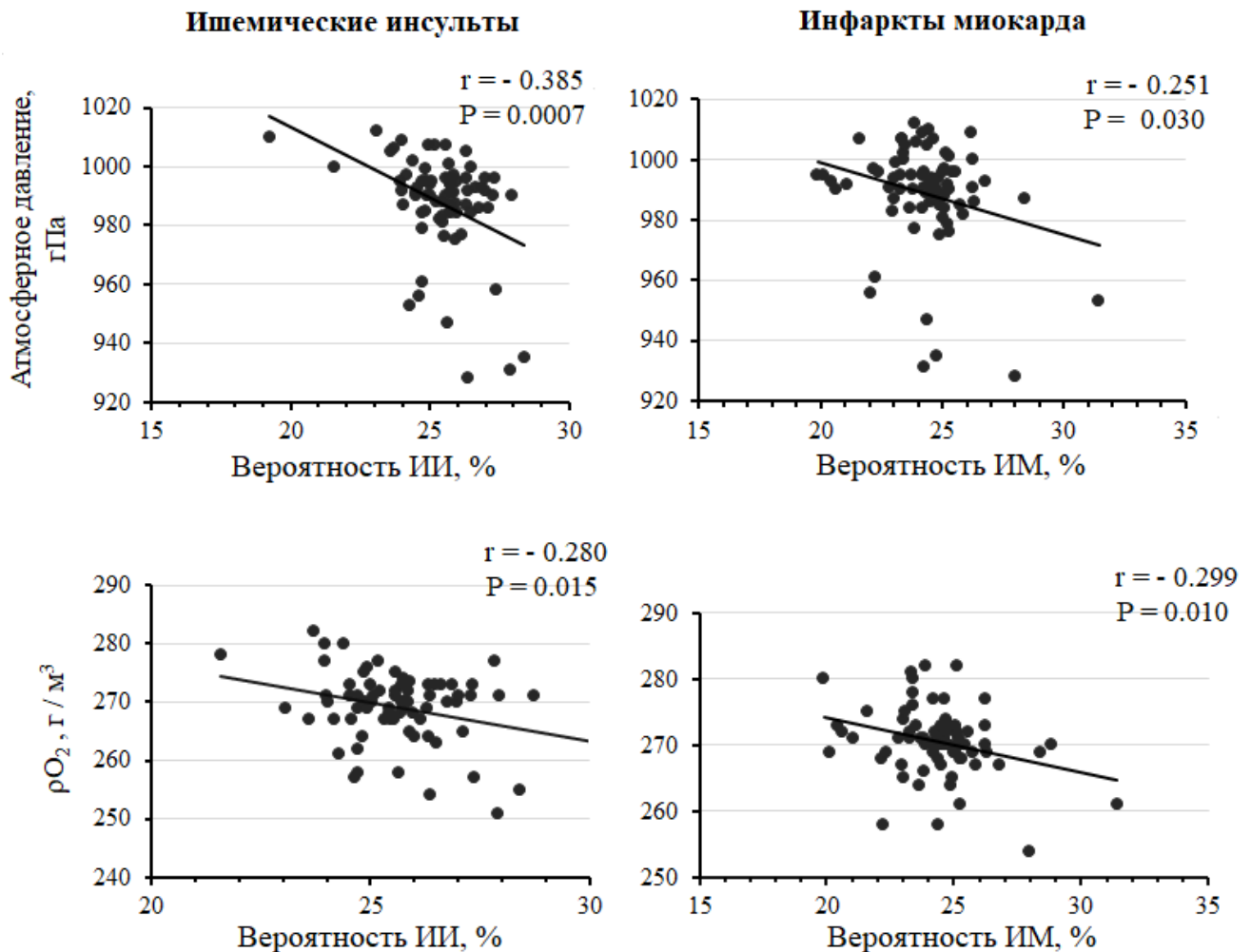


Рис. 123. Ассоциация вероятности ишемических инсультов и инфарктов миокарда с атмосферным давлением и парциальной плотностью кислорода в воздухе летом.
 r – коэффициент корреляции Пирсона. P – значимость корреляции.

Сезонная динамика ОКС и ИМ

Мы отдельно рассмотрели госпитализации по поводу ОКС и ИМ. Помимо ИМ ОКС включает в себя стенокардию и прединфарктное состояние. За период 2016-2019 г.г. в РФ было зарегистрировано 2116248 случаев ОКС (361 на 100000 человек в год) и 941410 случаев ИМ (161 на 100000 человек в год), то есть ОКС приблизительно в 44 % случаев сопровождался ИМ. Максимальное количество ОКС в пересчете на 100000 человек было в Сибирском и Уральском ФО, максимальное количество ИМ – в Северо-Западном и Сибирском ФО. Минимальное количество ОКС и ИМ случилось в Северо-Кавказском ФО (табл. 40). Максимальное количество госпитализаций по поводу ОКС приходилось на декабрь и весну, минимальное – на лето и сентябрь (рис. 119). Для Центрального и Уральского ФО был характерен только весенний

максимум ОКС (табл. 41). ИМ чаще развивался весной (рис. 119). В большинстве регионов РФ существенных различий в вероятности ИМ между зимой и летом не было обнаружено, что характерно для регионов с большим контрастом между зимой и летом в величине атмосферного давления и pO_2 (3.6). Слабее всего сезонная динамика ИМ была выражена в Сибирском и Дальневосточном ФО (табл. 41).

Корреляционный анализ не выявил существенной взаимосвязи ОКС с метеорологическими факторами ни зимой, ни летом (табл. 42). Однако нами была обнаружена ассоциация между увеличением вероятности ИМ летом и более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе (рис. 123). Это указывает на то, что в условиях снижения pO_2 ОКС чаще сопровождается ИМ. Множественная линейная регрессия подтвердила обратную зависимость вероятности ИМ от величины атмосферного давления в регионе летом (доверит. интервал $[-0.065; -0.003]$, $P = 0.03$).

Корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей между сезонной динамикой геомагнитной активностью и вероятностью ОКС и ИМ (табл. 43). Из рисунка 122 видно, что в приполярной зоне совпадение кривых геомагнитной активности и госпитализаций по поводу ОКС и ИМ не было полным, но при этом ИМ демонстрировал визуальную большую ассоциацию с геомагнитной активностью.

Результаты исследования опубликованы: Кузьменко Н.В. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации / Н.В. Кузьменко, М.М. Галагудза, А.А. Федоренко, Н.Э. Звартау, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2024(b). – Т. 29. – № 6. – 5773.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Сезонная динамика параметров метаболизма современного человека, ее ассоциации с климатом региона

В рамках диссертационной работы было проанализированы данные 97 панельных и 29 кросс-секционных работ, исследующих сезонную динамику биохимических/физиологических параметров у здоровых людей в 82 регионах Северного и 4 регионах Южного полушария, в климатических зонах от субарктической до тропической (рис. 124). Проведенный метаанализ показал, что у людей не было значимого увеличения мелатонина зимой по сравнению с летом, а была только тенденция. Кроме того, у здоровых людей зимой по сравнению с летом и осенью значимо увеличивался уровень ТТГ, ОХ, глюкозы, гематокрита, гемоглобина, САД. Также ТТГ был выше зимой, чем весной. Уровень Т3, норадреналина, ЛНП, ЛВП, процентное содержание жира, ИМТ, ДАД были выше зимой, чем летом. Уровень циркулирующего кортизола был выше зимой по сравнению весной. Уровень СТ4 был ниже зимой и весной, чем летом и осенью, с максимальными значениями осенью, а ЧСС была больше осенью, чем весной, что, возможно вызвано осенним повышением СТ4. При этом не было установлено выраженной или однонаправленной сезонной динамики для уровня адреналина, Т4, СТ3, триглицеридов, инсулина, показателей белкового обмена (рис. 125, 126).



Рис. 124. География исследований сезонной динамики биохимических/ физиологических параметров, включенных в метаанализ.

Интересно отметить, что в то время, как уровень ТЗ и ТТГ был выше зимой, чем летом, уровень СТ4 был выше осенью и летом, а не зимой. Причина этого заключается, по-видимому, в том, что низкие температуры с одной стороны стимулируют синтез ТГ, но с другой стороны увеличивают связывание ТГ с белками плазмы (Qi et al. 2014). Кроме того, зимой низкие температуры способствуют превращению СТ4 в ТЗ (Tsibulnikov et al. 2020).

Несмотря на то, что многие авторы сообщают о гендерных особенностях в метаболизме и в референсных значениях биохимических/физиологических параметров (Palmisano et al. 2018), мы не обнаружили значимых различий в сезонной динамике параметров метаболизма между полами. Однако следует отметить, что сезонная динамика ТТГ была выражена у женщин, но не у мужчин. Известно, что старение организма ассоциировано с угнетением синтеза мелатонина и изменением его циркадного / сезонного профиля (Magri et al. 1997; Touitou et al. 1984), а также с существенными сдвигами в общем метаболизме. Touitou Y. et al. (1984) обнаружили значительные возрастные различия в уровне и динамике мелатонина у мужчин. В частности, молодые мужчины отличались от пожилых более высоким содержанием мелатонина и более выраженными его суточными колебаниями. Также были отмечены сезонные особенности: максимальная концентрация мелатонина у молодых мужчин наблюдалась летом, в то время как у пожилых – зимой. Проведенные нами метаанализы не выявили зависимости от возраста сезонных изменений параметров метаболизма, но окончательный вывод мы сделать не смогли ввиду недостаточного количества публикаций, в которых одновременно исследовались люди разных возрастных групп. Однако корреляционный анализ показал обратную зависимость сезонных изменений (зима по сравнению с летом) ЛНП от возраста, а многофакторный анализ не выявил никаких ассоциаций с возрастом.

Основным фактором, определяющим сезонную динамику функционирования организма млекопитающих, обитающих в естественной среде, являются изменения фотопериода и уровня мелатонина в течение года. У современных людей, активно использующих искусственное освещение, сезонная динамика мелатонина с максимальным уровнем зимой и минимальным летом была показана не во всех исследованиях, а выраженность сезонных колебаний мелатонина и биохимических/физиологических параметров, по результатам метаанализа, не зависела от географической широты (табл. 44). Напротив, сезонная динамика ряда параметров (ТЗ, липопротеинов, глюкозы, гематокрита, АД) была сильнее выражена в низких географических широтах, чем в высоких (табл. 44). Исключение составил СТЗ, который в высоких широтах был существенно ниже зимой, чем летом, а в низких широтах уровень СТЗ зимой и летом существенно не различались. Это явление получило название «синдрома полярного СТЗ», и как предполагают, связано с увеличением клиренса СТЗ при адаптации организма к низкой температуре (Leonard et al. 2014; Reed et al. 1990).

Табл. 44. Ассоциации сезонной динамики параметров метаболизма и риска сердечно-сосудистых событий с климатом региона (представлена разница между зимними и летними значениями)

Параметры и риск сердечно-сосудистых событий	Субгруппа 1 (разница между зимой и летом)	Субгруппа 2 (разница между зимой и летом)	Значимость различий между субгруппами
	Высокие географические широты	Низкие географические широты	P
ТТГ (мМЕ/л)	0.08 [-0.25, 0.41]	0.06 [-0.13, 0.25]	0.90
Т3 (нмоль/л)	0.07 [-0.05, 0.18]	0.17 [0.06, 0.28] **	0.19
Т4 (мкг/дл)	0.16 [-0.50, 0.81]	-0.40 [-1.26, 0.46]	0.32
СТ3 (пмоль/л)	-0.63 [-1.23, -0.03] *	0.04 [-0.24, 0.32]	0.05
СТ4 (нг/дл)	-0.06 [-0.14, 0.03]	-0.01 [-0.01, -0.001] *	0.31
Кортизол утро (мкг/дл)	-0.93 [-4.94, 3.07]	-0.60 [-1.57, 0.38]	0.87
ОХ (мг/дл)	12.59 [0.76, 24.43] *	7.24 [4.56, 9.93] ****	0.39
ЛНП (мг/дл)	22.96 [-9.28, 55.20]	7.93 [0.86, 15.01] *	0.37
ЛВП (мг/дл)	-2.23 [-14.71, 10.25]	2.20 [0.79, 3.60] **	0.49
Триглицериды (мг/дл)	-2.97 [-26.57, 20.64]	2.25 [-2.75, 7.24]	0.67
Глюкоза (мг/дл)	3.63 [-1.74, 8.99]	5.03 [0.93, 9.13] *	0.68
Креатинин (мг/дл)	-0.01 [-0.04, 0.02]	0.04 [-0.04, 0.11]	0.29
Альбумин (г/дл)	-0.21 [-0.77, 0.34]	0.18 [-0.02, 0.38]	0.19
Гематокрит (%)	0.27 [-0.53, 1.06]	0.64 [0.07, 1.21] *	0.45
Гемоглобин (г/дл)	0.06 [-0.20, 0.31]	0.17 [-0.21, 0.55]	0.62
Эритроциты (10 ¹² /л)	0.05 [-0.06, 0.16]	0.03 [-0.06, 0.11]	0.72
ИМТ (кг/м ²)	0.25 [-0.18, 0.68]	0.59 [0.02, 1.16] *	0.35
САД (мм рт. ст.)	2.28 [0.31, 4.24] *	6.49 [1.51, 11.47] *	0.12
ДАД (мм рт. ст.)	1.45 [-0.96, 3.86]	6.66 [3.08, 10.24] ***	0.02
ЧСС (уд/мин)	-3.49 [-6.91, -0.06]	-0.61 [-2.49, 1.27]	0.15
ГИ (ОШ)	1.13 [1.01, 1.27] *	1.50 [1.19, 1.89] **	0.03
ИИ (ОШ)	1.18 [1.03, 1.35] *	0.80 [0.66, 0.97] *	0.001
ИМ (ОШ)	1.22 [1.10, 1.36] ***	1.08 [0.87, 1.33]	0,28
	Большая амплитуда сезонных колебаний температуры воздуха	Маленькая амплитуда сезонных колебаний температуры воздуха	P
ТТГ (мМЕ/л)	0.13 [-0.05, 0.30]	0.20 [-0.60, 1.00]	0.87
Т3 (нмоль/л)	0.15 [0.06, 0.23] **	0.11 [-0.03, 0.25]	0.65
Т4 (мкг/дл)	0.47 [-0.11, 1.05]	0.04 [-0.71, 0.80]	0.38
СТ3 (пмоль/л)	-0.36 [-1.11, 0.39]	0.07 [-0.43, 0.56]	0.35
СТ4 (нг/дл)	-0.07 [-0.22, 0.08]	-0.01 [-0.06, 0.04]	0.46
Кортизол утро. (мкг/дл)	-0.70 [-3.15, 1.75]	-0.07 [-3.17, 3.02]	0.73
ОХ (мг/дл)	8.52 [2.76, 14.28] **	6.24 [1.46, 11.02] *	0.55
ЛНП (мг/дл)	11.26 [1.11, 21.40] *	9.21 [1.00, 17.43] *	0.76
ЛВП (мг/дл)	1.70 [-0.81, 4.20]	1.41 [-0.97, 3.80]	0.87
Триглицериды (мг/дл)	11.36 [1.78, 20.95] *	-10.51 [-32.76, 11.74]	0.08
Глюкоза (мг/дл)	2.65 [-0.07, 5.37]	2.71 [-0.31, 5.72]	0.98
Креатинин (мг/дл)	-0.02 [-0.04, 0.00]	0.02 [-0.01, 0.04]	0.04
Альбумин (г/дл)	-0.03 [-0.35, 0.30]	0.18 [0.01, 0.35] *	0.27
Гематокрит (%)	0.69 [-0.07, 1.45]	0.48 [0.27, 0.70] ***	0.61
Гемоглобин (г/дл)	0.41 [0.13, 0.69] **	0.13 [-0.10, 0.35]	0.12
ИМТ (кг/м ²)	0.41 [-0.09, 0.91]	0.42 [0.01, 0.82]	0.99

САД (мм рт. ст.)	1.87 [0.09, 3.65] *	6.25 [1.50, 11.00] *	0.09
ДАД (мм рт. ст.)	0.71 [-1.01, 2.43]	6.29 [2.74, 9.84] ***	0.006
ЧСС (уд/мин)	-2.45 [-5.24, 0.33]	0.26 [-1.72, 2.24]	0.12
ГИ (ОШ)	1.18 [1.02, 1.36] *	1.31 [1.14, 1.49] ***	0.31
ИИ (ОШ)	0.92 [0.82, 1.03]	1.02 [0.86, 1.21]	0.33
ИМ (ОШ)	1.07 [0.91, 1.25]	1.27 [1.13, 1.44] ***	0.09
	Большая амплитуда сезонных колебаний атмосферного давления	Маленькая амплитуда сезонных колебаний атмосферного давления	Р
ТТГ (мМЕ/л)	0.16 [0.10, 0.23] ****	0.06 [-0.46, 0.58]	0.69
ТЗ (нмоль/л)	0.16 [0.02, 0.31] *	0.15 [0.09, 0.22] ****	0.89
Т4 (мкг/дл)	0.12 [-0.11, 0.35]	0.18 [-0.51, 0.88]	0.87
СТЗ (пмоль/л)	-0.18 [-0.51, 0.14]	0.07 [-0.43, 0.56]	0.41
СТ4 (нг/дл)	-0.06 [-0.13, 0.01]	-0.02 [-0.06, 0.03]	0.29
Кортизол утро (мкг/дл)	1.71 [-1.34, 4.77]	-0.91 [-3.32, 1.50]	0.19
ОХ (мг/дл)	6.66 [2.55, 10.78] **	2.58 [-1.07, 6.24]	0.15
ЛНП (мг/дл)	2.72 [-0.11, 5.55]	3.46 [0.01, 6.91]	0.74
ЛВП (мг/дл)	2.68 [0.95, 4.40] **	1.39 [-0.09, 2.87]	0.27
Триглицериды (мг/дл)	1.25 [-5.84, 8.35]	-1.00 [-22.68, 20.67]	0.85
Глюкоза (мг/дл)	2.99 [1.15, 4.83] **	-0.10 [-1.47, 1.26]	0.008
Креатинин (мг/дл)	-0.02 [-0.05, 0.00]	-0.00 [-0.02, 0.01]	0.22
Альбумин (г/дл)	0.44 [-0.44, 1.32]	0.09 [-0.09, 0.27]	0.44
Гематокрит (%)	0.81 [0.30, 1.32] **	0.12 [-0.46, 0.69]	0.08
Гемоглобин (г/дл)	0.31 [0.06, 0.56] *	0.16 [0.02, 0.30] *	0.30
Эритроциты (10 ¹² /л)	0.10 [-0.08, 0.27]	0.06 [-0.05, 0.16]	0.72
ИМТ (кг/м ²)	0.54 [0.07, 1.02] *	0.19 [-0.18, 0.57]	0.26
САД (мм рт. ст.)	4.32 [1.94, 6.70] ***	2.21 [0.85, 3.57] **	0.13
ДАД (мм рт. ст.)	3.93 [1.35, 6.51] **	1.74 [0.00, 3.48]	0.17
ЧСС (уд/мин)	0.06 [-1.39, 1.51]	1.67 [0.06, 3.28] *	0.14
ГИ (ОШ)	1.43 [1.19, 1.70] ***	1.37 [1.16, 1.60] ***	0.73
ИИ (ОШ)	0.84 [0.76, 0.92] **	1.11 [0.98, 1.25]	0.0004
ИМ (ОШ)	1.10 [0.97, 1.24]	1.17 [1.04, 1.32] **	0.45
	Относительная влажность больше зимой	Относительная влажность больше летом	Р
ТТГ (мМЕ/л)	0.21 [-0.08, 0.50]	0.21 [0.14, 0.28] ****	0.97
ТЗ (нмоль/л)	0.06 [-0.06, 0.19]	0.18 [0.13, 0.24] ****	0.09
Т4 (мкг/дл)	0.06 [-0.43, 0.54]	0.16 [-0.07, 0.40]	0.71
СТЗ (пмоль/л)	-0.13 [-0.62, 0.36]	-0.03 [-0.38, 0.33]	0.74
СТ4 (нг/дл)	-0.03 [-0.09, 0.02]	-0.01 [-0.02, 0.001]	0.40
Кортизол утро (мкг/дл)	-0.82 [-3.19, 1.56]	-0.44 [-0.72, -0.17] **	0.76
ОХ (мг/дл)	15.50 [5.13, 25.86] **	4.10 [1.74, 6.46] ***	0.04
ЛНП (мг/дл)	24.57 [-1.19, 50.33]	2.35 [-0.01, 4.71]	0.09
ЛВП (мг/дл)	-0.65 [-9.49, 8.19]	1.38 [0.87, 1.89] ****	0.65
Триглицериды (мг/дл)	-2.52 [-23.43, 18.39]	-1.35 [-5.95, 3.26]	0.91
Глюкоза (мг/дл)	5.39 [-0.41, 11.20]	1.71 [-0.05, 3.47]	0.23
Креатинин (мг/дл)	0.01 [-0.01, 0.03]	0.02 [-0.09, 0.13]	0.88
Гематокрит (%)	0.48 [0.13, 0.84] **	0.42 [0.15, 0.69] **	0.77
Гемоглобин (г/дл)	0.22 [-0.06, 0.50]	0.18 [0.09, 0.26] **	0.76
ИМТ (кг/м ²)	0.28 [-0.19, 0.76]	0.25 [-0.31, 0.81]	0.94
САД (мм рт. ст.)	3.44 [0.06, 6.82]	2.97 [0.65, 5.29] *	0.82
ДАД (мм рт. ст.)	2.77 [0.08, 5.46] *	1.74 [0.08, 3.40] *	0.52
ЧСС (уд/мин)	-3.24 [-6.27, -0.20] *	1.36 [0.25, 2.97]	0.009
ГИ (ОШ)	1.56 [1.21, 2.01] **	1.40 [1.24, 1.58] ****	0.44
ИИ (ОШ)	1.05 [0.95, 1.17]	0.87 [0.77, 0.99] *	0.03

ИМ (ОШ)	1.23 [1.13, 1.34] ****	1.07 [0.74, 1.54]	0.47
	Большая амплитуда сезонных колебаний pO_2	Маленькая амплитуда сезонных колебаний pO_2	P
ТТГ (мМЕ/л)	0.14 [0.04, 0.24] **	0.20 [-0.60, 1.00]	0.89
ТЗ (нмоль/л)	0.15 [0.08, 0.22] ***	0.11 [-0.03, 0.25]	0.59
Т4 (мкг/дл)	0.20 [-0.10, 0.49]	0.04 [-0.71, 0.80]	0.72
СТЗ (пмоль/л)	-0.21 [-0.49, 0.07]	0.07 [-0.43, 0.56]	0.34
СТ4 (нг/дл)	-0.05 [-0.11, 0.01]	-0.01 [-0.06, 0.04]	0.28
Кортизол утро (мкг/дл)	0.15 [-1.55, 1.85]	-0.07 [-3.17, 3.02]	0.90
ОХ (мг/дл)	9.85 [2.83, 16.87] **	6.24 [1.46, 11.02] *	0.41
ЛНП (мг/дл)	13.66 [0.53, 26.78] *	9.21 [1.00, 17.43] *	0.57
ЛВП (мг/дл)	1.33 [-2.53, 5.20]	1.41 [-0.97, 3.80]	0.97
Триглицериды (мг/дл)	6.75 [-4.98, 18.49]	-10.51 [-32.76, 11.74]	0.18
Глюкоза (мг/дл)	2.13 [-0.46, 4.72]	2.71 [-0.31, 5.72]	0.77
Креатинин (мг/дл)	-0.03 [-0.05, -0.01] **	0.01 [-0.03, 0.06]	0.10
Альбумин (г/дл)	-0.03 [-0.35, 0.30]	0.18 [0.01, 0.35] *	0.27
Гематокрит (%)	0.45 [-0.11, 1.02]	0.49 [0.27, 0.71] ***	0.91
Гемоглобин (г/дл)	0.25 [0.06, 0.44] *	0.14 [-0.10, 0.38]	0.46
ИМТ (кг/м ²)	0.37 [-0.11, 0.84]	0.46 [0.01, 0.91]	0.79
САД (мм рт. ст.)	2.04 [0.45, 3.64] *	3.96 [-0.83, 8.75]	0.46
ДАД (мм рт. ст.)	1.29 [-0.67, 3.26]	6.20 [0.02, 12.39]	0.14
ЧСС (уд/мин)	-1.63 [-4.39, 1.13]	-0.65 [-2.50, 1.20]	0.56
ГИ (ОШ)	1.32 [1.20, 1.46] ****	1.28 [1.07, 1.53] **	0.76
ИИ (ОШ)	0.84 [0.76, 0.94] **	0.97 [0.81, 1.15]	0.20
ИМ (ОШ)	1.06 [0.92, 1.22]	1.32 [1.13, 1.54] **	0.04

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ – значимость различий между летом и зимой по результатам метаанализа. ОШ – отношение шансов. Результаты представлены в виде средней разницы между сезонами и доверительного интервала.

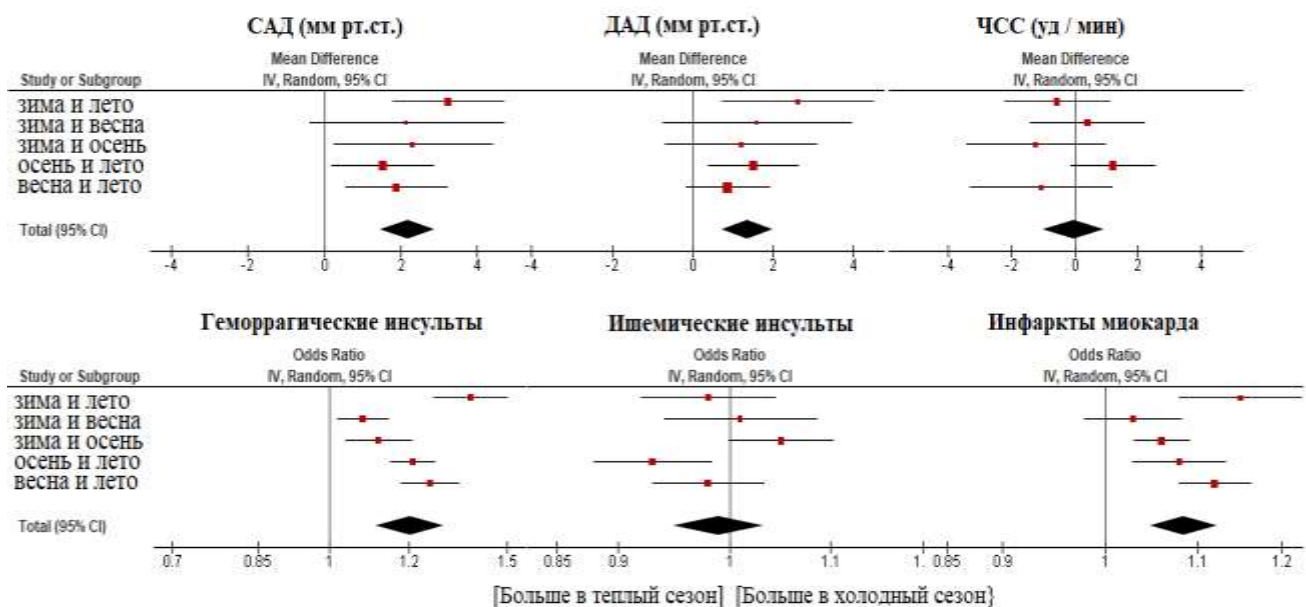


Рис.126. Ассоциации параметров гемодинамики и риска сердечно-сосудистых событий с сезонным понижением температуры воздуха.

Установлено, что индивидуальные особенности и возраст могут оказать влияние на циркадный профиль мелатонина и его сезонное изменение (Arendt et al. 1979; Illnerová et al. 1985; Magri et al. 1997; Touitou et al. 1984). Даже среди фотопериодических видов, например хомяков, попадаются особи, не реагирующие на изменение фотопериода изменением уровня мелатонина (Niehaus and Lerchl 1998). У домашних свиней реакция увеличения уровня мелатонина на короткий день отменялась резкой сменой короткого дня на длинный и обратно (McConnell and Ellendorff 1987). Многочисленные исследования показали влияние искусственного света на уровень мелатонина и его циркадный профиль у людей. Максимальное угнетение выработки мелатонина происходит при воздействии синего и фиолетового света, но даже красный, прерывистый и тусклый свет ночью вызывает циркадную реакцию (Tähhkämö et al. 2019). В нескольких работах у людей зимой наблюдали запаздывание выработки мелатонина и аномальный дневной пик гормона (Danilenko et al. 2019; Honma et al. 1992). В образцах пинеальной железы, собранных у умерших людей из Лексингтона (38° с.ш.) и Амстердама (52° с.ш.) в разное время года и суток, был обнаружен максимальный уровень пинеального мелатонина в ночное время при длинном дне по сравнению с коротким днем (Hofman et al. 1995). В эксперименте у молодых здоровых добровольцев уровень мелатонина в акрофазу при длинном дне был незначительно выше, чем при коротком дне (Wehr et al. 1993). В Швейцарии минимальный уровень циркулирующего мелатонина был у людей весной и осенью (Arendt et al. 1979), а в Японии, наоборот, в эти сезоны наблюдался максимальный уровень мелатонина (Honma et al. 1992). В высоких широтах у людей уровень мелатонина зимой был существенно выше, чем летом (Adamsson et al. 2016; Kauppila et al. 1987; Pääkkönen et al. 2008). Однако выраженная сезонная динамика мелатонина с максимальными значениями зимой наблюдалась и на Тенерифе 28° с.ш. (Moreira and Abreu 2007). Таким образом, согласно литературным данным, на уровень мелатонина оказывает влияние не только фотопериод, но и индивидуальные особенности, возраст, географическое положение, нестабильность и резкие изменения фотопериода, искусственного освещения. Интересно отметить, что прием мелатонина в течение 4 недель существенно не изменял у здоровых людей уровень ТТГ, Т3, Т4, кортизола, показателей липидного профиля, глюкозы, креатинина, альбумина, гематокрита, гемоглобина (Seabra et al. 2000).

Отсутствие, по результатам нашего метаанализа, зависимости сезонной динамики биохимических показателей от географической широты (табл. 44) также ставит под сомнение существенное влияние инсоляции и уровня витамина D на сезонную динамику параметров метаболизма современных людей. Однако следует учесть, что мелатонин и витамина D часто оказывают противоположные эффекты на биохимические параметры. Так, зимой мелатонин

снижает уровень ТТГ (Dardente et al. 2010, 2014), а дефицит витамина D, наоборот, увеличивает (Barchetta et al. 2015; Das et al. 2018). По литературным данным прием мелатонина или воздействие короткого фотопериода способствуют понижению уровня триглицеридов и ОХ (Кузьменко и др. 2023 (b); Doosti-Irani et al. 2018; Hauton et al. 2006; Mohammadi-Sartang et al. 2018; Vaughan et al. 1984). С другой стороны, дефицит солнечного света может повышать уровень ОХ в крови, позволяя метаболизму 7-дегидрохолестерина переходить к синтезу холестерина, а не к синтезу витамина D, как это могло бы происходить при большем воздействии солнечного света (Grimes et al. 1996). Также дефицит витамина D ассоциирован со снижением синтеза инсулина и увеличением инсулинорезистентности (Afzal et al. 2013).

Сегодня большинство исследователей связывают сезонные изменения в функционировании организма современного человека с годовой динамикой температуры воздуха. Однако люди обладают высокой чувствительностью к незначительным отклонениям температуры окружающей среды и активно компенсируют эти изменения, используя одежду, системы отопления и охлаждения помещений, а также регулируя потребление воды и пищи. Проведенный нами метаанализ показал зависимость от амплитуды цирканнуальных изменений температуры воздуха только для уровня циркулирующих триглицеридов и гемоглобина (табл. 44). Известно, что в теплую погоду увеличивается выделение кожного сала, которое на 34 % состоит из триглицеридов (Cunliffe et al. 1970; De Luca and Valacchi 2010). Это, вероятно, и объясняет тот факт, что сезонная динамика триглицеридов с максимальным уровнем зимой и минимальным летом имеет место в регионах с большим температурным контрастом между сезонами. Также в регионах с большой амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха сезонные изменения гемоглобина были выражены, а в климате с небольшой разницей между зимними и летними температурами – не выражены. В исследованиях, проведенных в Финляндии, была отмечена у доноров крови обратная корреляция между температурой воздуха и уровнем гемоглобина (Bäckman et al. 2016). Воздействия AMBIENTной температуры на уровень гемоглобина сложно объяснить механизмами диуреза и гемоконцентрации при воздействии холода, поскольку люди не ограничены в потреблении воды и нет аналогичной зависимости от температуры воздуха для гематокрита. Согласно исследованию Kim L.B. et al. (1992), у молодых мужчин, подвергшихся воздействию холода, наиболее существенно среди параметров красной крови повышался уровень фетального гемоглобина (в 1.6 раза). Важно отметить, что у взрослых здоровых людей нормальный уровень фетального гемоглобина составляет всего 1% от общего объема гемоглобина (Wood, 1993). По результатам нашего метаанализа сезонные колебания общего гемоглобина в среднем не превышали 3 %. Прямая корреляция между уровнем гемоглобина и триглицеридов была показана Jiang Y. et al. (2014). Zeng et al. (2013) выявили, что

повышенное содержание триглицеридов в крови может искажать результаты лабораторных анализов, приводя к ложному завышению уровня гемоглобина.

О влиянии температуры воздуха на параметры метаболизма современного человека свидетельствует и то, что, по результатам нашего метаанализа, уровень ТТГ, ТЗ, ОХ, ЛНП, глюкозы, количества эритроцитов, гемоглобина и АД у людей выше в более холодный сезон по сравнению с более теплым (рис. 125, 126). Это свидетельствует об увеличении метаболизма, что обеспечивает поддержания внутренней температуры при понижении температуры воздуха. Параметры белкового обмена, в отличие от показателей углеводного и липидного обмена, не показали однонаправленного сезонного тренда, но многие авторы также сообщают об увеличении уровня альбумина и общего белка зимой по сравнению с летом. Исключение составили работы, проведенные в высоких географических широтах (Кочан и др. 2009; Luzzio 1966) где эти показатели были выше летом, чем зимой, что, предположительно, может объясняться повышенным связыванием жирных кислот и ТГ с белками плазмы (Кочан и др. 2009; Qi et al. 2014).

Повышение/понижение уровня АД при холоде/жаре вызваны, главным образом, увеличением/уменьшением центрального объема крови при вазоконстрикции/вазодилатации сосудов кожи (Greaney et al. 2016; Wilson et al. 2009). По итогам метаанализа, сезонная динамика была установлена только для дневных значений АД, но не для ночных. Однако нами было выявлено, что в регионах с небольшой амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха, а также в более южных регионах, сезонные изменения АД максимально выражены (табл. 44). Это может быть вызвано следующими причинами. Во-первых, возможным отсутствием центрального отопления в регионах с теплой зимой. Однако есть исследования, которые не выявили зависимости сезонных колебаний АД от наличия центрального отопления (Yang et al. 2015). Во-вторых, в области высоких широт сезонное повышение мелатонина, обладающего гипотензивным эффектом, может ослабить зимний подъем АД (Pechanova et al. 2014). Действительно, большинство работ, проведенных в Финляндии и Швеции, выявили существенное повышение уровня мелатонина зимой по сравнению с летом (Adamsson et al. 2016; Kauppi et al. 1987; Pääkkönen et al. 2008). В-третьих, снижение СТЗ зимой у резидентов высоких широт, может способствовать уменьшению АД и ЧСС, которая была несколько больше летом, чем зимой, в более высоких географических широтах и в регионах с влажной зимой (табл. 44). В-четвертых, кроме температуры воздуха другие метеорологические факторы могут оказывать влияние на сезонные колебания АД. Например, у пожилых пациентов с артериальной гипертензией колебания АД в течение года были более выраженными в регионах со значительным контрастом между зимой и летом в величине атмосферного давления по сравнению с регионами, где подобный контраст слаб или отсутствует (Кузьменко и др. 2019(a)).

По результатам метаанализа, у здоровых людей сезонная динамика АД также была незначительно больше в регионах, где атмосферное давление летом было значительно ниже, чем зимой (табл. 44).

Кроме того, влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы атмосферного давления подтверждают и наши экспериментальные наблюдения. Так, у крыс, содержащихся в стандартных лабораторных условиях (при фиксированном фотопериоде и температуре воздуха, на стандартной диете), также имела место сезонная динамика САД и сердечного ритма. Так, летом у животных был минимальный уровень АД и ЧСС, в апреле наблюдалась минимальная плотность ВЧ компонента спектра ВСР, а зимой было зафиксировано смещение симпатовагусного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на работу сердца. Как повышение, так и понижение атмосферного давления от нормального уровня было ассоциировано с подъемом АД. Снижение САД и ЧСС летом было ассоциировано с годовым минимумом колебаний атмосферного давления. Можно предположить, что связанные со сменой погоды колебания атмосферного давления активируют симпатическую нервную систему и модулируют параметры гемодинамики. Однако у крыс, содержащихся, в стандартных лабораторных условиях сезонные колебания САД были существенно больше сезонных колебаний САД у жителей данной климатической зоны (северо-запад России) – 20 мм рт. ст. по сравнению с 2-3 мм рт. ст. (Мосягин и Чеснокова 2011; Суханова и др. 2014). Это может быть связано, в том числе, с нивелированием сезонных колебаний САД повышением зимой уровня мелатонина и снижением СТЗ у жителей высоких географических широт, которое невозможно у животных, содержащихся при фиксированном фотопериоде и температуре воздуха.

Проведенный метаанализ показал существенное повышение уровня ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы и гематокрита (но не количества эритроцитов) зимой по сравнению с летом в климате, в котором зимой атмосферное давление существенно выше, чем летом (табл. 44). Подобный тип климата характерен, например, для Восточной Азии, Ближнего Востока и Южной Австралии. Известно, что атмосферное давление определяет парциальное давление альвеолярного газа и кислородную сатурацию гемоглобина (Pope et al. 1999; Sharma et al. 2019). По наблюдениям Ruíz-Argüelles G.J. et al. (1980) снижение гематокрита без изменения количества эритроцитов, а за счет уменьшения их размера, характерно для легкой гипоксии. В свою очередь, гипоксия ассоциирована со снижением уровня циркулирующего ТРГ и ТТГ (Fathzadeh et al. 2005; Surks 1969; Xie et al. 2020), а также с увеличением экспрессии DIO3 (Simonides et al. 2008). То есть влияние гипоксии на активность ТГ, скорее всего, осуществляется по гипоталамо-гипофизарной оси и направлено на снижение скорости метаболизма при недостатке кислорода. ТТГ участвует в липидном обмене и глюконеогенезе (Li et al. 2017 (a); Mullur et al. 2014). В ряде работ показано, что у людей более высоким значениям ТТГ соответствуют более высокие значения ОХ,

липопротеинов, глюкозы, АД (Asvold et al. 2007; Laclaustra et al. 2015; Santos-Palacios et al. 2013; Wang et al. 2012; Wanja et al. 2012). Есть сообщения, что умеренная гипоксия приводит к снижению уровня ОХ, липопротеинов и глюкозы (Wee and Climstein 2015; Woolcott et al 2015). Известно, что снижение концентрации холестерина в клеточной мембране при гипоксии способствует поступлению кислорода в клетку (Zuniga-Hertz and Patel 2019). Кроме того, имеются наблюдения прямой взаимосвязи между циркулирующими липидами, глюкозой и гематокритом (Adlercreutz and Tallqvist 1959; Lopes et al. 2018; Tamariz et al. 2008). Установлено, что повышение гематокрита способствует увеличению связанной с потоком инсулинорезистентности, диффузионного транспорта холестерина между эритроцитами и липопротеинами плазмы, а также концентрации веществ в меньшем объеме плазмы. С другой стороны, следует рассмотреть возможность влияния повышенного уровня ТТГ в зимний период на повышение гематокрита, учитывая обнаружение рецепторов ТТГ на мембранах эритроцитов и стимуляцию выработки цАМФ в эритроцитах в 2–10 раз при введении ТТГ (Balzan et al. 2009). Тем не менее, ряд исследований не выявил прямой корреляции между концентрацией ТТГ и показателем гематокрита (Bremner et al. 2012; Refaat 2015; Schindhelm et al. 2013).

Кроме того, проведенный метаанализ показал (табл. 44), что в регионах, где относительная влажность воздуха выше летом, чем зимой, были значимые цирканнульные колебания ТТГ, ТЗ, ЛВП (с максимальными значениями зимой и минимальными летом) и утреннего кортизола (с максимальными значениями летом и минимальными зимой). Существенное влияние атмосферного давления и относительной влажности воздуха на сезонную динамику ТТГ подтвердили и два крупных кросс-секционных исследований (с участием более 100000 человек). Так, исследование в Италии (в Модене, где климат со слабо выраженной сезонной динамикой среднемесячного атмосферного давления и влажной зимой) не выявило различий в уровне ТТГ зимой по сравнению с летом (Santi et al. 2019). Напротив, в Пекине (климат с ярко выраженной сезонной динамикой среднемесячного атмосферного давления и влажным летом) наблюдалось значительное увеличение ТТГ зимой по сравнению с летом (Wang et al. 2018).

Известно, что pO_2 в воздухе, кроме атмосферного давления, зависит от температуры и относительной влажности воздуха. Так, высокая влажность воздуха и жара усиливают гипоксическое действие низкого атмосферного давления (Гинзбург и др. 2014; Sharma et al. 2019). Во многих регионах Восточной Азии летом наблюдается как существенное понижение атмосферного давления, так и высокая влажность воздуха. Для климата Европы, Ближнего Востока, Сибири, Австралии характерно понижение влажности воздуха летом по сравнению с зимой. Однако, если нам удалось установить ассоциации сезонной динамики параметров метаболизма с годовой динамикой атмосферного давления и относительной влажности воздуха, то ассоциация с годовой динамикой pO_2 , рассчитанной по уравнению Менделеева-Клапейрона

(Гинзбург и др. 2014), была выявлена только для ТТГ и креатинина (табл. 44), вероятно, поскольку именно ТТГ является ключевым гормоном, сезонная динамика которого определяет цирканнуальные колебания остальных параметров; а повышение уровня креатинина в условиях гипоксии хорошо известно и является следствием напряженной работы почек (Coste et al. 2007). Также это может быть связано и с тем, что уравнение Менделеева-Клапейрона включает в себя температуру воздуха, сезонные колебания которой могут быть минимизированы искусственным отоплением и кондиционированием. Однако при расчете парциального давления альвеолярного кислорода (PaO_2) учитывается только атмосферное давление и влажность воздуха (Sharma et al. 2019):

$$PaO_2 = (P - PH_2O)0.21 - \left(\frac{PaCO_2}{RQ} \right) \quad (4), \quad \text{где}$$

P — атмосферное давление на уровне местности (мм рт. ст.), PH_2O — парциальное давление водяного пара, 0.21 — объемная доля кислорода в воздухе, $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в альвеолах (в нормальных физиологических условиях составляет приблизительно 40-45 мм рт. ст.), RQ — коэффициент дыхания (зависит от физиологического состояния человека, стандартное значение 0.82).

При этом PaO_2 в большей степени определяется величиной атмосферного давления, чем относительной влажностью воздуха. Кроме того, влияние атмосферного давления на организм не может быть минимизировано, в то время как высокая влажность зимой при наличии центрального отопления, наоборот, сменяется повышенной сухостью воздуха в помещении; однако высокую влажность воздуха летом понизить сложно. С другой стороны, скорее всего, именно комплексное влияние атмосферного давления, жаркой погоды и высокой влажности воздуха помешало с помощью многофакторного анализа выявить ассоциацию между сезонной динамикой атмосферного давления и сезонными изменениями параметров метаболизма. Также с помощью многофакторного анализа мы могли исследовать только среднюю разницу без учета доверительного интервала.

Влажность воздуха может оказывать влияние на организм не только модулируя pO_2 , но и, например, препятствуя испарению пота и способствуя тепловому стрессу или, наоборот, усиливая дискомфорт в условиях холодной погоды. Так, в регионах, в которых относительная влажность воздуха выше зимой по сравнению с летом, была более выражена сезонная динамика ОХ за счет цирканнуальных колебаний ЛНП, что было подтверждено многофакторным анализом. В регионах, в которых летом влажность воздуха больше, чем зимой, амплитуда сезонных колебаний ОХ была существенно меньше, а уровень утреннего кортизола летом больше по сравнению с зимой (табл. 44). Это, возможно, объясняется тем, что повышение влажности воздуха во время жары ассоциировано с уменьшением испарения пота и ухудшением

охлаждения тела, что может вызвать симптомы теплового стресса (Moyen et al. 2014 (a, b)). Было показано, что при тепловом стрессе наблюдается увеличение циркулирующего ОХ, в основном, за счет увеличения ЛНП (Keatinge et al. 1986).

Любые дискомфортные условия (жара, холод, гипоксия) вызывают повышение уровня глюкокортикоидов и катехоламинов (Goldstein and Kopin 2008). По результатам метаанализа без учета особенностей климата региона у людей уровень кортизола был существенно больше зимой, чем весной, а между зимой и летом существенных различий не было (рис. 125). Тем не менее, метаанализ пяти исследований выявил значительное повышение норадреналина зимой по сравнению с летом (рис. 125), что может указывать на увеличение активности симпатической нервной системы в холодный сезон. Однако сложно сделать окончательный вывод, поскольку большинство исследований было проведено в умеренном климате.

Несмотря на то, что климатические условия оказывали влияние на сезонную динамику ТТГ, кортизола, ОХ, липопротеинов и глюкозы, мы не выявили убедительных доказательств зависимости цирканнуальных колебаний ИМТ от особенностей климата региона (табл. 44). Скорее всего, сезонные колебания ИМТ и процентного содержания жира сильно связаны с изменениями в образе жизни в течение года.

Сезонные изменения в массе тела могут быть вызваны сезонными изменениями в физической активности, на которую оказывают влияние погодные условия, особенности профессии, возраста, занятие сезонными видами спорта. Установлено, что в умеренном климате среднестатистический человек делает больше шагов летом, чем зимой (Shephard and Aoyagi 2009). Кроме того, ряд исследований, включенных в наш метаанализ, свидетельствуют о заметном росте физической активности летом по сравнению с зимой (Chiriboga et al., 2009; Clemes et al., 2011; Goodwin et al., 2001; Mitsui et al., 2010; O'Connell et al., 2014). Однако в климате с очень жарким летом (в Катаре), наоборот, наблюдали снижение физической активности летом (Sayegh et al. 2016).

Сезонные колебания в диете определяются сезонными сельскохозяйственными продуктами, характерными для региона, доступностью внесезонных импортных продуктов, а также различными культурными традициями, связанными с праздниками и постами. Однако то, что, по результатам нашего метаанализа, вектор сезонной динамики показателей липидного профиля и глюкозы совпадал в Северном и Южном полушарии свидетельствует о том, что, например, Рождественские праздники не оказывают влияния на сезонные колебания этих параметров. Stelmach-Mardas M. et al. (2016) с помощью метаанализа работ, исследующих сезонные изменения в диете, выявили, что: с зимы по весну потребление фруктов уменьшалось, тогда как овощей, яиц и алкогольных напитков увеличивалось; с весны по лето потребление овощей еще больше увеличивалось, а злаков сокращалось; с лета по осень количество в рационе

фруктов и злаков увеличивалось, а овощей, мяса, яиц и алкогольных напитков уменьшалось; с осени по зиму количество злаков уменьшалось; зимний или послеуборочный периоды были связаны с повышенным потреблением энергии. Американские авторы (Ma et al. 2006) установили, что люди в холодный сезон употребляют больше насыщенных жиров, в теплый – ненасыщенных жиров, весной диета содержит максимальное количество углеводов, а потребление протеинов существенно не изменяется в течение всего года. Исследования в Шотландии показали сезонные различия в рационе по витаминам, но не по общему количеству калорий. Потребление витамина А было максимально весной, витамина С – летом и осенью, витамина Е – летом (Fyfe et al. 2010). Известно, что прием витамина С и Е способствует снижению триглицеридов, ОХ и ЛНП (Asbaghi et al. 2019; Dobson et al. 1984). Максимальная сезонная разница в составе диет наблюдается в более северных регионах, однако мы не обнаружили ассоциаций географической широты с выраженностью сезонных изменений в общем метаболизме. Согласно данным ряда исследований, включенных в наш метаанализ, не выявлено значимых различий в калорийности рациона между зимним и летним периодами (Anthanont et al. 2017; Chiriboga et al. 2009; O'Connell et al. 2014; Pasquali et al. 1984). Также в сезонной динамике потребляемых калорий отсутствовали различия между полами (Chiriboga et al. 2009; O'Connell et al. 2014). Кроме того, анализ отдельных научных работ свидетельствует о том, что водный баланс демонстрирует стабильность на протяжении всего года (Leiper et al. 2005; Malisova et al. 2013).

Скорость метаболизма и общий расход энергии у людей по данным большинства работ также существенно не изменялись зимой по сравнению с летом (Anthanont et al. 2017; Buchowski et al. 2009; Calton et al. 2017; Haggarty et al. 1994; Leonard et al. 2014; Plasqui and Westerterp 2004). Однако есть работы, в которых зафиксировали значительное увеличение базальной скорости метаболизма зимой по сравнению с летом (Pham et al. 2020; Umemiya 2006). Интересно отметить, что эти исследования были проведены в Сеуле и Осаке, для климата которых характерно существенное повышение атмосферного давления и pO_2 зимой по сравнению с летом. Показано, что базальная скорость метаболизма возрастает с увеличением pO_2 до достижения плато (Seibel and Deutsch 2020). Однако из-за недостаточного количества работ мы не смогли проанализировать сезонную динамику базальной скорости метаболизма и ее зависимость от климата.

В итоге, метаанализ выявил однонаправленные сезонные тренды и схожие ассоциации с метеорологическими факторами для ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы, гематокрита, что может свидетельствовать о ключевой роли сезонной динамики ТТГ в цирканнуальных изменениях в общем метаболизме человека. Понижение температуры воздуха ассоциировано с увеличением активности ТГ и параметров метаболизма. Было установлено, что помимо температуры воздуха,

сезонная динамика функционирования организма зависит от сезонных колебаний атмосферного давления и относительной влажности воздуха. Существенное снижение атмосферного давления летом ассоциировано с выраженным снижением параметров метаболизма, которое, по-видимому, связано со снижением pO_2 . Сезонную динамику величины и вариабельности атмосферного давления невозможно нивелировать, поэтому она может оказывать влияние на функционирование организма и в стандартных лабораторных условиях. Результаты наших экспериментальных исследований показали ассоциации сезонных колебаний АД и сердечного ритма с цирканнуальными колебаниями вариабельности атмосферного давления. Относительная влажность воздуха может усиливать эффекты гипертермии, гипотермии и гипоксии. Мы не нашли убедительных доказательств влияния географической широты на сезонные изменения в общем метаболизме современного человека. Однако то, что у резидентов высоких географических широт сезонные колебания уровня АД существенно меньше, чем сезонные колебания АД у крыс, содержащихся в аналогичной климатической зоне, но при фиксированном фотопериоде, а также у людей, живущих в зоне низких географических широт, полностью не позволяет исключить эффект сезонных изменений фотопериода и мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы.

4.2. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий, ее ассоциации с климатом региона. Метеочувствительность и адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы

Всего было проанализировано 70 публикаций, исследующих сезонный риск ССС в климатических зонах от умеренной до тропической (рис. 127). В 26 работах была представлена статистика по ГИ, в 32 работах – по ИИ, 31 – по ИМ.

Исследуя зависимость ССС от метеорологических факторов, необходимо учитывать этиопатогенез этих патологий. Если ГИ возникают при разрыве сосуда или аневризмы головного мозга, то ИИ и ИМ связаны с сужением и закупоркой артерий, как правило, в результате тромбоза или атеросклероза сосудов. Следовательно, можно предположить, что внешние условия, которые будут способствовать увеличению напряжения сосудистой стенки, могут спровоцировать ГИ, а факторы, усиливающие ишемию, образование тромбов, атеросклероз, будут способствовать ИИ и ИМ.

По результатам проведенного метаанализа ГИ и ИМ менее вероятны в более теплый сезон по сравнению с более холодным. Тренд сезонной динамики ГИ и ИМ совпадает с цирканнуальным трендом АД (рис. 126). Кроме того, сезонный риск ИМ был повышен в регионах



Рис. 127. География исследований сезонной динамики сердечно-сосудистых событий, включенных в метаанализ.

с небольшой разницей между зимними и летними температурами, а ГИ в низких географических широтах (табл. 44), где имеет место максимальная амплитуда сезонных изменений АД. Это свидетельствует в пользу того, что именно повышение АД является существенным провоцирующим фактором для ГИ и ИМ. Если у здоровых людей сезонные колебания САД по результатам нашего метаанализа в среднем составляли 3-4 мм рт. ст., то при наличии артериальной гипертензии амплитуда сезонных изменений САД увеличивается до 11-13 мм рт. ст. (Кузьменко и др. 2019 (a); Kollias et al., 2020). Взаимосвязь вероятности ИИ с сезонными колебаниями уровня АД менее очевидна. Хотя ИИ часто случаются у пациентов с артериальной гипертензией, известно, что ИИ может быть спровоцирован как повышением, так и падением АД (Gąsecki et al. 2020). Повышенный риск ССС зимой ассоциирован с максимальным уровнем ТТГ, ОХ, глюкозы, гематокрита, ИМТ в этот сезон (табл. 44). Японские исследователи сообщают о максимально плохих ангиографических показателях (минимальный просвет сосуда, максимальный липидный налет) у пациентов с острым коронарным синдромом именно зимой (Shibuya et al. 2019). Другие авторы показали корреляцию между низкими температурами и эндотелиальной дисфункцией, что связано, в том числе, с уменьшением уровня оксида азота (Liddle et al. 2022; Widlansky et al. 2007). Следует отметить, что повышение показателей липидного профиля увеличивает ССС, вызванные ишемиями, но не ГИ, риск которого по данным Matsuoka H. et al. (2020) даже демонстрирует обратную ассоциацию с уровнем ОХ, который входит в состав клеточных мембран и повышает их прочность.

Согласно результатам метаанализа, минимальная вероятность ИИ приходится на осень и не ассоциирована с понижением температуры воздуха. Риск ИИ зимой по сравнению с летом определялся особенностями климата региона. В регионах, где наблюдалось значительное снижение атмосферного давления и pO_2 в воздухе и повышение относительной влажности летом, вероятность ИИ в это время года значительно возрастала по сравнению с зимой. В климате без существенных годовых колебаний атмосферного давления и с влажной зимой сезонная динамика ИИ была не выражена или слегка смещена в сторону зимы. Зависимость риска ИИ от атмосферного давления подтвердил и многофакторный анализ. Амплитуда цирканнуальных колебаний температуры воздуха не оказывала влияния на сезонную динамику ИИ (табл. 44). Кроме того, в климате с небольшой амплитудой цирканнуальных колебаний атмосферного давления и pO_2 , а также в регионах, где влажность воздуха больше зимой по сравнению с летом, увеличение ОШ ИМ зимой по сравнению с летом было значимо. В регионах с противоположными климатическими тенденциями – незначимо (табл. 44). Следует отметить, что, как и в случае сезонной динамики параметров метаболизма, ассоциации сезонного риска ССС, вызванных ишемией, с pO_2 были слабее выражены, чем с атмосферным давлением (табл. 44). Сезонный риск ГИ не зависел от характера цирканнуальных колебаний атмосферного давления, относительной влажности и pO_2 (табл. 44).

Ранее многие авторы связывали увеличение риска летом ИИ и ИМ с жарой (Akioka et al. 2019; Cao et al. 2016; Ku et al. 1998; Lian et al. 2015; Park et al. 2019), предполагая, что при жаре увеличивается вязкость крови и тромбообразование (Keatinge et al. 1986; Lavados et al. 2018). Однако в бразильском исследовании была выявлена ассоциация увеличения инцидентов тромбоэмболий с понижением температуры воздуха (Ohki and van Bellen 2017). Более того, в большинстве регионов Восточной Азии и Ближнего Востока летом наблюдается жаркая погода с низким атмосферным давлением. Однако, наш метаанализ показал, что гематокрит у людей, живущих в таком климате, летом не увеличивается, а наоборот, уменьшается. Повышенный гематокрит может приводить к снижению кровотока и, как следствие, к стимуляции тромбообразования; однако, умеренное повышение этого показателя в пределах нормы способствует улучшению снабжения органов кислородом (Braekkan et al. 2010; Thorling and Erslev 1968; Waltz et al. 2015). Кроме того, в регионах с жарким летом, но без сильных сезонных колебаний атмосферного давления, например, в Италии, Хорватии и Греции, ИИ и ИМ чаще случались зимой, а не летом (González Hernández et al. 2004; Karagiannis et al. 2010; Knezovic et al. 2018; Manfredini et al. 2009, 2010; Moschos et al. 2004; Ricci et al. 1992; Spengos et al. 2003).

Известно, что снижение атмосферного давления, помимо гипоксического воздействия, связано с повышенным риском тромбообразования. Показано, что снижение атмосферного давления на 10 гПа увеличивает относительный риск тромбоза глубоких вен на 2.1 % (Brown et

al. 2009). Есть наблюдение, что гипобарическое воздействие активирует коагуляцию (Schobersberger et al. 2002). Однако, опираясь на результаты публикаций (Jang et al. 2012; Li et al. 2017(b); Ma et al. 2011; Tan et al. 2006), включенных в метаанализ (Zhao et al. 2020), исследующий сезонную динамику тромбоэмболий, можно сделать вывод, что в регионах Восточной Азии (Китай, Корея), тромбоэмболии чаще случаются зимой, чем летом. Было показано, что помимо холестерина и гематокрита зимой по сравнению с летом увеличивается концентрация факторов, способствующих свертыванию крови (Mavri et al. 2001; Sung 2006; van der Bom et al. 1997).

В итоге, низкое атмосферное давление, скорее всего, повышает риск ССС, связанных с ишемией, не активируя тромбообразования, а снижая pO_2 . Летом в условиях жары и легкой, но продолжительной, гипоксии дилатация сосудов кожи, констрикция висцеральных сосудов, уменьшение центрального объема крови и АД, а также уровня глюкозы, будут ухудшать кровоснабжение и питание (особенно головного мозга) и потенцировать эффект гипоксии. Следует отметить, что влияние гипоксии на риск ишемий может быть как непосредственным, так и опосредованным, например через усиление эндотелиальной дисфункции. Известно, что при гипоксии из-за гормональных сдвигов и разобщения eNOS происходит уменьшение уровня оксида азота, усиливается окислительный стресс и воспаление (Janaszak-Jasiecka et al. 2021). Эти моменты важно учитывать для профилактики ИИ и ИМ в жаркий сезон.

Метеорологические факторы, которые ассоциированы с уменьшением pO_2 и смещением вероятности ИИ на лето, ослабляли выраженность сезонной динамики ИМ с максимумом зимой, но обычно не изменяли вектор сезонных колебаний ИМ на противоположный (табл. 44). Тем не менее, исследования зависимости ССС от снижения кислородной сатурации гемоглобина, например при апноэ или в горном климате, показали увеличение риска, как для инсультов, так и для ИМ (al Tahan et al. 1998; Gottlieb et al. 2010; Klug et al. 2011; Redline et al. 2010). С другой стороны, кислородотерапия была более эффективна в профилактике ИИ, чем ИМ (James et al. 2020; Singhal 2006). Вероятно, по этой причине в случае ИМ повышение pO_2 в воздухе зимой не всегда компенсирует отрицательного влияния зимнего повышения АД и показателей липидного профиля.

Закономерности сезонной динамики ССС, полученные в результате метаанализа, подтверждаются данными из Регистра госпитализаций по РФ. Несмотря на значительное климатическое разнообразие России, простирающейся от субарктического до субтропического пояса, для большинства регионов характерен выраженный контраст температур и атмосферного давления между зимним и летним периодами; в большинстве регионов РФ pO_2 значительно больше зимой, чем летом (с амплитудой 30 г/м³ и более). По данным Регистра в РФ ГИ чаще случаются зимой и весной, чем летом и осенью, вероятность ИИ увеличивается весной и летом, риск ИМ – весной, при отсутствии разницы между зимой и летом, но ОКС чаще случается зимой

и весной, чем летом. Была выявлена корреляция вероятности ГИ и ИИ летом с более низкими температурами воздуха в регионе. Этот результат логичен, поскольку в северных регионах РФ лето достаточно холодное, и при отсутствии отопления эффекты температуры воздуха будут выражены. Кроме того, вероятность ИИ и ИМ летом была ассоциирована с более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе. Однако подобных ассоциаций не было обнаружено для ОКС и ГИ. Вероятность ИИ зимой имела прямую взаимосвязь с более высокими значениями атмосферного давления в регионе. С одной стороны, высокое атмосферное давление увеличивает pO_2 , что препятствует ИИ. С другой стороны, было зафиксировано уменьшение просвета сонных и позвоночных артерий у пациентов с артериальной гипертензией при повышении атмосферного давления (Мельников и др., 2014).

Существенное влияние атмосферного давления и pO_2 на риск связанных с ишемией патологий также подтверждают наши эксперименты по моделированию у крыс реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим», которые показали, что хуже всего такая гипертензия развивалась зимой (с вероятностью 20 %), когда наблюдались самые высокие значения атмосферного давления и pO_2 . К настоящему времени установлено, что активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитию реноваскулярной гипертензии, помимо снижения перфузионного давления в почке, также способствуют окислительный стресс и воспаление, вызванные недостатком кислорода (Heyman et al. 2008; Textor and Lerman 2019). Кроме того, при стенозировании почечной артерии активируются и механизмы, которые противодействуют развитию гипертензии: барорецепторный рефлекс, натрийуретический пептид, аденозин, ангиотензина 1-7, простагландины (Кузьменко и др. 2023(с); Martinez-Maldonado 1991; Van Twist et al. 2014). В экспериментах наблюдали уменьшение с помощью кислородотерапии почечной дисфункции, вызванной ишемией почек (Ramalho et al. 2012), а также существенное снижение уровня АД при реноваскулярной гипертензии с помощью антиоксидантов (Кузьменко и др. 2023 (с)). Кроме того, по итогам нашего метаанализа и исследования (Coste et al. 2007) снижение pO_2 ассоциировано с увеличением уровня циркулирующего креатинина, что может свидетельствовать о более напряженной работе почек в условиях даже умеренной гипоксии. В итоге можно предположить, что высокие значения атмосферного давления и pO_2 , которые наблюдались в Санкт-Петербурге зимой в период проведения экспериментов, нивелировали гипоксию почки, в результате чего, вероятно, в меньшей степени активировалась ренин-ангиотензиновая система, меньше снижался барорецепторный рефлекс (на что указывают высокие значения ВСР в группе животных, клипированных зимой) и хуже развивалась гипертензия. Максимальная вероятность развития реноваскулярной гипертензии у крыс была весной (56 %). Скорее всего, это было связано с угнетением парасимпатических влияний на работу сердца в апреле.

Несмотря на то, что анализ зависимости сезонного риска ССС от географической широты показал высокий риск ИИ летом в низких широтах, высокий риск ИМ зимой в высоких широтах (табл. 44), увеличение риска скорее всего связано не с эффектом изменения фотопериода, а с метеорологическими условиями. Однако, по результатам метаанализа и данным регистра РФ, и зимний подъем АД, и зимний риск ГИ уменьшались с увеличением широты. Это может быть связано не только частым отсутствием центрального отопления в южных регионах, но и существенным увеличением уровня мелатонина зимой у жителей высоких широт (Adamsson et al. 2016; Kauppi et al. 1987; Pääkkönen et al. 2008). Есть мнение, что мелатонин благодаря своим антиоксидантным и гипотензивным свойствам обладает кардиопротективным эффектом, а прием мелатонина способен снизить риск ССС (Jiki et al. 2018; Pechanova et al. 2014). Тем не менее, риск ССС у людей, живущих на севере Европы выше зимой, чем летом (Harvey et al. 2020; Jakovljević et al. 1996; Khan et al. 2005; Sarna et al. 1977). [Публикация Harvey N.C. et al. (2020) не была включена в наш метаанализ по причине отображения госпитализаций в виде сложного графика, а для публикации Sarna S. et al. (1977) отсутствует полный текст.] С другой стороны, дефицит витамина D может увеличивать риск ССС зимой (Brøndum-Jacobsen et al. 2012, 2013; Sokol et al. 2011). Однако, в метаанализе McKenna M.J. (1992) было показано, что амплитуда сезонных изменений витамина D у жителей Скандинавии не больше, чем у жителей Центральной Европе, а потребление с пищей (в основном за счет употребления жирных видов рыбы) и средний уровень витамина D в крови у скандинавов выше, чем у других европейцев. Следует отметить, что в среднем в странах Южной Европы ССС случались существенно реже, чем в странах Северной и Центральной Европы. В России минимальное количество ССС было зарегистрировано в Северо-Кавказском ФО, максимальное – в Приволжском, Сибирском, Уральском и Северо-Западном ФО. Это может быть связано с лучшей инсоляцией, большим потреблением овощей и фруктов, а также с генетическими особенностями населения (Martínez-González et al. 2019).

Метаанализ показал, что сезонный риск ГИ и ИМ не зависел от пола, но ИМ чаще случались у мужчин, чем у женщин. Однако зимой риск ИИ возрастал у женщин, но не у мужчин. Возможно, женщины более чувствительны к сезонным колебаниям в общем метаболизме, поскольку было показано большее провоцирующее влияние, например, абдоминального ожирения, высокого уровня АД и глюкозы на риск ССС у женщин, чем у мужчин (Peters et al. 2014; Rodríguez-Campello et al. 2017; Roush et al. 2015). Исследования выявили, что женский организм охлаждается активнее, чем мужской, и хуже адаптируется к жаре из-за меньшей интенсивности потоотделения. Кроме того, женщины демонстрируют более сильную физиологическую реакцию на недостаток кислорода (Gargaglioni et al. 2019; Hutchins et al. 2022; Kenney 1985). Важно учитывать, что изменения уровня половых гормонов в течение года, которые оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему (Poorthuis et al.

2017), могут влиять на сезонную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. Ряд исследований указывает на то, что у женщин репродуктивного возраста уровень эстрогенов снижается в период короткого светового дня и увеличивается при длинном (Радыш и др. 2011; Yie et al. 1995). Известно, что мелатонин подавляет выработку эстрогенов, блокируя фермент ароматазу, который участвует в превращении андрогенных предшественников в эстрогены (Tenorio et al. 2015). Однако в данной диссертационной работе не представлен метаанализ сезонной динамики половых гормонов у людей в связи с небольшим количеством публикаций по этой теме (особенно по сезонной динамике женских половых гормонов).

Согласно результатам метаанализа, пожилой возраст был ассоциирован с увеличением количества ССС, а также с большим влиянием холодного сезона на риск ССС, особенно инсультов. Исследования (Cheng et al. 2019; Danet et al. 1999; Morabito et al. 2005; Wang et al. 2016) показали, что колебания температуры воздуха чаще являются причиной инсультов и ИМ у пожилых людей, чем у молодых. Хотя результаты нашего метаанализа не выявили связанных с возрастом существенных изменений в сезонной динамике биохимических/физиологических параметров, многие авторы сообщают об преувеличенном гипертензивном ответе на понижение температуры и колебания pO_2 у пожилых людей (Кузьменко и др. 2019 (d), 2020; Paleczny et al. 2014), который еще больше усиливается при наличии артериальной гипертензии (Greaney et al. 2017; Kara et al. 2003).

По результатам наших экспериментов непродолжительное воздействие гипотермии не вызвало устойчивых изменений АД и ЧСС ни у молодых, ни у старых крыс, однако у старых животных после гипотермии отмечалось угнетение ВЧ компонента спектра ВСР. Другие авторы также наблюдали быстрое восстановление параметров гемодинамики у людей и животных после кратковременной гипотермии (Hintsala et al. 2014; Liu et al. 2015; Vianna and Carrive 2009). Liu Y.P. et al. (2015) отмечали у крыс уменьшение ВСР при непродолжительном низкотемпературном стрессе, сохранявшееся и после окончания экспозиции, в то время как АД и ЧСС были уже на нормальном уровне.

Также проведенные нами экспериментальные исследования на крысах, показали, что как понижение, так и повышение атмосферного давления от нормального уровня вызывает повышение АД. Причем у старых животных эти эффекты были выражены максимально, а в ответ на понижение атмосферного давления кроме повышения АД наблюдалась еще и тахикардия, а также угнетение ВЧ компонента спектра ВСР. Угнетение тонуса вагуса на внешнее воздействие у старых животных, может свидетельствовать о снижении вегетативной гибкости при старении, что и может являться основной причиной повышенной метеочувствительности.

Известно, что падение атмосферного давления вызывает снижение pO_2 , на которое реагируют хеморецепторы, запуская физиологические реакции: повышение активности

симпатической нервной системы, учащение дыхания и сердечного ритма, подъем АД (Prabhakar et al. 2015). В ряде исследований было показано повышение уровня АД при понижении атмосферного давления (Morabito et al. 2008; Weinbacher et al. 1996). Однако другие авторы наблюдали констрикцию артерий и подъем уровня АД при росте атмосферного давления (Карпина и др. 2011; Мельников и др. 2014). Овчарова В.Ф. (1981) показала, что в зависимости от сопутствующих условий (температура и влажность воздуха) и амплитуды изменения понижение атмосферного давления может вызывать гипотензивный или гипоксический эффекты, а повышение атмосферного давления – тонизирующий или спастический эффекты. Гипоксический и спастический эффекты сопровождаются тахикардией и повышением уровня АД. Однако при длительной гипоксии уровень периферического АД снижается, но повышается пульмонарное АД (Whayne 2014). Интересно отметить, что была установлена U-образная взаимосвязь между атмосферным давлением и ИМ и ИИ, особенно выраженная у пожилых пациентов (Danet et al. 1999; Rakers et al. 2016; Shaposhnikov et al. 2014; Tarnoki et al. 2017).

В итоге, по результатам диссертационной работы, можно сделать вывод, что понижение температуры воздуха повышает вероятность ГИ и ИМ, а падение pO_2 в воздухе летом способствует увеличению количества ССС, связанных с ишемией. Повышенный риск ССС зимой ассоциирован с максимальным уровнем АД, ТТГ, ОХ, глюкозы, гематокрита, ИМТ в этот сезон. Не только колебания температуры воздуха, но и колебания атмосферного давления могут вызвать сдвиги параметров гемодинамики, что также может стать причиной роста ССС зимой в регионах, где наблюдается увеличение вариабельности атмосферного давления в этот сезон. При старении снижаются адаптивные способности сердечно-сосудистой системы, увеличивается реактивность параметров гемодинамики на колебания метеорологических факторов, а также возрастает риск ССС при смене сезона с более теплого на более холодный. Пол также может оказать влияние на сезонную динамику инсультов.

Зависимость ССС от метеорологических условия необходимо учитывать при разработке рекомендаций по профилактике ССС. Так для предотвращения ГИ очень важно не допускать высокого уровня АД, при этом для пациентов с потенциальным риском ИИ будут опасны как высокие, так и низкие значения АД. Известно, что увеличение АД и ЧСС часто выполняет компенсаторную функцию, позволяющую улучшить кровоснабжение при ишемии органа (Hulin et al. 2009). Лучшие исходы при ИИ наблюдались у пациентов с более высокими значениями АД во время приступа (Semplicini et al. 2003). Таким образом, снижение АД и перфузии головного мозга в теплый сезон могут ухудшить состояние пациентов при гипоксических условиях, которые наблюдаются летом в ряде регионов. Многие исследователи отмечают, что режим приема и дозировка антигипертензивных препаратов нуждаются в сезонной коррекции (Arakawa et al. 2019; Narita and Kario 2023). Кроме того, желательно поддерживать комфортные внешние

условия (отоплением, кондиционированием, одеждой), вести здоровый образ жизни (умеренное питание, достаточное потребление воды, физическая активность) и контролировать показатели липидного профиля, уровень глюкозы, вязкость крови. Нужно помнить, что гипотермия, особенно продолжительная и без предварительной адаптации, может являться триггером для развития гипертонической болезни, а также увеличивать риск инсульта и инфаркта.

4.3. Влияния геомагнитной активности на риск сердечно-сосудистых событий. Адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы на геомагнитные возмущения

В ходе нашего исследования, посвященного изучению корреляции между числом госпитализаций по поводу ССС и уровнем геомагнитной активности на протяжении 11-летнего цикла солнечной активности (1998-2009 г.г.), были выявлены следующие тенденции. В Северной Европе наблюдалась прямая зависимость между числом госпитализаций по причине ИБС и ЦВП и количеством дней с повышенной солнечной активностью в течение года. Для стран Центральной Европы подобная ассоциация наблюдалась исключительно в отношении ИБС. В Южной Европе значимых связей между госпитализациями по поводу ССС и интенсивностью геомагнитных возмущений зафиксировано не было. Наши данные также свидетельствуют о том, что в Северной Европе в 2003 году, отмеченном пиком солнечной активности, зафиксирован рост госпитализаций по ИБС на 29% и по ЦВП на 23% по сравнению с 2009 годом, когда солнечная активность была на минимальном уровне.

Наши результаты противоречат результатам других исследований. Так, в работе шведских авторов (Messner et al. 2002) не было обнаружено взаимосвязи между геомагнитной активностью и количеством госпитализаций и смертей по поводу ИМ. Однако эти авторы исследовали период 1985-1998 г.г. с достаточно стабильной геомагнитной активностью: в год с минимальной геомагнитной активностью было зарегистрировано 26 магнитных бурь, в год с максимальной - 67 (Обридко и др. 2013), а Ap индекс не превышал 60 нТл. Мы же исследовали период 1998-2009 г.г., в течение которого солнечная активность была очень вариабельна: в 2003 г. было зарегистрировано 109 магнитных бурь, в 2009 – всего 7, в остальное время – от 26 до 72 (Обридко и др. 2013), Ap индекс во время магнитных бурь 2003-2005 г.г. превышал 100 нТл, достигая 200 нТл. В 2003 г было 148 дней с повышенной геомагнитной активностью, а в высоких широтах – 222 дня, причем в течение 54 дней Ap индекс превышал 50 нТл. Vencloviene J. et al. (2020), исследуя период 2000-2012 г.г., также зафиксировали в 2003 г увеличение количества острых ИМ в городе Каунас (54.5°с.ш., 23.6°в.д., Литва). Установлено, что помимо интенсивности штормов,

важными факторами, влияющими на риск ССС, являются частота и продолжительность геомагнитных возмущений (Belenko et al. 2025).

По итогам данной диссертационной работы не было выявлено зависимости сезонной динамики ССС (ГИ, ИИ, ИМ, ОКС) от цирканнуальных колебаний геомагнитной активности ни на всей территории РФ, ни в приполярных регионах РФ. Это может объясняться небольшими по амплитуде сезонными изменениями геомагнитной активности. Наиболее полным было совпадения графика цирканнуальных колебаний геомагнитной активности с графиком сезонной динамики вероятности обострения ИБС.

Наблюдения за крысами в период геомагнитных возмущений в г. Санкт-Петербург (59.6° с.ш., 30.2° в.д.) показали, что даже слабые магнитные бури вызывают повышение АД и изменения ВСР. Причем при кратковременном геомагнитном возмущении наблюдалось увеличение как НЧ, так и ВЧ компонента, а длительное геомагнитное возмущение вызывало угнетение сначала НЧ, а затем и ВЧ компонента ВСР. Увеличение общей мощности спектра ВСР в период слабых кратковременных геомагнитных возмущений может быть связано с активацией адаптивных механизмов организма, например барорефлекторных. Однако, при продолжительном геомагнитном возмущении уже наблюдалось уменьшение компонентов спектра ВСР. Это можно объяснить тем, что вегетативные механизмы регуляции АД являются механизмами преимущественно кратковременного действия (Salman 2016). Интересно отметить, что повышение геомагнитной активности весной было ассоциировано с уменьшением тонуса вагуса и увеличением вероятности развития реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» у крыс.

Многие авторы сообщают о влиянии геомагнитных возмущений на сердечно-сосудистую и вегетативную нервную системы. Во время геомагнитных возмущений наблюдали увеличение АД и ЧСС, нарушение сердечной проводимости (Dimitrova et al. 2004; Palmer et al. 2006; Stoupel 2002). Во время магнитной бури у космонавтов, находящихся на орбитальной станции «Мир», было зафиксировано уменьшение ВСР (Птицина и др. 1998); а у членов экипажа космического корабля «Союз» наблюдали увеличение симпатических влияний на работу сердца (Breus et al. 2012). Исследования, проведенные в субарктических областях Норвегии, продемонстрировали увеличение ЧСС и уменьшение ВСР у здоровых студентов при сильной магнитной бури, когда Ар индекс был больше 200 нТл (Otsuka et al. 2001). В Японии у кроликов наблюдали угнетение барорецепторного рефлекса при геомагнитных возмущениях (Gmitrov and Ohkubo 2002). Рожков В.П. и др. (2014), напротив, отмечали увеличение ВЧ компонента ВСР при геомагнитных возмущениях. В результате исследований в Калифорнии McCraty R. и др. (2017) сделали вывод, что суточная активность вегетативной нервной системы не только реагирует на изменения геомагнитной активности, но и синхронизируется с изменяющимся во времени магнитным полем.

По результатам наших экспериментов корреляции АД и компонентов спектра ВСР с геомагнитной активностью отсутствовали у крыс в условиях экранирования переменных магнитных полей (экранирующая камера) и были значимы в условиях естественного геомагнитного поля (имитационная камера). Исследование не только доказало влияние геомагнитной активности на функционирование сердечно-сосудистой системы, но также подтвердило эффективность материала АМАГ-172 при экранировании переменных магнитных полей, что делает возможным его использования для экранирования оборудования и людей от техногенных и естественных воздействий данной природы.

Интересно отметить, что, по нашим наблюдениям, геомагнитная активность потенцировала влияние атмосферного давления на АД, поскольку значимая обратная взаимосвязь между АД и атмосферным давлением наблюдалась у крыс в имитационной камере, но не в экранирующей. Усиление эффекта погодных условий, а особенно низкого и высокого атмосферного давления, на функционирование сердечно-сосудистой системы при геомагнитных возмущениях было отмечено и другими авторами (Sasonko et al. 2019). Возможно, это объясняется тем, что геомагнитная активность оказывает влияние на процессы оксигенации. Известно, что кислород и дезоксигемоглобин имеют парамагнитные свойства (Pauling and Coruelli 1936; Shanklin 2012). Отдельные экспериментальные работы сообщают о влиянии магнитных полей на скорость дезоксигенации (Muehsam et al. 2013), агрегацию эритроцитов (Варакин и др. 2013; Гурфинкель др. 1995), на уровень индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α (Thöni et al. 2021), на усиление отрицательных эффектов гипоксии (Krylov et al. 2022). Увеличение обострений ИБС в годы с высокой солнечной активностью также косвенно подтверждают влияние геомагнитных флуктуаций на процессы оксигенации. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения или опровержения этой гипотезы.

Несмотря на то, что, по нашим наблюдениям, геомагнитная активность оказывает влияние на функционирование организма, ее достаточно сложно рассматривать в качестве синхронизатора сезонных ритмов по ряду причин. Во-первых, по сравнению с климатическими условиями, геомагнитные возмущения являются кратковременными событиями. Во-вторых, закономерности сезонных колебаний метеорологических факторов справедливы как для Северного, так и для Южного полушарий. В противоположность, если ориентироваться на Ар индекс, геомагнитная активность в Северном полушарии выше летом и ниже зимой, а в Южном полушарии ее годовой тренд будет обратным, однако равноденственные максимумы геомагнитной активности будут справедливы для обоих полушарий (Кузьменко 2019 (с); Руднева и др. 2015; Clua de Gonzalez et al. 2001; Lyatsky and Tan 2003). В-третьих, в годы с высокой солнечной активностью годовой тренд геомагнитной активности может существенно изменяться. Так, в 2004 и 2005 г.г. годовой максимум геомагнитной активности смещался на

январь (Кузьменко 2019 (с)). Однако нельзя исключить роль частых и продолжительных геомагнитных возмущений в десинхронизации сезонных ритмов. Bartsch et al. (2014) показали увеличение активности симпатической нервной системы, арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы и секреции мелатонина по мере роста солнечной активности.

В итоге, многократное увеличение геомагнитных возмущений в годы с высокой солнечной активностью ассоциировано с увеличением госпитализаций по поводу ИБС и ЦВП в странах Северной Европы, но с уменьшением географической широты взаимосвязь ослабевает. Высокая геомагнитная активность ассоциирована с ростом АД. Умеренное сезонное увеличение геомагнитной активности не показало значимых ассоциаций с вероятностью ССС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге, поскольку современные люди активно используют искусственное освещение, отопление, кондиционирование, а также не испытывают длительных периодов голода и жажды, их сезонные адаптационные стратегии существенно отличаются от тех, что наблюдаются у других млекопитающих в естественных условиях. У человека, как и у других млекопитающих, имеет место сезонная динамика ТТГ и ТГ, однако сезонный максимум ТТГ и ТЗ у людей приходится на зиму, а не на лето, как у многих млекопитающих в естественной среде обитания. Для человека характерны однонаправленные сезонные тренды и схожие ассоциации с метеорологическими факторами для ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы и гематокрита, что может свидетельствовать о ключевой роли сезонной динамики ТТГ в цирканнуальных изменениях в общем метаболизме. Существенное влияние на сезонную динамику параметров метаболизма современного человека, помимо температуры воздуха, оказывает атмосферное давление и относительная влажность воздуха, в то же время влияние фотопериода неочевидно.

Проведенные метаанализы не выявили для сезонной динамики большинства параметров метаболизма зависимости от географической, что ставит под сомнение существенное влияния сезонных изменений фотопериода/уровня мелатонина на организм современного человека. Однако то, что у резидентов высоких географических широт сезонные колебания уровня АД значительно меньше, чем сезонные колебания АД у крыс, содержащихся в близкой климатической зоне, но в стандартных лабораторных условиях при фиксированном фотопериоде, а также у людей, живущих в зоне низких географических широт, полностью не позволяет исключить эффект сезонных изменений фотопериода и мелатонина (обладающего гипотензивным эффектом) на функционирование сердечно-сосудистой системы. Кроме того, по

результатам метаанализа и данным Регистра РФ у жителей высоких географических широт риск ГИ зимой ниже, чем у жителей более южных регионов.

Цирканнуальная динамика метеорологических факторов ассоциирована как с изменениями в общем метаболизме, так и с сезонной динамикой риска ССС. Гипоксические условия летом в регионах, в которых имеет место значительное понижение атмосферного давления в этот сезон, вызывают существенные изменения в общем метаболизме (снижение ТТГ, ОХ, ЛВП, глюкозы, гематокрита), а также повышают количество ССС, вызванных ишемией, особенно ИИ. Высокие значения относительной влажности воздуха и жара потенцируют эффект низкого атмосферного давления на биохимические/физиологические параметры и риск ССС. В условиях легкой, но продолжительной гипоксии снижается снабжение кислородом внутренних органов, что, при наличии ишемизированных сосудов может приводить к развитию/обострению сердечно-сосудистых заболеваний/событий. В этом случае летнее снижение АД и глюкозы, наоборот, будут ухудшать кровоснабжение и питание (прежде всего головного мозга) и потенцировать эффект гипоксии (рис. 128). Летний риск ССС, вызванных ишемией, не ассоциирован с сезонным повышением АД, гемоконцентрации, ухудшением показателей липидного профиля. В то же время, сезонное понижение температуры воздуха ассоциировано с повышением уровня ТТГ, ТЗ, ОХ, ЛНП, глюкозы, количества эритроцитов, гематокрита, гемоглобина, ИМТ и АД, что может способствовать метаболическому синдрому, тромбообразованию, гипертензии, и повышать риск ССС (рис. 128), особенно у пожилых людей. Вызванный холодом подъем АД увеличивает вероятность ГИ. Ухудшение в холодный сезон показателей липидного профиля, гемоконцентрация, подъем АД будут повышать риск ишемических осложнений (рис. 128), особенно ИМ. Высокая влажность воздуха зимой усиливает эффект низких температур, еще больше повышая риск ССС. С другой стороны, зимой высокое атмосферное давление и высокая pO_2 в воздухе могут препятствовать ССС, связанных с ишемией (рис. 128), что подтвердили наши экспериментальные исследования на крысах, у которых реноваскулярная гипертензия, вызванная односторонним стенозом почечной артерии, хуже всего развивалась зимой. Зависимость ССС от метеорологических условий необходимо учитывать при разработке рекомендаций по профилактике ССС. Многие исследователи отмечают, что режим приема и дозировка антигипертензивных препаратов нуждаются в сезонной коррекции (Arakawa et al. 2019; Narita and Kario 2023).

Экспериментальные исследования на крысах показали, что как повышение, так и понижение атмосферного давления от нормального уровня вызывает рост АД, что также может быть причиной увеличения риска ССС зимой в регионах, где наблюдается увеличение variability атмосферного давления в этот сезон (рис. 128). Геомагнитная активность

ЛЕТО



ЗИМА

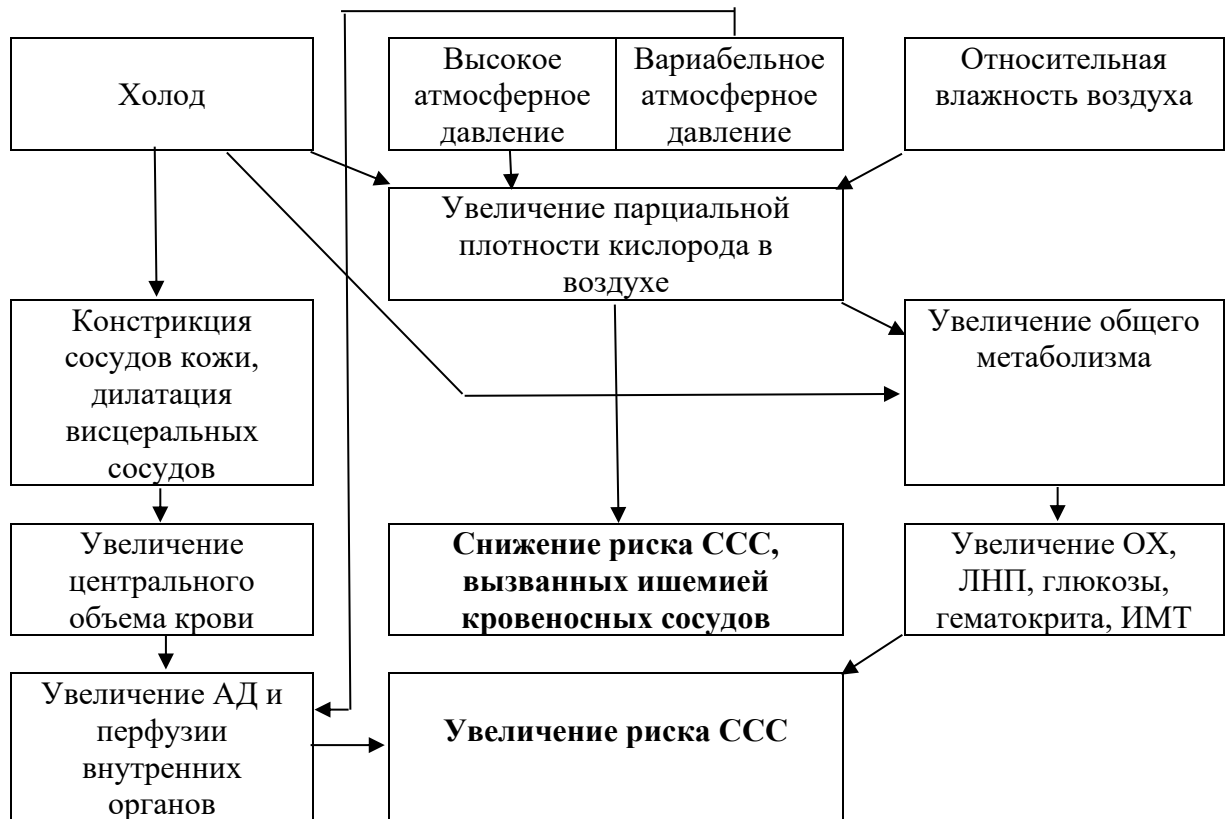


Рис. 128. Механизмы влияния сезонных изменений метеорологических условий на риск сердечно-сосудистых событий.

потенцирует эффект атмосферного давления на сердечно-сосудистую систему. Это наводит на предположение о влиянии геомагнитной активности на процессы оксигенации. В пользу этой гипотезы выступают парамагнитные свойства дезоксигемоглобина (Pauling and Coruelli 1936; Shanklin 2012), исследования, продемонстрировавшие влияние магнитных полей на скорость дезоксигенации (Muehsam et al. 2013), а также эффект геомагнитной активности на риск ИБС. Магнитные бури вызывают повышение уровня АД и изменения в ВСР, а также увеличивают риск ССС, особенно в области высоких широт. Поскольку атмосферное давление и геомагнитная активность демонстрируют сезонные колебания, и действие этих факторов в обычных условиях нельзя нивелировать, они могут вызывать сезонные изменения биохимических/физиологических параметров и в стандартных лабораторных условиях.

Высокая мощность ВСР и, прежде всего, ВЧ компонента, характеризующего тонус вагуса, свидетельствует о хороших адаптивных способностях сердечно-сосудистой системы, что помогает поддержанию гемодинамических констант на нормальном уровне и препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний при возмущающих влияниях. При старении адаптивные способности организма снижаются, это отражается в уменьшении тонуса вагуса и повышенной метеочувствительности, и приводит к более выраженной сезонной динамике риска ССС. В экспериментах у возрастных крыс мы наблюдали угнетение ВЧ компонента спектра ВСР при гипотермии и колебаниях атмосферного давления.

Настоящая работа, продолжая исследования в области экологической физиологии (Надежкина и др. 2015; Суворов 2020), вносит существенный фундаментальный вклад в изучение сезонных ритмов, поскольку в ней впервые убедительно доказана роль атмосферного давления и pO_2 в сезонных изменениях метаболизма современного человека. До сих пор при изучении сезонных ритмов эти факторы практически никак не учитывались, есть лишь наблюдения влияния атмосферного давления на отдельные явления, связанные с сезонными ритмами: на миграцию птиц (Cooper et al. 2023), выход из гибернации летучих мышей (Czenze and Willis 2015), брачное поведение насекомых (Lanier and Burns 1978; Marchand and McNeil 2000; Zagvazdina et al. 2015).

Результаты данной диссертационной работы показывают необходимость дальнейших исследований роли атмосферного давления в биологических ритмах. Градиент температур обеспечивает не только сезонные колебания величины/вариабельности атмосферного давления, но также менее выраженные суточные атмосферные приливы. Минимальные значения атмосферного давления обычно приходятся на середину дня, а максимальные регистрируются утром и вечером. Амплитуда колебаний атмосферного давления в течение дня составляет 320 Па в тропиках из-за сильного прогрева поверхности земли, тогда как в средних широтах разница не превышает 80 Па (Covey 2011; Manivannan et al. 2020). Кроме того, существуют атмосферные

приливы, создаваемые гравитационным потенциалом Луны и Солнца, но они примерно в 20 раз слабее приливов, вызванных температурой. Гравитационные приливы, вызванные Луной, проявляются в гармонике лунных суток, то есть примерно каждые 24.8 часа (Covey 2011; Сидоренков и Петров 2020). В экспериментах Brown F. A. (1955) на растениях картофеля, моркови и фукуса, которые находились в респирометре при постоянной температуре, освещении и процентном содержании кислорода, наблюдал циркадные изменения дыхания, а также изменения дыхания в течение лунного месяца и при колебаниях атмосферного давления.

Известно, что домен PER-ARNT-SIM (PAS), который широко распространен в белках прокариот и эукариот, проявляет чувствительность не только к свету, но также к изменениям окислительно-восстановительного потенциала, колебаниям кислорода, лигандов и общего энергетического уровня (Taylor and Zhulin 1999). Этот домен или аналогичные структуры обнаружены в основных циркадных генах насекомых (PER), позвоночных животных (CLOCK, NPAS2 и BMAL1), растений (PHYA_ARATH, NPH1, ZTL) (Cassone et al. 2009; Christie et al. 1998; Ponting and Aravind 1997; Taylor and Zhulin 1999; Zoltowski and Imaizumi 2014). Кроме того, были получены доказательства суточной ритмичности уровня кислорода в крови и тканях животных, а также двусторонней взаимосвязи между индуцируемым гипоксией фактором HIF и циркадными генами (Bartman and Eckle 2019; Chilov et al. 2001). В исследованиях, проведенных в Японии (префектура Айти, климат с выраженной сезонной динамикой атмосферного давления и влажным летом), была установлена у людей сезонная динамика экспрессии циркадных генов (CLOCK, BMAL1, PER1, CRY2) с максимальными значениями летом и минимальными зимой (Sato et al. 2021). При этом исследования в Германии (Мюнхен, климат с невыраженной сезонной динамикой среднемесячного атмосферного давления и влажной зимой) показали обратную сезонную динамику экспрессии циркадного гена CLOCK (Dopico et al. 2015).

Циркадную ритмичность проявляет секреция основных гормонов и ферментов (мелатонина, кортизола, ТТГ, ТГ, ренина), активность симпатической нервной системы, уровень АД и ЧСС. В большом количестве исследований показана циркадная ритмичность для ЧСС с возрастанием риска утром (Lo et al. 2021; Thosar and Shea 2021). Этому способствует утреннее повышение активности симпатической нервной системы, АД, факторов свертываемости крови (активатора плазминогена-1, поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb-IIIa), кортизола, ренина, нейтрофилов, уменьшение оксида азота и мелатонина (Lecarpentier et al. 2020; Lo et al. 2021; Peñaloza-Martínez et al. 2022; Thosar and Shea 2021). К настоящему времени есть исследования зависимости циркадной динамики ЧСС от стабилизации фактора HIF-1 α , которую связывают с циклом свет/темнота, экспрессией циркадных генов (PER1,2; CRY1; CLOCK), с циркадным профилем частоты и глубины дыхания (Bartman and Eckle 2019; Gabryelska et al.

2022). Однако до сих пор никто не исследовал влияния суточных атмосферных приливов на этот процесс.

Помимо того, что атмосферное давление влияет на насыщение крови кислородом, известны и другие механизмы воздействия атмосферного давления на организм. Например, чувствительность к атмосферному давлению птиц связывают с наличием у них в среднем ухе паратимпанического органа, который содержит эпителий с механосенсорными клетками и может функционировать как барометр и высотомер (Cooper N.W. et al., 2023; von Bartheld C.S. and Giannessi F., 2011). Есть данные о том, что у млекопитающих афференты внутреннего уха, лобной пазухи и глазного яблока могут служить внутренними датчиками изменения атмосферного давления (Didyk et al. 2007; Maini and Schuster 2019; Messlinger et al. 2010). Колебания атмосферного давления могут оказывать механические воздействия на *pars flaccida* барабанной перепонки. Показано, что данная область смещается даже при колебаниях атмосферного давления с амплитудой менее 20 Па (Didyk et al. 2007). При понижении атмосферного давления на 40 гПа (что сравнимо с колебаниями атмосферного давления при смене погоды) у мышей наблюдали активацию нейронов в верхнем вестибулярном ядре (Sato et al. 2019), а у крыс - активацию нейронов в ядре тройничного нерва, особенно с преимущественным афферентным вводом из глаз (Messlinger et al. 2010). Herbowski L. (2017, 2019) отмечал взаимосвязь между атмосферным давлением и внутричерепным давлением у пациентов с гидроцефалией. Также есть наблюдения, что изменения в атмосферном давлении могут модулировать объем отделов головного мозга (Book et al. 2021). В исследованиях на группе добровольцев было показано, что колебания атмосферного давления с амплитудой 30-50 Па и частотой 0.011-0.17 Гц в течение 15-30 мин вызывают значительные изменения внимания и кратковременной памяти, а также производительности умственной деятельности (Delyukov and Didyk 1999). Во многих работах наблюдали эффект атмосферного давления на внутриглазное давление (Cheng et al. 2016; Nazari et al. 2013; Somner et al. 2007; Van de Veire et al. 2008). Таким образом, во влиянии атмосферного давления на сезонные ритмы могут быть задействованы не только процессы оксигенации, но и непосредственный эффект атмосферного давления на центры головного мозга, связанные с биологическими ритмами, или опосредованный эффект на модуляцию выработки мелатонина, например, через изменения чувствительности фоторецепторов сетчатки. С механическими эффектами колебаний атмосферного давления связывают приступы мигрени и головокружений (Abouzari et al. 2022; Mainardi et al. 2018; Maini and Schuster 2019; Messlinger et al. 2010), боли при заболеваниях суставов (при повышении атмосферного давления возрастает механическое воздействие на внутрисуставные структуры и жидкость, Horvath et al. 2023), а также разрывы/перфорации слизистых и серозных оболочек, вызванные градиентом внутреннего и внешнего давления (Hansen and Pedersen 1972; Mishina et

al. 2017; Wheeler and Oyen 2020). Тем не менее, результаты наших исследований не показали зависимости риска ГИ, вызванных разрывом сосудов головного мозга, от сезонных колебаний атмосферного давления.

В природе колебания влажности воздуха могут существенно влиять на сезонные циклы животных, особенно это будет выражено в тропическом климате, в котором в засушливый сезон сокращается кормовая база. Кроме того, высокая влажность воздуха потенцирует падении pO_2 , усиливает ощущение холода/жары, ухудшает потоотделение в жару, чрезмерно сухой воздух усиливает дискомфорт в жаркую погоду. Человек может минимизировать некомфортную влажность воздуха отоплением, использованием увлажнителей воздуха, однако высокую влажность воздуха в жаркую погоду летом понизить достаточно сложно. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, колебания температуры и влажности воздуха ассоциированы с риском респираторных заболеваний неинфекционной и инфекционной природы, а также с зоонозными инфекциями (Davis et al. 2016). Кроме того, атмосферное давление, температура и влажность воздуха оказывают влияние на концентрацию аэрозольных загрязнителей воздуха, в том числе и аллергенов. Однако данные очень противоречивы и зависят от вида аэрозольных частиц, климата, времени года (Davis et al. 2016; Zanobetti and Peters, 2015).

Многие авторы исследовали эффекты магнитных бурь на состояние здоровья. Помимо увеличения количества ССС, в ряде работ показаны ассоциации высокой геомагнитной активности с неврологическими и психическими расстройствами, с внезапной детской смертностью, но данные очень противоречивы (Palmer et al. 2006). Точные механизмы влияния геомагнитных возмущений на организм до сих пор остаются неизвестными. Однако, наша и другие работы (Варакин и др. 2013; Гурфинкель др. 1995; Krylov et al. 2022; Muehsam et al. 2013; Thöni et al. 2021) говорят о том, что, планируя исследования этих механизмов, нужно пристальное внимание уделить эффектам флуктуаций геомагнитного поля на процессы оксигенации.

Данная диссертационная работа интегрирует и продолжает исследования в области сезонных ритмов метаболизма, влияющих на сезонные обострения заболеваний. Результаты работы показывают, что, исследуя биологические ритмы и риск ССС, связанных с ишемией, нельзя игнорировать метеорологические факторы, влияющие на pO_2 , особенно атмосферное давление, с учетом того обстоятельства, что величина и/или вариабельность атмосферного давления имеют четкую сезонную динамику. Кроме того, в отличие от температуры воздуха и фотопериода, действие атмосферного давления на организм невозможно минимизировать. Дальнейшее изучение влияния подверженных сезонным изменениям метеорологических факторов на функционирование организма позволит детальнее изучить физиологические механизмы биологических ритмов, их роль в метаболизме и патологических процессах, что поможет более корректно (с учетом сезонности) планировать экспериментальные и клинические

исследования, а также наметить новые подходы к профилактике социально значимых заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку гипотермия может спровоцировать подъем АД и ССС, больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно пожилого возраста, должны избегать переохлаждения.
2. Поскольку в холодный сезон ухудшаются показатели липидного профиля, глюкозы, увеличивается гемоконцентрация, ИМТ и уровень АД, это требует повышенного контроля за состоянием здоровья и соблюдения здорового образа жизни.
3. Для пациентов с потенциальным риском ИИ будут опасны как высокие, так и низкие значения АД. Низкие значения АД могут ухудшить состояние пациентов при гипоксических условиях, которые наблюдаются летом в ряде регионов. Многие исследователи отмечают необходимость сезонной коррекции режима приема и дозировки антигипертензивных препаратов. Этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.
4. Фактор сезонности следует всегда учитывать в экспериментальных и клинических исследованиях, даже при стандартизации внешних условий, так как не все метеорологические параметры можно нивелировать.
5. Механизмы действия атмосферного давления и геомагнитной активности нуждаются в дальнейших исследованиях как на уровне всего организма, так и на молекулярно-клеточном уровне.

ВЫВОДЫ

1. Сезонные тренды изменения таких лабораторных параметров, как уровень ТТГ, ОХ, ЛВП и глюкозы в крови человека, а также значение гематокрита, характеризуются однонаправленностью и имеют схожие ассоциации с метеорологическими факторами. Существенной зависимости сезонной динамики параметров метаболизма от пола и возраста у здоровых людей не обнаружено. Не получено убедительного доказательства влияния фотопериода на сезонные изменения в организме человека.
2. Увеличение уровня ТТГ, ТЗ, ОХ, ЛНП, глюкозы, гемоглобина, количества эритроцитов, ИМТ, АД, а также частоты развития ГИ и ИМ в более холодный сезон по сравнению с более теплым подтверждает влияние температуры воздуха на сезонные колебания метаболизма и риска ССС даже у современного человека, который нивелирует дискомфортную температуру воздуха отоплением и кондиционированием помещений. Понижение температуры воздуха в большей степени провоцирует развитие ССС у людей старше 65 лет. Зимой повышен риск ИИ у женщин.
3. Воздействие холода (0°C) в течение 30 мин не вызывает устойчивых изменений САД и ЧСС ни у молодых, ни у старых крыс. При этом у старых животных под действием гипотермии отмечается пролонгация угнетения ВЧ компонента спектра вариабельности сердечного ритма. Повышение и понижение атмосферного давления от нормального уровня (1006-1013 гПа) способствуют росту САД у крыс. Эффект максимально выражен у старых животных, у которых при понижении атмосферного давления также наблюдается тахикардия и уменьшение ВЧ компонента спектра ВСР. Угнетение на внешние стимулы ВЧ компонента спектра ВСР, характеризующего тонус вагуса, у старых животных свидетельствует о снижении адаптивных способностей сердечно-сосудистой системы.
4. Сезонные колебания АД и сердечного ритма наблюдаются также у нормотензивных лабораторных крыс, постоянно находящихся в стандартизированных условиях микроклимата. Это свидетельствует о том, что на функционирование сердечно-сосудистой системы оказывают влияние не только изменения температуры воздуха и фотопериода, но и другие сезонные внешние факторы. Снижение САД и ЧСС летом было ассоциировано с годовым минимумом колебаний атмосферного давления; уменьшение ВЧ компонента спектра ВСР в апреле было ассоциировано с весенним максимумом геомагнитной активности.
5. Снижение вероятности развития реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» зимой ассоциировано с повышением атмосферного давления и pO_2 , а увеличение вероятности развития реноваскулярной гипертензии весной ассоциировано с весенним максимумом геомагнитной активности.

6. Стойкое понижение атмосферного давления летом сопровождается снижением параметров метаболизма (гематокрита, уровней ТТГ, глюкозы, ОХ, ЛВП) и увеличением количества ишемических осложнений. Обнаруженные ассоциации сезонной динамики параметров метаболизма и риска ишемических событий с характером цирканнуальных колебаний метеофакторов, влияющих на pO_2 , свидетельствуют о существенном влиянии количества поступающего в организм кислорода на функции организма. Увеличение летом риска ССС, связанных с ишемией, не ассоциировано с сезонным повышением АД, гематокрита, ухудшением показателей липидного профиля, а вызвано легкой, но длительной гипоксией.
7. Геомагнитные возмущения вызывают увеличение САД и изменения вариабельности сердечного ритма у нормотензивных крыс; при этом данные эффекты могут быть нивелированы экранированием геомагнитного поля.
8. Экранирование крыс от геомагнитного поля и его флуктуаций приводит к отмене корреляции между уровнем САД и атмосферным давлением. Таким образом, геомагнитная активность может потенцировать влияние других метеорологических факторов на функционирование сердечно-сосудистой системы.
9. Многократное увеличение геомагнитных возмущений в годы с высокой солнечной активностью ассоциировано с ростом госпитализаций по поводу ИБС и ЦВП в странах Северной Европы, но с уменьшением географической широты взаимосвязь ослабевает (в Северной Европе корреляция составила для ИБС 0.629 и для ЦВП 0.636 ($P < 0.05$); в Южной Европе – для ИБС 0.483 и для ЦВП 0.161 ($P > 0.05$)). Умеренное сезонное увеличение геомагнитной активности не показало значимых ассоциаций с вероятностью ССС.
10. Риск развития ССС подвержен сезонным колебаниям. Цирканнуальная динамика ССС определяется как особенностями этиологии и патогенеза, так и усилением провоцирующих факторов под влиянием погодных условий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

pO_2 – парциальная плотность кислорода в воздухе

АД – артериальное давление

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВЧ – высокочастотный компонент ВСР

ГИ – геморрагический инсульт

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ЛВП – липопротеины высокой плотности

ЛНП – липопротеины низкой плотности

МСИ – межсистоличный интервал

НЧ – низкочастотный компонент ВСР

РФ – Российская Федерация

ОКС – острый коронарный синдром

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

САД – систолическое артериальное давление

ССС – сердечно-сосудистые события

СТЗ – свободный трийодтиронин

СТ4 – свободный тироксин

СХЯ – супрахиазматическое ядро

ТЗ – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – тиреоидные гормоны

ТРГ – тиреотропин-релизинг гормон

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

ФО – Федеральный Округ

ЦВП – цереброваскулярная патология

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев В.Н. Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину при функциональном симпатоллизе / В.Н. Ананьев, Г.В. Ананьев, В.И. Торшин, О.В. Ананьева // Экология человека. - 2024. – Т. 31. - №4. – С. 303-313.
2. Бейер Э.В. Сравнительная оценка психотропной активности мелатонина на различных поведенческих моделях / Э.В. Бейер, А.А. Скорняков // Сборник трудов X Межд. конгресса «Здоровье и образование XXI века». – Москва. –2011. – Т. 13. – № 7. – С. 319.
3. Бейер Э.В. Влияние удаления эпифиза на психотропную активность адаптогенных средств у крыс / Э.В. Бейер, А.А. Скорняков, Э.Б. Арушанян // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 254–258.
4. Бойко Е.Р. Характеристика липидного обмена и метаболизма у постоянных жителей Севера / Е.Р. Бойко, А.В. Ткачев // Физиология человека. – 1994. – Т. 20.– № 2. – С. 136–42.
5. Бучаченко А.Л. Магнитно–зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине / А.Л. Бучаченко // Успехи химии. – 2014. – Т. 83. – № 1. – С. 1–12.
6. Варакин Ю.Я. Изменения катехоламинов и реологических характеристик крови людей под воздействием гелиогеофизических факторов / Ю.Я. Варакин, В.Г. ИONOва, Е.А. Сазанова, Н.П. Сергеев // Экология человека. – 2013. – №7. – С. 27–33.
7. Висаитова Х.А. Сезонная динамика уровня эритроцитов и гемоглобина в крови студентов / Х.А. Висаитова, А.Ш. Джамбекова, В.А. Анзоров // В сборнике: Наука и молодежь. Материалы Всероссийской научно–практической конференции студентов, молодых ученых и аспирантов. – Грозный. – 2017. – С. 71–74.
8. Всемирная Метеорологическая организация. Наставление по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования. Глобальные аспекты // Всемирная Метеорологическая организация. Женева. – 2012. – Т.1– с. III.4–1.
9. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл // М: «Логосфера». – 2008. – 1296 с.
10. Гинзбург А.С. Содержание кислорода в атмосфере крупных городов и проблемы дыхания / А.С. Гинзбург, А.А. Виноградова, Е.И. Федорова [и др.] // Геофизические процессы и биосфера. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 5–19.
11. Гришин О.В. Артериальное давление в условиях внутривизитного измерения у нормотензивных добровольцев / О.В. Гришин, М.И. Зинченко, В.В. Гуляева [и др.] // Физиология человека. – 2017.– Т. 43. – № 6. – С. 71–79.

12. Гурфинкель Ю.И. Влияние геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток у больных ишемической болезнью сердца / Ю.И. Гурфинкель, В.В. Любимов, В.Н. Ораевский, Л.М. Парфенова // Биофизика. 1995. – Т. 40. № 4. С. 793–799.
13. Евзельман М.А. Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта / М.А. Евзельман, А.Д. Орлова, Е.В. Митяева, П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 8–2. – С. 35–38.
14. Зябишева В.Н. Типологические изменения уровней дофамина, кортизола и тиреоидных гормонов у мужчин г. Архангельска в динамике фотопериодов года / В.Н. Зябишева, Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43. – № 6. – С. 63–69.
15. Инюшкин А.Н. Влияние инсулина на спайковую активность нейронов супрахиазматического ядра и функциональное состояние афферентных входов из аркуатного ядра крыс / А. Н. Инюшкин, К. А. Мистрюгов, О. В. Ледяева [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2023. – Т. 109. – № 2. – С. 192–213.
16. Карпин В.А. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера / В.А. Карпин, О.И. Шувалова, А.Б. Гудков // Экология человека. – 2011. – Т. 10. – С. 48–52.
17. Козловская И.Л. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве в 2009–2012 гг / И.Л. Козловская, О.С. Булкина, В.В. Лопухова [и др.] // Терапевт. Архив. – 2014. – Т. 86. – № 12. – С. 20–6.
18. Комаров Ф.И. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, С.М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 502–512.
19. Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18. – №6. – С. 577–583.
20. Коротеева Т.В. Сезонные изменения гормонального обмена у женщин разных этнических групп / Т.В. Коротеева, И.В. Радыш, А.М. Ходорович // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2010. – Т. 4. – С. 250–253.
21. Кочан Т.И. Сезонная динамика клинически важных метаболических показателей у разных возрастных групп жителей Севера / Т.И. Кочан, Т.В. Есева // Бюллет. Эксперим. Биол. Мед. – 2009. – Т. 147. – № 6. – С. 757–9.
22. Маслов Л.Н. Влияние долговременной адаптации к холоду на состояние сердечно-сосудистой системы / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная // Росс. Физиол. Журнал. им. И.М.Сеченова. – 2015. – Т. 101. – № 5. – С. 525–537.

23. Мельников В.Н. Структурно-функциональные показатели сосудов шеи у обследуемых с артериальной гипертензией при изменении атмосферного давления / В.Н. Мельников, В.Я. Поляков, С.Г. Кривошеков // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48. – № 3. – С. 51–55.
24. Мосягин И.Г. Сезонные изменения гемодинамических показателей у юношей Северного региона / И.Г. Мосягин, В.Н. Чеснокова // Военно–медицинский журнал. –2011. – Т. 332. – № 2. – С. 46–50.
25. Надежкина Е.Ю. Экологическая физиология : учебное пособие / Е.Ю. Надежкина, Е.И. Новикова, О.С. Филимонова. — Волгоград : Волгоградский государственный социально-педагогический университет, «Перемена», 2015. — 164 с.
26. Надольник Л. И. Стресс и щитовидная железа / Л. И. Надольник // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56. - № 4. – С. 443-456.
27. Обридко В.Н. Солнечная активность и геомагнитные возмущения / В.Н. Обридко, Х.Д. Канониди, Т.А. Митрофанова, Б.Д. Шельтинг // Геомагнетизм и Аэрономия. – 2013. – Т. 53. – № 2. – С. 157–166.
28. Овчарова В.Ф. Состояние кардиопульмонарной системы у больных гипертонической болезнью при погодах с различными метеопатическими эффектами атмосферы / В.Ф. Овчарова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1981. – Т. 6. – С. 14 – 8.
29. Округин С.А. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. Популяционное исследование / С.А. Округин, А.Н. Репин // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 52–58.
30. Панкова Н.Б. Функциональные пробы для оценки состояния здоровых людей по variability сердечного ритма / Н.Б. Панкова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2013. - Т. 99. - № 6. - С. 682-696.
31. Погонышева И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы студенток северного вуза в сезоны с крайними значениями фотопериода / И.А. Погонышева, Е.Ю. Шаламова, Д.А. Погонышев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28. – № 4. – С. 444–454.
32. Птицина Н.Г. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы потенциально опасные для здоровья (обзор) / Н.Г. Птицина, Д. Виллорези, Л.И. Дорман [и др.] // Успехи физ. Наук. – 1998. – Т. 168. – № 7. – С. 767–791.
33. Рагозин О.Н. Климат - здоровье - демография: ритмы вокруг нас / О.Н. Рагозин, И.В. Радыш, Е.Ю. Шаламова [и др.] // Москва. – 2021. – 178 с.
34. Радыш И.В. Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года / И.В. Радыш, Т.В. Коротева, С.С. Краюшкин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 1. – № 37. – С. 91–94.

35. Рожков В.П. Психофизиологические и кардиогемодинамические эффекты гелиогеомагнитных и метеорологических факторов у человека в условиях Заполярья / В.П. Рожков, Н.К. Белишева, А.А. Мартынова, С.И. Сороко // Физиология человека. - 2014. – Т. 40. - № 4. – С. 51-64.
36. Руднева Н.М. Оценки сезонных вариаций магнитной активности / Н.М. Руднева, Е.А. Гинзбург, Л.А. Дремухина, А.А. Нусинов // Гелиогеофизические исследования. –2015. – Т. 13. – С. 97 – 105.
37. Рыбак О.К. Влияние сезона года на частоту развития и тяжесть течения острого инфаркта миокарда, особенности функционирования системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в климатической зоне среднего Поволжья / О.К. Рыбак, А.Н. Бурлака, Н.П. Иванникова, А.П. Бурлака // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2007. – Т. 3. – № 3. – С. 68–72.
38. Сидоренков Н.С. О ярком проявлении перигейно–сизигийных приливов в атмосфере / Н.С. Сидоренков, В.Н. Петров // Геофизические процессы и биосфера. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 87–95.
39. Скулкина Н.А. Температура формирования полимерного покрытия и магнитные свойства аморфных сплавов на основе кобальта / Н.А. Скулкина, О.А. Иванов, А.К. Мазеева [и др.] // Физика металлов и металловедение. – 2019. – Т. 120. – № 6. – С. 615–621.
40. Смирнова М.Д. Гипертонические кризы во время аномальной жары 2010 г.: прогностические факторы развития (когортное наблюдательное исследование) / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев // Системные гипертензии. – 2016. –Т. 13. – № 2. – С. 33–36.
41. Солонин Ю.Г. Терморегуляция и кровообращение у лиц зрелого возраста при кратковременных экстремальных температурных воздействиях / Ю.Г. Солонин, Е.А. Кацюба // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 2. – С. 67–74.
42. Солонин Ю.Г. Функциональные показатели у участников спутниковых исследований по проекту "Марс-500" на севере России в разные сезоны года / Ю.Г. Солонин, А.Л. Марков, Е.Р. Бойко [и др.] // Физиология человека. – 2014. – Т. 40. – № 6. – С. 58–66.
43. Сороко С.И. Влияние космогеофизических факторов на живые организмы / С.И. Сороко // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2019. – № 2. – С. 69–81.
44. Суворов Н.Б. Экологическая физиология в России - Дмитрий Андреевич Бирюков / Н.Б. Суворов // Клиническая патофизиология. - 2020. - Т. 26. - № 2. - С. 13-21.

45. Суханова И.В. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей у жителей Европейского Севера и Северо-Востока России / И.В. Суханова, С.И. Вдовенко, А.Л. Максимов [и др.] // Экология человека. – 2014. – Т. 10. – С. 3–11.
46. Ткачев А.В. Сезонная динамика эндокринной функции у человека на Севере / А.В. Ткачев, А.Н. Золкина // Физиология человека. – 1987. – Т. 13. – № 2. – С. 328–30.
47. Ушакина Р.В. Сезонные изменения содержания кортикостероидов у практически здоровых молодых людей в условиях муссонного климата Хабаровска / Р.В. Ушакина // Проблемы эндокринологии. – 1977. – Т. 23. – № 1. – С. 52–7.
48. Цибульников С.Ю. Хроническое периодическое воздействие холода не влияет на артериальное давление и устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии / С.Ю. Цибульников, Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, В.В. Иванов // Патол.физиол. и эксперим. терапия. – 2018. – Т. 62. – № 1. – С. 17–21.
49. Abdulla K. Climatic effects on blood pressure in normotensive and hypertensive subjects / K. Abdulla, M. Taka // Postgrad Med J. – 1988. – V. 64. – № 747. – P. 23–6.
50. Abouzari M. Tympanostomy tube placement for pressure-sensitive vertigo / M. Abouzari, K. Tawk, C.H.H. Nguyen [et al.] // Laryngoscope Investig Otolaryngol. – 2022. – V. 7. – № 6. – P. 1987–1991.
51. Acuña D. Role of pineal gland in kidney–adrenal homeostasis / D. Acuña, C. Garcia del Rio, L. Garcia–Torres [et al.] // Horm Metab Res. – 1984 – V. 16. – № 11. – P. 589–92.
52. Adamsson M. Annual variation in daily light exposure and circadian change of melatonin and cortisol concentrations at a northern latitude with large seasonal differences in photoperiod length / M. Adamsson, T. Laike, T. Morita // J Physiol Anthropol. – 2016. – V. 36. – № 1. – P. 6.
53. Adlercreutz H. Variations in the serum total cholesterol and hematocrit values in normal women during the menstrual cycle / H. Adlercreutz, G. Tallqvist // Scand J Clin Lab Invest. – 1959. – № 11. – P. 1–9.
54. Afzal S. Low 25–hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis / S. Afzal, S.E. Bojesen, B.G. Nordestgaard // Clin Chem. – 2013. V. 59. – № 2. – P. 381–91.
55. Aguayo-Mazzucato C. Thyroid hormone promotes postnatal rat pancreatic β –cell development and glucose–responsive insulin secretion through MAFA / C. Aguayo-Mazzucato, A.M. Zavacki, A. Marinelarena [et al.] // Diabetes. – 2013. – V. 62. – № 5. – P. 1569–80.
56. Akioka H. Seasonal variations of weather conditions on acute myocardial infarction onset: Oita AMI Registry / H. Akioka, K. Yufu, Y. Teshima [et al.] // Heart Vessels. – 2019. – V. 34. – № 1. – P. 9–18.

57. Akiyama M. Effect of seasonal changes on testicular morphology and the expression of circadian clock genes in Japanese wood mice (*Apodemus speciosus*) / M. Akiyama, S. Takino, Y. Sugano [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2015. – V. 29. – № 3. – P. 589–600.
58. al Tahan A. Risk factors of stroke at high and low altitude areas in Saudi Arabia / A. al Tahan, J. Buchur, F. el Khwsky [et al.] // *Arch Med Res*. – 1998. – V. 29. – № 2. – P. 173–7.
59. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / American Heart Association // *Circulation*. 1996. – V. 93. – № 5. – P. 1043–1065.
60. Angilletta M.J. Jr. The neuroscience of adaptive thermoregulation / M.J. Jr. Angilletta, J.P. Youngblood, L.K. Neel, J.M. VandenBrooks // *Neurosci Lett*. – 2019. – № 692. – P. 127–136.
61. Anthanont P. Lack of seasonal differences in basal metabolic rate in humans: a cross-sectional study / P. Anthanont, J.A. Levine, S.K. McCrady-Spitzer, M.D. Jensen // *Horm Metab Res*. – 2017. – V. 49. – № 1. – P. 30–35.
62. Arakawa K. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer / K. Arakawa, A. Ibaraki, Y. Kawamoto [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2019. – Vol. 41. – № 4. – P. 389–393.
63. Arancibia S. Neuroendocrine and autonomous mechanisms underlying thermoregulation in cold environment / S. Arancibia, F. Rage, H. Astier, L. Tapia–Arancibia // *Neuroendocrinology*. – 1996. – V. 64. – № 4. – P. 257–67.
64. Arendt J. Long-term studies on immunoreactive human melatonin / J. Arendt, A. Wirz–Justice, J. Bradtke, M. Kornemark // *Ann Clin Biochem*. – 1979. V. 16. – № 6. – P. 307–12.
65. Arjumand S. Seasonal variation in status of Vitamin–D, serum bone profile and thyroid function in adult population of Saudi Arabia / S. Arjumand, H. Tabassum, M. Naiman Ali, N. Al–Jameil // *Biomedical Research*. – 2016. – V. 27. – № 4. – P. 1385–1389.
66. Arnold W. Circadian rhythmicity persists through the Polar night and midnight sun in Svalbard reindeer / W. Arnold, T. Ruf, L.E. Loe // *Sci Rep*. – 2018. – V. 8. – № 1. – P. 14466.
67. Asbaghi O. Effect of Omega–3 and vitamin E co-supplementation on serum lipids concentrations in overweight patients with metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / O. Asbaghi, R. Choghakhori, A. Abbasnezhad // *Diabetes Metab Syndr*. – 2019. – V. 13. – № 4. – P. 2525–2531.
68. Asvold B.O. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study / B.O. Asvold, T. Bjørø, T.I. Nilsen, L.J. Vatten // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – V. 92. – № 3. – P. 841–5.

69. Bäckman S. Season and time of day affect capillary blood hemoglobin level and low hemoglobin deferral in blood donors: analysis in a national blood bank / S. Bäckman, A. Larjo, J. Soikkeli [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – V. 56. – № 6. – P. 1287–94.
70. Baltaci A.K. Pinealectomy and zinc deficiency have opposite effects on thyroid hormones in rats / A.K. Baltaci, R. Mogulkoc, C.S. Bediz // *Endocr Res*. – 2003. – V. 29. – № 4. – P. 473–81.
71. Baltaci A.K. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats / A.K. Baltaci, R. Mogulkoc, A. Kul [et al.] // *Toxicology*. – 2004. – V. 195. – № 1. – P. 69–75.
72. Balzan S. TSH induces co-localization of TSH receptor and Na/K-ATPase in human erythrocytes / S. Balzan, R. Del Carratore, G. Nicolini [et al.] // *Cell Biochem Funct*. – 2009. – V. 27. – № 5. – P. 259–63.
73. Barchetta I. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults / I. Barchetta, M.G. Baroni, F. Leonetti [et al.] // *Clin Exp Med*. 2015. – V. 15. – № 3. – P. 389–96.
74. Barman S.M. Differential control of sympathetic nerve discharge by the brain stem / S.M. Barman, G.L. Gebber, F.R. Calaresu // *Am J Physiol*. – 1984. – V. 247. – № 3. – Pt. 2. – P. R513–9.
75. Barney C.C. Intermittent heat exposure and thirst in rats / C.C. Barney, D.M. Kuhrt // *Physiol Rep*. – 2016. – V. 4. – № 8. – e12767.
76. Bartman C.M. Circadian-hypoxia link and its potential for treatment of cardiovascular disease / C.M. Bartman, T. Eckle // *Curr Pharm Des*. – 2019. – V. 25. – № 10. – P. 1075–1090.
77. Bartness T.J. SCN lesions block responses to systemic melatonin infusions in Siberian hamsters / T.J. Bartness, B.D. Goldman, E.L. Bittman // *Am J Physiol*. – 1991. – V. 260. – № 1. – Pt. 2. – P. R102–12.
78. Bartsch H. Search for seasonal rhythmicity of pineal melatonin production in rats under constant laboratory conditions: spectral chronobiological analysis, and relation to solar and geomagnetic variables / H. Bartsch, D. Mecke, H. Probst [et al.] // *Chronobiol Int*. – 2012. – V. 29. – № 8. – P. 1048–61.
79. Bartsch C. Modulation of pineal activity during the 23rd sunspot cycle: melatonin rise during the ascending phase of the cycle is accompanied by an increase of the sympathetic tone / C. Bartsch, H. Bartsch, E. Seebald [et al.] // *Indian J Exp Biol*. – 2014. – V. 52. – № 5. – P. 438–47.
80. Bashir N. Acute effects of exercise at low altitude (350 meters below sea level) on hormones of the anterior pituitary & cortisol in athletes / N. Bashir, F. el-Migdadi, Z. Hasan [et al.] // *Endocr Res*. – 1996. – V. 22. – № 3. – P. 289–98.

81. Behall K.M. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women / K.M. Behall, D.J. Scholfield, J.G. Hallfrisch [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1984. – V. 40. – № 6. – P. 1352–6.
82. Belenko J. Exploring the Potential Observations Between Geomagnetic Activity and Cardiovascular Events: A Scoping Review / J. Belenko, G. Cancel, H.N. Mayrovitz // *Cureus.* – 2025. – V. 17. - № 12):e99851.
83. Ben Saad M.M. Reproduction. Effects of bilateral ganglionectomy and melatonin replacement on seasonal rhythm of testicular activity in Zembra Island wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) / M.M. Ben Saad, D. Maurel // *Reproduction.* – 2001. – V. 121. – № 2. – P. 323–9.
84. Bennett L.A. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans / L.A. Bennett, J.M. Johnson, D.P. Stephens [et al.] // *J Physiol.* – 2003. – V.552. – Pt. 1. – P.223–32.
85. Biller J. Seasonal variation of stroke—does it exist? / J. Biller, M.P. Jones, A. Bruno [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 1988. – V. 7. – № 2. – P. 89–98.
86. Boelen A. Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor beta2 mRNA expression in mice / A. Boelen, J. Kwakkel, X.G. Vos [et al.] // *J Endocrinol.* – 2006. – V. 190. – № 2. – P. 537–44.
87. Boller B.R. Semiannual variation of geomagnetic activity / B.R. Boller, R. Stolov // *J. Geophys. Res.* – 1970. – V. 75. – № 1. – P. 92–108.
88. Bonnema S.J. Sarcoidosis causes abnormal seasonal variation in 1,25-dihydroxy-cholecalciferol / S.J. Bonnema, J. Møller, J. Marving, J. Kvetny // *J Intern Med.* – 1996. - V. 239. - № 5. – P. 393-8.
89. Bonner R.M. Effect of heat acclimatization on intravascular responses to acute heat stress in man / R.M. Bonner, M.H. Harrison, C.J. Hall, R.J. Edwards // *J Appl Physiol.* – 1976. –V. 41. – № 5. – Pt. 1. – P. 708–13.
90. Book G.A. Effects of weather and season on human brain volume / G.A. Book, S.A. Meda, R. Janssen [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – V.16. – №3. – e0236303.
91. Boon P. Effect of photoperiod on body mass, and daily energy intake and energy expenditure in young rats / P. Boon, H. Visser, S. Daan // *Physiol Behav.* – 1997. – V. 62. – № 4. – P. 913–9.
92. Borenstein M. Introduction to meta-analysis / M. Borenstein, L.V. Hedges, J.P.T. Higgins, H.R. Rothstein // Chichester: Wiley. – 2009. – 421 p.
93. Boulant J.A. Hypothalamic neuronal responses to peripheral and deep-body temperatures / J.A. Boulant, K.E. Bignall // *Am J Physiol.* – 1973. – V. 225. – № 6. – P. 1371–4.

94. Braekkan S.K. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study / S.K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njølstad [et al.] // *Haematologica*. – 2010. – V. 95. – № 2. – P. 270–5.
95. Brazaitis M. Two strategies for the acute response to cold exposure but one strategy for the response to heat stress / M. Brazaitis, N. Eimantas, L. Daniuseviciute [et al.] // *Int J Hyperthermia* – 2015. – V. 31. – № 4. – P. 325–35.
96. Brazão V. Melatonin down-regulates steroidal hormones, thymocyte apoptosis and inflammatory cytokines in middle-aged T. cruzi infected rats / V. Brazão, F.H. Santello, R.P. Colato [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2020. – V. 1866. – № 11. – P. 165914.
97. Bremner A.P. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects / A.P. Bremner, P. Feddema, D.J. Joske [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012. – V. 76. – № 2. – P. 304–11.
98. Breus T.K. Effects of geomagnetic disturbances on humans functional state in space flight / T.K. Breus, R.M. Baevskii, A.G. Chernikova // *J. Biomedical Science and Engineering*. – 2012. – V. 5. – P. 341–355.
99. Breus T.K. Magnetic storms and variations in hormone levels among residents of North Polar area—Svalbard / T.K. Breus, E.R. Boiko, T.A. Zenchenko // *Life Sci Space Res (Amst)*. – 2015. – № 4. – P. 17–21.
100. Broadbent S. Seasonal changes in haematology, lymphocyte transferrin receptors and intracellular iron in Ironman triathletes and untrained men / S. Broadbent // *Eur J Appl Physiol*. – 2011. – V. 111. – № 1. – P. 93–100.
101. Brøndum-Jacobsen P. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies / P. Brøndum-Jacobsen, M. Benn, G.B. Jensen, B.G. Nordestgaard // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2012. – V. 32. – № 11. – P. 2794–802.
102. Brøndum-Jacobsen P. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis / P. Brøndum-Jacobsen, B.G. Nordestgaard, P. Schnohr, M. Benn // *Ann Neurol*. 2013. – V. 73. – № 1. – P. 38–47. doi: 10.1002/ana.23738.
103. Brown F.A. Persistent rhythms of O₂-consumption in potatoes, carrots and the seaweed, fucus / F.A. Brown, R.O. Freeland, C.L. Ralph // *Plant Physiol*. – 1955. – V. 30. – № 3. – P. 280–92.
104. Brown H.K. The influence of meteorological variables on the development of deep venous thrombosis / H.K. Brown, A.J. Simpson, J.T. Murchison // *Thromb Haemost*. – 2009. – V. 102. – P. 676–82.
105. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance / G.A. Bubenik // *Dig Dis Sci*. – 2002. – V. 47. – № 10. P. 2336–48.

106. Buchowski M.S. Seasonal changes in amount and patterns of physical activity in women / M.S. Buchowski, L. Choi, K.M. Majchrzak [et al.] // *J Phys Act Health*. – 2009. – V. 6. – № 2. – P. 252–61.
107. Buhr E.D. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators / E.D. Buhr, S.H. Yoo, J.S. Takahashi // *Science*. – 2010. – V. 330. – № 6002. – P. 379–85.
108. Bunker M.K. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals / M.K. Bunker, L.D. Wilsbacher, S.M. Moran [et al.] // *Cell*. – 2000. – V. 103. – № 7. – P. 1009–1017.
109. Buonfiglio D. Removing melatonin receptor type 1 signaling leads to selective leptin resistance in the arcuate nucleus / D. Buonfiglio, C. Tchio, I. Furigo et al. // *J Pineal Res*. – 2019. - V. 67. - № 2. - e12580.
110. Calton E.K. Winter to summer change in vitamin D status reduces systemic inflammation and bioenergetic activity of human peripheral blood mononuclear cells / E.K. Calton, K.N. Keane, R. Raizel [et al.] // *Redox Biol*. – 2017. – № 12. – P. 814–820.
111. Cannon W.B. Evidence for adrenaline in adrenergic neurons / W.B. Cannon, K. Lissak // *Am. J. Physiol*. – 1939. – V. 125. – P. 765–777.
112. Cao Y. Air pressure, humidity and stroke occurrence: a systematic review and meta-analysis / Y. Cao, X. Wang, D. Zheng [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2016. – V. 13. – № 7. – pii: E675.
113. Carnevale V. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences / V. Carnevale, S. Modoni, M. Pileri [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2001. – V. 12. - № 12. – P.1026-30.
114. Carreau A. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia / A. Carreau, B. El Hafny-Rahbi, A. Matejuk [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2011. – V. 15. – № 6. – P. 1239–53.
115. Cassis L. Cold exposure regulates the renin–angiotensin system / L. Cassis, A. Laughter, M. Fetting [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1998. – V. 286. – № 2. – P. 718–726.
116. Cassone V.M. Time's arrow flies like a bird: two paradoxes for avian circadian biology / V.M. Cassone, J.K. Paulose, M.G. Whitfield–Rucker, J.L. Peters // *Gen Comp Endocrinol*. – 2009. – V.163. – № 1–2. – P. 109–16.
117. Checinska-Maciejewska Z. Regular cold water swimming during winter time affects resting hematological parameters and serum erythropoietin / Z. Checinska-Maciejewska, L. Niepolski, A. Checinska [et al.] // *J Physiol Pharmacol*. – 2019. – V. 70. – № 5.
118. Chen Z.Y. Weather and stroke in a subtropical area: Ilan, Taiwan / Z.Y. Chen, S.F. Chang, C.L. Su // *Stroke*. – 1995. – V. 26. – № 4. – P. 569–72.

119. Cheng J. Seasonal changes of 24-hour intraocular pressure rhythm in healthy Shanghai population / J. Cheng, M. Xiao, H. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – V. 95. – № 31. – e4453.
120. Cheng J. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence / J. Cheng, Z. Xu, H. Bambrick [et al.] // *Environ Res.* – 2019. – V.177:108610.
121. Cheung R.T. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration / R.T. Cheung, G.L. Tipoe, S. Tam [et al.] // *J Pineal Res.* – 2006. – V. 41. – № 4. – 337–43.
122. Cheung S.S. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure / S.S. Cheung, H.A. Daanen // *Microcirculation*. – 2012. – V.19. – № 1. – P. 65–77.
123. Chilov D. Hypoxia affects expression of circadian genes PER1 and CLOCK in mouse brain / D. Chilov, T. Hofer, C. Bauer [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – V.15. – № 14. – P. 2613–22.
124. Chiriboga D.E. Seasonal and sex variation of high-sensitivity C-reactive protein in healthy adults: a longitudinal study / D.E. Chiriboga, Y. Ma, W. Li [et al.] // *Clin Chem.* – 2009. – V. 55. – № 2. – P. 313–21.
125. Cho S.K. Effect of socioeconomic status and underlying disease on the association between ambient temperature and ischemic stroke / S.K. Cho, J. Sohn, J. Cho [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2018. – V. 59. – № 5. – P. 686–692.
126. Choi Y.I. Same pattern of circadian variation according to the season in the timing of ischemic stroke onset: preliminary report / Y.I. Choi, I. Seo, D. Kim [et al.] // *Sleep Med Res.* – 2015. – V. 6. – № 2. – P. 72–76.
127. Christie J.M. Arabidopsis NPH1: a flavoprotein with the properties of a photoreceptor for phototropism / J.M. Christie, P. Reymond, G.K. Powell [et al.] // *Science*. – 1998. – V. 282. – № 5394. – P. 1698–1701.
128. Chuang J.I. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats / J.I. Chuang, S.S. Chen, M.T. Lin // *Pharmacology*. – 1993. – V. 47. – № 2. – P. 91–7.
129. Chuang J.I. Pharmacological effects of melatonin treatment on both locomotor activity and brain serotonin release in rats / J.I. Chuang, M.T. Lin // *J Pineal Res.* – 1994. V.17. – № 1. – P. 11–6.
130. Chuffa L.G. Long-term melatonin treatment reduces ovarian mass and enhances tissue antioxidant defenses during ovulation in the rat / L.G. Chuffa, J.P. Amorim, G.R. Teixeira [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* – 2011. – V. 44. – № 3. – P. 217–23.
131. Cipolla-Neto J. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights / J. Cipolla-Neto, F.G.D. Amaral // *Endocr Rev.* 2018. – V. 39. – № 6. – P. 990–1028.

132. Cizza G. Plasma leptin in men and women with seasonal affective disorder and in healthy matched controls / G. Cizza, P. Romagni, A. Lotsikas [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2005. – V. 37. – № 1. – P. 45–8.
133. Clemes S.A. Summer to winter variability in the step counts of normal weight and overweight adults living in the UK / S.A. Clemes, S.L. Hamilton, P.L. Griffiths // *J Phys Act Health.* – 2011. – V. 8. – № 1. – P. 36–44.
134. Cliver E.W. The semiannual variation of geomagnetic activity: phases and profiles for 130 years of aa data / E.W. Cliver, Y. Kamide, A.G. Ling // *Journal of Atmospheric and Solar–Terrestrial Physics.* – 2002. – V. 64. – № 1. – P. 47–53.
135. Clua de Gonzalez A. Annual variation of geomagnetic activity / A. Clua de Gonzalez, V.M. Silbergleit, W.D. Gonzalez, B.T. Tsurutani // *J. Atmos. Sol. Terr. Phys.* – 2001. – V. 63. – № 4. – P. 367–374.
136. Coderre L. Role of glucocorticoid in the regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle / L. Coderre, A.K. Srivastava, J.L. Chiasson // *Am J Physiol.* – 1991. – V. 260. – № 6. – Pt. 1. – P. E927–32.
137. Collins K.J. Secretion and metabolism of cortisol and aldosterone during controlled hyperthermia / K.J. Collins, J.D. Few // *J Physiol.* – 1979. – V. 292. – P. 1–14.
138. Contreras-Alcantara S. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse / S. Contreras-Alcantara, K. Baba, G. Tosini // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. – V. 18. – № 9. – P. 1861–3.
139. Cooper N.W. Atmospheric pressure predicts probability of departure for migratory songbirds / N.W. Cooper, B.C. Dossman, L.E. Berrigan [et al.] // *Mov Ecol.* – 2023. – V. 11. – № 1. – P. 23.
140. Coppola A. A central thermogenic–like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2 / A. Coppola, Z.W. Liu, Z.B. Andrews [et al.] // *Cell metabolism.* – 2007. – V. 5. – № 1. – P. 21–33.
141. Cormarèche-Leydier M. The effect of ambient temperature on rectal temperature, food intake and short term body weight in the capsaicin desensitized rat / M. Cormarèche-Leydier // *Pflugers Arch.* – 1981. – V. 389. – № 2. – P. 171–4.
142. Coste O. Impact of hypobaric hypoxia in pressurized cabins of simulated long-distance flights on the 24 h patterns of biological variables, fatigue, and clinical status / O. Coste, P. Van Beers, Y. Touitou // *Chronobiol Int.* – 2007. – V. 24. – № 6. – P. 1139–57.
143. Covey C. The surface–pressure signature of atmospheric tides in modern climate models / C. Covey // *Journal of the atmospheric sciences.* – 2011. – V. 68. – P. 495–514.

144. Crandall C.G. Effect of increasing central venous pressure during passive heating on skin blood flow / C.G. Crandall, B.D. Levine, R.A. Etzel // *J Appl Physiol* (1985). – 1999. – V. 86. – №2. – P. 605–10.
145. Crandall C.G. Human cardiovascular responses to passive heat stress / C.G. Crandall, T.E. Wilson // *Compr Physiol*. – 2015. – V. 5. – №1. – P. 17–43.
146. Cui J. Whole body heat stress attenuates baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during postexercise muscle ischemia / J. Cui, M. Shibasaki, S.L. Davis [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2009. – V. 106. – № 4. – P. 1125–31.
147. Cui J. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients / J. Cui, J. Boehmer, C. Blaha, L.I. Sinoway // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2017. – V. 312. – №6. – P.: R873–R882.
148. Culić V. Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction / V. Culić, D. Eterović, D. Mirić // *Int J Cardiol*. – 2005. – V. 99. – № 1. – P. 1–8.
149. Cunliffe W.J. The effect of local temperature variations on the sebum excretion rate / W.J. Cunliffe, J.L. Burton, S. Shuster // *Br J Dermatol*. – 1970. – V. 83. – № 6. – P. 650–4.
150. Czenze Z.J. Warming up and shipping out: arousal and emergence timing in hibernating little brown bats (*Myotis lucifugus*) / Z.J. Czenze, C.K. Willis // *J Comp Physiol B*. – 2015. – V. 185. – № 5. – P. 575–86.
151. Danet S. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille–World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) / S. Danet, F. Richard, M. Montaye [et al.] // *Circulation*. – 1999. – V. 100. – № 1. – P. E1–7.
152. Danilenko K.V. Summer–winter difference in 24-h melatonin rhythms in subjects on a 5–workdays schedule in Siberia without daylight saving time transitions / K.V. Danilenko, E. Kobelev, E.A. Semenova, L.I. Aftanas // *Physiol Behav*. – 2019. – V. 212. – P. 112686.
153. Dardente H. A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals / H. Dardente, C.A. Wyse, M.J. Birnie [et al.] // *Curr Biol*. – 2010. – V. 20. – № 24. – P. 2193–8.
154. Dardente H. Thyroid hormone and seasonal rhythmicity / H. Dardente, D.G. Hazlerigg, F.J. Ebling // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2014. – V. 5. – P. 19.
155. Das G. Seasonal variation of vitamin d and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population / G. Das, P.N. Taylor, H. Javaid [et al.] // *Endocr Pract*. – 2018. – V. 24. № 1. – P. 53–59.
156. Dawson J. Associations between meteorological variables and acute stroke hospital admissions in the west of Scotland / J. Dawson, C. Weir, F. Wright [et al.] // *Acta Neurol. Scand*. – 2008. – V. 117. – P. 85–89.

157. Davis R.E. Humidity: A review and primer on atmospheric moisture and human health / R.E. Davis, G.R. McGregor, K.B. Enfield // *Environ Res.* – V. 144(Pt A). – P. 106-116.
158. de Bruijn R. The role of glucocorticoids in the vertebrate response to weather / R. de Bruijn, L.M. Romero // *Gen Comp Endocrinol.* – 2018. – 269. – P. 11–32.
159. De Groef B. Role of corticotropin–releasing hormone as a thyrotropin–releasing factor in non–mammalian vertebrates / B. De Groef, S.Van der Geyten, V.M. Darras, E.R. Kühn // *Gen Comp Endocrinol.* – 2006. – V. 146. – № 1. – P. 62–8.
160. De Luca C. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli / C. De Luca, G. Valacchi // *Mediators Inflamm.* – 2010. – 321494.
161. de Steenhuijsen Piters W.A. Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta–analysis / W.A. de Steenhuijsen Piters, A. Algra, M.F. van den Broek [et al.] // *J Neurol.* – 2013. – V. 260. – № 2. – P. 614–9.
162. Debruyne J.P. Oscillating perceptions: the ups and downs of the CLOCK protein in the mouse circadian system / J.P. Debruyne // *J Genet.* – 2008. – V. 87. – № 5. – P. 437–46.
163. Del Ponte A. Time–related behaviour of endocrine secretion: circannual variations of FT3, cortisol, HGH and serum basal insulin in healthy subjects / A. Del Ponte, M.T. Guagnano, S. Sensi // *Chronobiol Int.* – 1984. – V. 1. – № 4. – P. 297–300.
164. Delpino F.M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta–analysis / F.M. Delpino, L.M. Figueiredo // *Nutrition.* – 2021. – V. 91–92:111399.
165. Delyukov A. The effects of extra-low-frequency atmospheric pressure oscillations on human mental activity / A. Delyukov, L. Didyk // *Int. J.Biometeorol.* – 1999. – V.43. – № 1. – P. 31–37.
166. Depasquale N.P. The seasonal incidence of myocardial infarction in New Orleans / N.P. Depasquale, G.E. Burch // *Am J Med Sci.* – 1961. – V. 242. – P. 468–74.
167. Deveci D. Effects of acute and chronic cooling on cardiorespiratory depression in rodents / D. Deveci, S. Egginton // *J Physiol Sci.* – 2007. – V. 57. – № 1. – P. 73–9.
168. Didier R. Analysis of weather exposure 7 days before occurrence of ST–segment elevation myocardial infarction / R. Didier, F. Le Ven, M. Ouchiha [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2020. – V. 113. – № 1. – P. 22–30.
169. Didyk L.A. The mechanical reaction of the pars flaccida of the eardrum to rapid air pressure oscillations modeling different levels of atmospheric disturbances / L.A. Didyk, J.J. Dirckx, V.B. Bogdanov [et al.] // *Hear Res.* – 2007. – V. – 223. – № 1–2. – P. 20–8.
170. Dimitrova S. Influence of local geomagnetic storms on arterial blood pressure / S. Dimitrova, I. Stoilova, I. Cholakov // *Bioelectromagnetics.* – 2004. – V. 25. – № 6. – P. 408–14.
171. Ding J. Impact of seasonal variations on the first ischemic events in patients with moyamoya disease / J. Ding, D. Zhou, S. Shang [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2018. – V. 173. – P. 65–69.

172. Dobson H.M. The effect of ascorbic acid on the seasonal variations in serum cholesterol levels / H.M. Dobson, M.M. Muir, R. Hume // *Scott Med J*. 1984. – V. 29 – № 3. – P. 176–82.
173. Dohmen L.M.E. The effect of atmospheric pressure on oxygen saturation and dyspnea: the Tromsø study / L.M.E. Dohmen, M. Spigt, H. Melbye // *Int J Biometeorol*. – 2020. V.64. – № 7. – P. 1103–1110.
174. Doosti-Irani A. The effects of melatonin supplementation on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Doosti-Irani, V. Ostadmohammadi, N. Mirhosseini [et al.] // *Horm Metab Res*. – 2018. – V. 50. – № 11. – P. 783–790.
175. Dopico X.C. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X.C. Dopico, M. Evangelou, R.C. Ferreira [et al.] // *Nat Commun*. 2015. – № 6. – 7000.
176. Douglas A.S. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland / A.S. Douglas, M.G. Dunnigan, T.M. Allan, J.M. Rawles // *J Epidemiol Community Health*. – 1995. – V. 49. – № 6. – P. 575–82.
177. Doyle J.T. Seasonal variation in serum cholesterol concentration / J.T. Doyle, S.H. Kinch, D.F. Brown // *J. Chron. Dis*. – 1965. – V. 18. – P. 657–664.
178. Dumke C.L. The effect of environmental temperature on glucose and insulin after an oral glucose tolerance test in healthy young men / C.L. Dumke, D.R. Slivka, J.S. Cuddy [et al.] // *Wilderness Environ Med*. – 2015. – V. 26. – № 3. – P. 335–42.
179. Ebling J.P. On the value of seasonal mammals for identifying mechanisms underlying the control of food intake and body weight / J.P. Ebling // *Horm Behav*. – 2014. – V. 66. – № 1. – P. 56–65.
180. Eisermann K. Ethophysiological responses to overwinter food shortage in wild European rabbits / K. Eisermann, B. Meier, M. Khaschei, D. von Holst // *Physiol Behav*. – 1993. – V. 54. – № 5. – P. 973–80.
181. Epstein Y. Serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine concentrations during acute heat load / Y. Epstein, R. Udassin, J. Sack // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1979. – V. 49. – № 5. – P. 677–8.
182. Ertl M. New insights into weather and stroke: influences of specific air masses and temperature changes on stroke incidence / M. Ertl, C. Beck, B. Kühnbach [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2019. – V. 47. – P. 275–284.
183. Eskes G.A. Periventricular and suprachiasmatic lesion effects on photoperiodic responses of the hamster hypophyseal-gonadal axis / G.A. Eskes, M. Wilkinson, W.H. Moger, B. Rusak // *Biol Reprod*. – 1984. – V. 30. – № 5. – P. 1073–81

184. Estoppey J. low- and high-altitude cortisol awakening responses differ between AMS-prone and AMS-resistant Mountaineers / J. Estoppey, B. Léger, P. Vuistiner [et al.] // *High Alt Med Biol.* – 2019. – V. 20. – № 4. – P. 344–351.
185. Farkas V. A dramatic accumulation of glycogen in the brown adipose tissue of rats following recovery from cold exposure / V. Farkas, G. Kelenyi, A. Sandor // *Arch Biochem Biophys.* – 1999. – V. 365. – № 1. – P. 54–61.
186. Fathzadeh M. Epidemiological study of T4, T3 and TSH mean concentrations in four Iranian populations / M. Fathzadeh, Y. Seyedna, H. Khazali [et al.] // *Iranian J Publ Health.* – 2005. – V. 34. – № 1. – P. 74–79.
187. Fatisson J. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview / J. Fatisson, V. Oswald, F. Lalonde // *Heart Int.* – 2016. – V. 11. – № 1. – e32–e40.
188. Feigin V.L. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study / V.L. Feigin, Y.P. Nikitin // *Eur J Neurol.* – 1998. – V. 5. – № 1. – P. 23–27.
189. Feldt-Rasmussen U. Relationship between serum thyroglobulin, thyroid volume and serum TSH in healthy non-goitrous subjects and the relationship to seasonal variations in iodine intake / U. Feldt-Rasmussen, L. Hegedüs, H. Perrild [et al.] // *Thyroidology.* – 1989. – V. 1. – № 3. – P. 115–8.
190. Fine J.B. Daylength and body mass affect diet self-selection by Siberian hamsters / J.B. Fine, T.J. Bartness // *Physiology & behavior.* – 1996. – V. 59. – № 6. – P. 1039–1050.
191. Fodor D.M. Seasonal variation of stroke occurrence: a hospital based-study / D.M. Fodor, M. Fodor, L. Perju-Dumbravă // *Balneo Research Journal.* – 2018. – V. 9. – № 2. – P. 82–87.
192. Francesconi R. Thermoregulatory responses in the rat to exercise in the heat following prolonged heat exposure / R. Francesconi, R. Hubbard, M. Mager // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1982. – V. 52. – № 3. – P. 734–8.
193. Francesconi R.P. Chronic low-sodium diet in rats: responses to severe heat exposure / R.P. Francesconi, R.W. Hubbard // *J Appl Physiol* (1985). – 1985. – V. 58. – № 1. – P. 152–6.
194. Fregly M.J. Effect of chronic treatment with losartan potassium (DuP 753) on the elevation of blood pressure during chronic exposure of rats to cold / M.J. Fregly, F. Rossi, P. Van Bergen [et al.] // *Pharmacology.* – 1993. – V. 46. – № 4. – P. 198–205.
195. Fregly M.J. Effect of chronic treatment with prazosin and L-arginine on the elevation of blood pressure during cold exposure / M.J. Fregly, F. Rossi, Z. Sun [et al.] // *Pharmacology.* – 1994. – V. 49. – № 6. – P. 351–62.

196. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin Chem.* – 1972. – V. 18. – P. 499–502.
197. Frisinger H. Mathematicians in the history of meteorology: The pressure–height problem from Pascal to Laplace / H. Frisinger // *Historia Mathematica.* – 1974. – V. 1. – № 3. – P. 263–286.
198. Fuller J.H. Possible seasonal variation of plasma lipids in a healthy population / J.H. Fuller, S.L. Grainger, R.J. Jarrett, H. Keen // *Clin Chim Acta.* – 1974. – V. 52. – № 3. – P. 305–10.
199. Fuse S. Relationships between plasma lipidomic profiles and brown adipose tissue density in humans / S. Fuse, M. Sugimoto, Y. Kurosawa [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2020. – V. 44. – № 6. – P. 1387–1396.
200. Fyfe C.L. Evaluating energy intake measurement in free–living subjects: when to record and for how long? / C.L. Fyfe, J. Stewart, S.D. Murison [et al.] // *PublicHealthNutr.* – 2010. – V. 13. – № 2. – P. 172–80.
201. Gabryelska A. Disruption of Circadian Rhythm Genes in Obstructive Sleep Apnea Patients- Possible Mechanisms Involved and Clinical Implication / A. Gabryelska, S. Turkiewicz, F.F. Karuga [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23. - № 2. -P. 709.
202. Gao Y. Melatonin receptors: a key mediator in animal reproduction / Y. Gao, S. Zhao, Y. Zhang, Q. Zhang // *Vet Sci.* – 2022. V. 9. – № 7. – P. 309.
203. Gao Z. Altered coronary vascular control during cold stress in healthy older adults / Z. Gao, T.E. Wilson, R.C. Drew [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – V.302. – №1. – P. H312–8.
204. Garcia C. Regional specificity of the long-term variation of tyrosine hydroxylase protein in ratcatecholaminergic cell groups after chronic heat exposure / C. Garcia, P. Schmitt, P.D'Aléo [et al.] // *J Neurochem.* –1994. – V. 62. – № 3. – P. 1172–81.
205. Gargaglioni L.H. Sex differences in breathing / L.H. Gargaglioni, D.A. Marques, L.G.A. Patrone // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2019. - 238:110543.
206. Gąsecki D. Blood Pressure Management in Acute Ischemic Stroke / D. Gąsecki, M. Kwarciany, K. Kowalczyk [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* –2020. – V. 23. – №1. – 3.
207. Geisler C.E. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones / C.E. Geisler, B.J. Renquist // *J Endocrinol.* – 2017. – V. 234. – № 1. – P. R1–R21.
208. Gereben B. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling / B. Gereben, A.M. Zavacki, S. Ribich [et al.] // *Endocr Rev.* – 2008. – V. 29. – № 7. – P. 898–938.
209. Gerra G. Sex-related responses of beta-endorphin, ACTH, GH and PRL to cold exposure in humans / G. Gerra, R. Volpi, R. Delsignore [et al.] // *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992. – V.126. – № 1. – P. 24–8.

210. Girard-Globa A. Enlargement of the high density lipoprotein pool in rats by exposure to cold and by feeding a high fat diet / A.Girard-Globa, A.M. Schutz // *Horm Metab Res.* –1981. – V. 13. – № 4. – P. 214–8.
211. Giroud M. Stroke in a French prospective population study / M. Giroud, P. Beuriat, P. Vion [et al.] // *Neuroepidemiology.* –1989. – V. 8. – № 2. – P. 97–104.
212. Gisolfi C.V. Splanchnic sympathetic nerve activity and circulating catecholamines in the hyperthermic rat / C.V. Gisolfi, R.D. Matthes, K.C. Kregel, R. Oppliger // *J Appl Physiol* (1985). – 1991. – V. 70. – № 4. – P. 1821–6.
213. Gmitrov J. Artificial static and geomagnetic field interrelated impact on cardiovascular regulation / J. Gmitrov, C. Ohkubo // *Bioelectromagnetics.* – 2002. – V. 23. – № 5. – P. 329–338.
214. Golde D.W. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro / D.W. Golde, N. Bersch, I.J. Chopra, M.J. Cline // *Br J Haematol.* – 1977. – V. 37. - № 2. – P.173-7.
215. Goldstein D.S. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis / D.S. Goldstein, I.J. Kopin // *Endocr Regul.* – 2008. – V. 42. – № 4. – P.111–9.
216. González Hernández E. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de micardio. El estudio PRIMVAC [Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC study] / E. González Hernández, A. Cabadés O'Callaghan, J. Cebrián Doménech et al. // *Rev Esp Cardiol.* – 2004. – V. 57. – № 1. – P. 12–9.
217. Goodwin J. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people / J. Goodwin, V.R. Pearce, R.S. Taylor [et al.] // *Age Ageing.* – 2001. – V. 30. – № 4. – P. 311–7.
218. Gorman M.R. Temporal organization of pineal melatonin signaling in mammals / M.R. Gorman // *Mol Cell Endocrinol.* – 2020. – V. 503. – 110687.
219. Goswami N. Coagulation changes during central hypovolemia across seasons / N. Goswami, A.A. Taucher, B. Brix [et al.] // *J Clin Med.* –2020. – V. 9. – № 11. – 3461.
220. Gottlieb D.J. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study / D.J. Gottlieb, G. Yenokyan, A.B. Newman [et al.] // *Circulation.* – 2010. – V. 122. – № 4. – P. 352–60.
221. Goyal A. Seasonal variation in 24 h blood pressure profile in healthy adults– A prospective observational study / A. Goyal, K. Narang, G. Ahluwalia [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2019. – V. 33. – № 8. – P. 626–633.
222. Greaney J.L. Sympathetic regulation during thermal stress in human aging and disease / J.L. Greaney, W.L. Kenney, L.M. Alexander // *Auton Neurosci.* – 2016. – V. 196. – P. 81–90.

223. Greaney J.L. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension / J.L. Greaney, W.L. Kenney, L.M. Alexander // *J Physiol.* – 2017. – V. 595. – № 5. – P. 1687–1698.
224. Grimes D.S. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease / D.S. Grimes, E. Hindle, T. Dyer // *QJM.* 1996. – V. 89. – № 8. – P. 579–89.
225. Guan Q. Mechanisms of melatonin in obesity: a review / Q. Guan, Z. Wang, J. Cao [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – V. 23. – № 1. – 218.
226. Guerrini V.H. Effect of ambient temperature and humidity on plasma cortisol in sheep / V.H. Guerrini, H. Bertchinger // *Br Vet J.* – 1982. – V. 138. – № 2. – P. 175–82.
227. Gullo D. Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2017. – V. 87. – № 2. – P. 207–215.
228. Hadlow N.C. The effects of season, daylight saving and time of sunrise on serum cortisol in a large population / N.C. Hadlow, S. Brown, R. Wardrop, D. Henley // *Chronobiol Int.* – 2014. – V. 31. – № 2. – P. 243–51.
229. Haggarty P. The influence of exercise on the energy requirements of adult males in the UK / P. Haggarty, G. McNeill, M.K. Manneh [et al.] // *Br J Nutr.* – 1994. – V. 72. – № 6. – P. 799–813.
230. Hajhashemy Z. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, R. Ziaei, P. Saneei // *Obes Rev.* – 2021. – V. 22. – № 2. – e13134.
231. Hakan T. Is there any seasonal influence in spontaneous bleeding of intracranial aneurysm and and/or AVM in Istanbul? / T. Hakan, O. Kizilkilic, I. Adaletli [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2003. – V. 133. – № 17–18. – P. 267–72.
232. Han S. Role of neuropeptide Y in cold stress-induced hypertension / S. Han, X. Chen, B. Cox [et al.] // *Peptides.* – 1998. – V. 19. – № 2. – P. 351–8.
233. Hansen J.B. The relation between barometric pressure and the incidence of perforated duodenal ulcer / J.B. Hansen, S.A. Pedersen // *Int J Biometeorol.* – 1972. – V. 16. – № 1. – P. 85–91.
234. Harris M.B. Heat-induced increases in endothelial NO synthase expression and activity and endothelial NO release / M.B. Harris, M.A. Blackstone, H. Ju [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – V. 285. – № 1. – P. H333–40.
235. Harvey N.C. Incidence of myocardial infarction and associated mortality varies by latitude and season: findings from a Swedish Registry Study / N.C. Harvey, M. Lorentzon, J.A. Kanis [et al.] // *J Public Health (Oxf).* – 2020. – V. 42. – № 4. – P. 440–448.

236. Hassi J. The pituitary–thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions / J. Hassi, K. Sikkilä, A. Ruokonen, J. Leppäluoto // *J Endocrinol.* – 2001. – V. 169. – № 1. – P. 195–203.
237. Hastings M.H. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus / M.H. Hastings, E.S. Maywood, M. Brancaccio // *Nat Rev Neurosci.* – 2018. – V. 19. – № 8. – P. 453–469.
238. Hata T. The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension / T. Hata, T. Ogihara, A. Maruyama [et al.] // *Clin Exp Hypertens A.* – 1982. – V. 4. – № 3. – P. 341–54.
239. Hathaway D.H. The Solar Cycle / D.H. Hathaway // *Living Rev. Sol. Phys.* – 2015. – V. 12. – № 4. – P. 1–87.
240. Hattori T. Blood pressure measurement under standardized indoor condition may mask seasonal blood pressure variation in men with mildly elevated blood pressure / T. Hattori, M. Munakata // *Clin Exp Hypertens.* – 2015. – V. 37. – № 4. – P. 317–22.
241. Hauton D. The role of the liver in lipid metabolism during cold acclimation in non–hibernator rodents / D. Hauton, S.B. Richards, S. Egginton // *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* – 2006. – V. 144. – № 3. – P. 372–81.
242. Haven T.L. Reproducibility Failure in Biomedical Research: Problems and Solutions / T.L. Haven, J.P.A. Ioannidis // *Annu Rev Med.* – 2026. – V. 77. – № 1. – P. 537–549.
243. Hayano J. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability / J. Hayano, E. Yuda // *J Physiol Anthropol.* – 2019. – V. 38. – № 1:3.
244. Hayashi T. Seasonal influence on blood pressure in elderly normotensive subjects / T. Hayashi, K. Ohshige, A. Sawai [et al.] // *Hypertens Res.* – 2008. – V. 31. – № 3. – P. 569–74.
245. Heindl S. Effect of facial cooling and cold air inhalation on sympathetic nerve activity in men / S. Heindl, J. Struck, P. Wellhöner [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2004. – V. 142. – № 1. – P. 69–80.
246. Herbowski L. The major influence of the atmosphere on intracranial pressure: an observational study / L. Herbowski // *Int J Biometeorol.* – 2017. – V. 61. – № 1. – P. 181–188.
247. Herbowski L. From paradigm to paradox: divergency between intracranial pressure and intracranial pulse pressure during atmospheric pressure fall: a case study / L. Herbowski // *J Neurosurg Sci.* – 2019. – V. 66. – № 2. – P. 103–111.
248. Herrero M.J. Daily and seasonal expression of clock genes in the pituitary of the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) / M.J. Herrero, J.M. Lepesant // *Gen Comp Endocrinol.* – 2014. – V. 208. – P. 30–8.
249. Heyer H.E. The increased frequency of acute myocardial infarction during summer months in a warm climate; a study of 1,386 cases from Dallas, Texas / H.E. Heyer, H.C. Teng, W. Barris // *Am Heart J.* – 1953. – V. 45. – № 5. – P. 741–8.

250. Heyman S.N. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease / S.N. Heyman, M. Khamaisi, S. Rosen, C. Rosenberger // *Am J Nephrol.* – 2008. – V. 28. – № 6. – P. 998-1006.
251. Hintsala H. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study / H. Hintsala, T.V. Kenttä, M. Tulppo [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V.9. – №7. – e99973.
252. Hoffman A.A. Effects of an exercise program on plasma lipids of senior Air Force officers / A.A. Hoffman, W.R. Nelson, F.A. Goss // *Am J Cardiol.* – 1967. – V. 20. – № 4. – P. 516–24.
253. Hoffman R.P. Sympathetic mechanisms of hypoglycemic counterregulation / R.P. Hoffman // *Curr Diabetes Rev.* – 2007. – V. 3. – № 3. – P. 185–93.
254. Hofman M.A. Effect of photoperiod on the diurnal melatonin and 5-methoxytryptophol rhythms in the human pineal gland / M.A. Hofman, D.J. Skene, D.F. Swaab // *Brain Res.* – 1995. – V. 671. – № 2. – P. 254–60.
255. Holdaway I.M. Seasonal changes in serum melatonin in women with previous breast cancer / I.M. Holdaway, B.H. Mason, E.E. Gibbs [et al.] // *Br J Cancer.* – 1991. – V. 64. – № 1. – P. 149–53.
256. Holdaway I.M. Seasonal variation in the secretion of mammatrophic hormones in normal women and women with previous breast cancer / I.M. Holdaway, B.H. Mason, E.E. Gibbs [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 1997. – V. 42. – № 1. – P. 15–22.
257. Holowatz L.A. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans / L.A. Holowatz, W.L. Kenney // *J Appl Physiol* (1985). – 2010. – V.109. – №5. P. – 1538–44.
258. Hong J.S. Seasonal variation in case fatality rate in Korean patients with acute myocardial infarction using the 1997–2006 Korean National Health Insurance Claims Database / J.S. Hong, H.C. Kang // *Acta Cardiol.* – 2014. – V. 69. – № 5. – P. 513–21.
259. Honma K. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm / K. Honma, S. Honma, M. Kohsaka, N. Fukuda // *Am J Physiol.* – 1992. – V. 262. – № 5. – Pt. 2. – P. R885–91.
260. Horvath G. Pain and weather associations - Action mechanisms; personalized profiling / G. Horvath, K. Nagy, G. Tuboly, E. Nagy // *Brain Res Bull.* – 2023. – V. 200:110696.
261. Hou T.D. Norepinephrine attenuates hypoxia-inhibited thyrotropin-releasing hormone release in median eminence and paraventricular nucleus of rat hypothalamus / T.D. Hou, J.Z. Du // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2005. – V. 26. – № 1. – P. 43–9.
262. Houck P.D. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke / P.D. Houck, J.E. Lethen, M.W. Riggs [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2005. – V. 96 – № 1. – P. 45–51.

263. Hu M. Seasonal variation of red blood cell variables in physically inactive men: effects of strength training / M. Hu, T. Finni, M. Sedliak [et al.] // *Int J Sports Med.* – 2008. – V. 29. – № 7. – P. 564–8.
264. Huang Q. Meteorological variation is a predisposing factor for aneurismal subarachnoid hemorrhage: a 5-year multicenter study in Fuzhou, China / Q. Huang, S.W. Lin, W.P. Hu [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. – V. 132. – e687–e695.
265. Huffman S.L. Nutrition and fertility in Bangladesh: nutritional status of nonpregnant women / S.L. Huffman, M. Wolff, S. Lowell // *Am J Clin Nutr.* – 1985. – V. 42. – № 4. – P. 725–38.
266. Hulin I. Dangerous versus useful hypertension (a holistic view of hypertension) / I. Hulin, I. Duris, L. Paulis, [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2009. – V. 20. - № 2. – P. 226-30
267. Hutchins K.P. Treating exertional heat stroke: Limited understanding of the female response to cold water immersion / K.P. Hutchins, G.M. Minett, I.B. Stewart // *Front Physiol.* – 2022. – V.13. – 1055810.
268. Ikeda M. Seasonal variation in hemoglobin concentration in non-agricultural populations under various climatic conditions / M. Ikeda, T. Watanabe, A. Koizumi [et al.] // *Hum Biol.* – 1986. – V. 58. – № 2. – P. 189–96.
269. Ikegami K. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and biological rhythms: The discovery of TSH's unexpected role using animal models / K. Ikegami, T. Yoshimura // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – V. 31. – № 5. – P. 475–485.
270. Illnerová H. The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time / H. Illnerová, P. Zvolsky, J. Vaněček // *Brain Res.* – 1985. – V. 328. – № 1. – P. 186–9.
271. Inoue Y. Seasonal variation in physiological responses to mild cold air in young and older men / Y. Inoue, M. Nakao, H. Ueda, T. Araki // *International Journal of Biometeorology.* – 1995. – V. 38. – № 3. – P. 131–136.
272. Inoue Y. Cutaneous vasodilation response to a linear increase in air temperature from 28 degrees C to 40 degrees C in prepubertal boys and young men / Y. Inoue, T. Ichinose–Kuwahara, S. Nakamura [et al.] // *J Physiol Anthropol.* – 2009. – V. 28. – № 3. – P. 137–44.
273. Ivanova E.A. Altered metabolism in the melatonin–related receptor (GPR50) knockout mouse / E.A. Ivanova, D.A. Bechtold, S.M. Dupré [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – V. 294. – № 1. – P. E176–82.
274. Iwen K.A. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning / K.A. Iwen, R. Oelkrug, G. Brabant // *Journal of molecular endocrinology.* – 2018. – V. 60. – № 3. – P. R157–R170.

275. Izhakov E. Vitamin D receptor expression is linked to potential markers of human thyroid papillary carcinoma / E. Izhakov, D. Somjen, O. Sharon [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2016. – V. 159. – P. 26–30.
276. Izumi M. Differentiation between stroke subtypes and the causes of monthly variations: The Akita Stroke Registry / M. Izumi, K. Suzuki // *Intern Med.* – 2021. – V. 60. № 18. – P. 2933–2938.
277. Jakovljević D. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease / D. Jakovljević, V. Salomaa, J. Sivenius [et al.] // *Stroke.* – 1996. – V. 27. – № 10. – P. 1774–9.
278. James S.K. Effect of oxygen therapy on cardiovascular outcomes in relation to baseline oxygen saturation / S.K. James, D. Erlinge, J. Herlitz [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – V. 13. – № 4. – P. 502–513.
279. Janaszak-Jasiecka A. Endothelial dysfunction driven by hypoxia-the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability / A. Janaszak-Jasiecka, A. Siekierzycka, A. Płoska [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – V. 11. – № 7. – P. 982.
280. Jang M.J. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party / M.J. Jang, H.J. Kim, S.M. Bang [et al.] // *Thromb Res.* – 2012. – V. 130. – e199–e202.
281. Jang Y.Y. Reference interval of serum thyroid hormones in healthy Korean adults / Y.Y. Jang, C.Y. Kim, T.Y. Hwang [et al.] // *J Prev Med Public Health.* – 2008. – V. 41. – (2):128–34.
282. Japundzic N. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers / N. Japundzic, M.L. Grichois, P. Zitoun [et al.] // *J Auton Nerv Syst.* – 1990. – V. 30. – № 2. – P. 91–100.
283. Japundžić-Žigon N. Sudden death: Neurogenic causes, prediction and prevention / N. Japundžić-Žigon, O. Šarenac, M. Lozić [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2018. – V. 25. – № 1. – P. 29–39.
284. Jarrett R.J. Screening blood glucose values: effects of season and time of day / R.J. Jarrett, T.J. Murrells, M.J. Shipley, T. Hall // *Diabetologia.* – 1984. – V. 27. – № 6. – P. 574–7.
285. Jefimow M. The effects of dietary cholesterol on metabolism and daily torpor patterns in Siberian hamsters / M. Jefimow, M. Ostrowski, A. Jakubowska, M.S. Wojciechowski // *Physiological and biochemical zoology* – 2014. – V. 87. – № 4. – P. 527–538.
286. Jiang Y. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver / Y. Jiang, J. Zeng, B. Chen // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2014. – V. 29. – № 7. – P. 1508–1514.
287. Jiki Z. Cardiovascular benefits of dietary melatonin: a myth or a reality? / Z. Jiki, S. Lecour, F. Nduhirabandi // *Front Physiol.* – 2018. – V. 17. – № 9. – 528.

288. Jimenez-Conde J. Weather as a trigger of stroke. Daily meteorological factors and incidence of stroke subtypes / J. Jimenez-Conde, A. Ois, M. Gomis [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – V. 26. – № 4. – P. 348–354.
289. Jockers R. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? / R. Jockers, P. Maurice, J.A. Boutin, P. Delagrangé // *Br J Pharmacol.* – 2008. – V. 154. – № 6. – P. 1182–95.
290. Kamezaki F. Seasonal variation in serum lipid levels in Japanese workers / F. Kamezaki, S. Sonoda, Y. Tomotsune [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2010(a). – V. 17. – № 6. – P. 638–43.
291. Kamezaki F. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence / F. Kamezaki, S. Sonoda, Y. Tomotsune [et al.] // *Hypertens Res.* – 2010(b). – V. 33. – № 6. – P. 568–72.
292. Kamiya A. Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia / A. Kamiya, D. Michikami, J. Hayano, K. Sunagawa // *Jpn J Physiol.* – 2003. – V. 53. – № 3. – P. 215–22.
293. Kanikowska D. Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study / D. Kanikowska, M. Sato, S. Iwase [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2013. – V. 57. – № 3. – P. 475–81.
294. Kara T. Chemoreflexes—physiology and clinical implications / T. Kara, K. Narkiewicz, V.K. Somers // *Acta Physiol Scand.* – 2003. – V. 177. – № 3. – P. 377–84.
295. Karagiannis A. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients / A. Karagiannis, K. Tziomalos, D.P. Mikhailidis [et al.] // *Neurol Res.* – 2010. – V. 32. – P. 326–31.
296. Karolczak K. The mystery behind the pineal gland: melatonin affects the metabolism of cholesterol / K. Karolczak, C. Watala // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – 4531865.
297. Kato K. Relationship between changes in blood pressure from summer to winter and estimated 24-hour salt excretion using spot urine: the Niigata Wellness Study / K. Kato, T. Ishigami, T. Kobayashi [et al.] // *Hypertens Res.* – 2023. – V. 46. – № 1. – P. 226–230.
298. Kauppila A. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity / A. Kauppila, A. Kivelä, A. Pakarinen, O. Vakkuri // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1987. – V. 65. – № 5. – P. 823–8.
299. Keatinge W.R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter / W.R. Keatinge, S.R. Coleshaw, F. Cotter [et al.] // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1984. – V. 289. – № 6456. – P. 1405–8.

300. Keatinge W.R. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis / W.R. Keatinge, S.R. Coleshaw, J.C. Easton [et al.] // *Am J Med.* – 1986. – V. 81. – № 5. – P. 795–800.
301. Keller K. Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany / K. Keller, L. Hobohm, T. Münzel, M.A. Ostad // *Int J Cardiol.* – 2019. – V. 287. – P. 132–138.
302. Kellogg D.L. Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans / D.L. Kellogg, C.G. Crandall, Y. Liu [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 1998. – V. 85. – №3. – P. 824–9.
303. Kellogg D.L. VIP/PACAP receptor mediation of cutaneous active vasodilation during heat stress in humans / D.L. Kellogg, J.L. Zhao, Y. Wu, J.M. Johnson // *J Appl Physiol* (1985). – 2010. – V. 109. – №1. – P. 95–100.
304. Kenney M.J. Regulation of the sympathetic nerve discharge bursting pattern during heat stress / M.J. Kenney, D.E. Claassen, M.R. Bishop, R.J. Fels // *Am J Physiol.* – 1998. – V. 275. – № 6. – Pt 2. – P. R1992–2001.
305. Kenney W.L. A review of comparative responses of men and women to heat stress / W.L. Kenney // *Environ Res.* – 1985. – V. 37. – № 1. – P. 1–11.
306. Khan F.A. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study / F.A. Khan, G. Engstrom, I. Jerntorp [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2005. – V. 24. – № 1–2. – P. 26–31.
307. Khan R.C. Effect of seasonal variation on hospital admission due to cardiovascular disease – findings from an observational study in a divisional hospital in Bangladesh / R.C. Khan, D. Halder // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2014. – V. 14. – 76.
308. Khraisha S. Comparative study of serum insulin, glucose, growth hormone and cortisol of students at 794.7 mm Hg (Dead Sea level) and 697.5 mm Hg (Amman) barometric pressures / S. Khraisha // *Aviat Space Environ Med.* – 1990. – V. 61. – № 2. – P. 145–7.
309. Kim L.B. Cold resistance estimated on the basis of fetal hemoglobin changes during acute general cooling / L.B. Kim, E.B. Kim, V.Yu. Kulikov // *Arctic Med Res.* – 1992. – V. 51. – № 1. – P. 32–4.
310. Kim T.H. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status / T.H. Kim, K.W. Kim, H.Y. Ahn [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – V. 98. – № 8. – P. 3420–9.
311. Kimura T. Seasonal blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements / T. Kimura, S. Senda, H. Masugata [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2010. – V. 32. – № 1. – P. 8–12.

312. Kinlein S.A. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock / S.A. Kinlein, I.N. Karatsoreos // *Front Neuroendocrinol.* – 2020. – V.56. – 100819.
313. Klimaszewska K. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season / K. Klimaszewska, W. Kułak, B. Jankowiak [et al.] // *Adv Med Sci.* – 2007. – V. 2 Suppl. – № 1. – P. 112–4.
314. Klosen P. MT1 and MT2 melatonin receptors are expressed in nonoverlapping neuronal populations / P. Klosen, S. Lapmanee, C. Schuster [et al.] // *J Pineal Res.* – 2019. – V. 67. – № 1. – e12575.
315. Klug G. Factors influencing the time–point of acute myocardial infarction in winter tourists / G. Klug, S. Schenk, J. Dörler [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2011. – V. 149. – № 1. – P. 136–7.
316. Knezovic M. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe / M. Knezovic, S. Pintaric, M.M. Jelavic [et al.] // *Acta Neurol Belg.* – 2018. – V. 118. – № 2. – P. 267–275.
317. Kollias A. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta–analysis / A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, E. Stambolliu [et al.] // *J Hypertens.* – 2020. – V. 38. – № 5. – P. 791–798.
318. Koono N. Reciprocal changes in serum concentrations of triiodothyronine and reverse triiodothyronine between summer and winter in normal adult men / N. Koono // *Endocrinol Jpn.* – 1980. – V. 27. – № 4. – P. 471–6.
319. Korf H.W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms / H.W. Korf // *Gen Comp Endocrinol.* – 2018. – V.258. – P. 236–243.
320. Kovanen L. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 gene variants contribute to fertility and seasonality / L. Kovanen, S.T. Saarikoski, A. Aromaa [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – V. 5. – № 4. – e10007.
321. Kregel K.C. Mechanism for pressor response to nonexertional heating in the conscious rat / K.C. Kregel, J.M. Overton, D.G. Johnson [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 1991. – V. 71. – № 1. – P. 192–6.
322. Kregel K.C. Modulation of autonomic nervous system adjustments to heat stress by central ANG II receptor antagonism / K.C. Kregel, H. Stauss, T. Unger // *Am J Physiol.* – 1994. – V. 266. – № 6 (Pt 2). – P. R1985–91.
323. Kreindl C. Variación estacional del perfil lipídico en adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile [Seasonal variations in the lipid profile of apparently healthy young adults living in Santiago, Chile] / C. Kreindl, M. Olivares, A. Brito [et al.] // *Arch Latinoam Nutr.* – 2014. – V. 64. – № 3. – P. 145–52.

324. Kristal-Boneh E. Circannual variations in blood cholesterol levels / E. Kristal-Boneh, G. Harari, M.S.Green // *Chronobiol Int.* – 1993. – V.10. – № 1. – P. 37–42.
325. Kristal-Boneh E.. Seasonal differences in blood cell parameters and the association with cigarette smoking / E. Kristal-Boneh, P. Froom, G. Harari, J. Ribak // *Clin Lab Haematol.* – 1997. – V. 19. – № 3. – P. 177–81.
326. Kristal-Boneh E. Seasonal changes in calcitropic hormones in Israeli men // E. Kristal-Boneh, P. Froom, G. Harari, J. Ribak // *Eur J Epidemiol.* – 1999. – V. 15. - № 3. – P. 237-44.
327. Kristal-Boneh E. Summer–winter differences in 24 h variability of heart rate // E. Kristal-Boneh, P. Froom, G. Harari [et al.] // *J Cardiovasc Risk.* – 2000. – V. 7. – № 2. – P. 141–6.
328. Krnjajic D. Carotid baroreflex control of heart rate is enhanced, while control of mean arterial pressure is preserved during whole body heat stress in young healthy men / D. Krnjajic, D.R. Allen, C.L. Butts, D.M. Keller // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2016. – V. 311. – № 4. – P. R735–R741.
329. Kruse H.J. Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature / H.J. Kruse, I. Wiczorek, H. Hecker [et al.] // *J Lab Clin Med.* – 2002. – V.140. – № 4. – P. 236–41.
330. Krylov V.V. Effects of hypoxia and hypomagnetic field on morphometric and life-history traits in freshwater Cladoceran *Daphnia magna* / V.V. Krylov, A.A. Sizova, D.A.Sizov // *Water.* – 2022. - T.14. - № 23:3955.
331. Ku C.S. Absence of a seasonal variation in myocardial infarction onset in a region without temperature extremes / C.S. Ku, C.Y.Yang, W.J. Lee [et al.] // *Cardiology.* – 1998. – V. 89. – № 4. – P. 277–82.
332. Kukahashi M. Studies on the creatine metabolism in cold acclimation (author's transl) / M. Kukahashi // *Hokkaido Igaku Zasshi.* – 1980. – V. 55. - № 1. – P. 47-57.
333. Kumar P. Seasonal variations in stroke: a study in a hospital in North India / P. Kumar, A. Kumar, A. Pandit, A. Pathak [et al.] // *Journal of Stroke.* – 2015. – V. 17. – № 2. – P. 219–220.
334. Kurahashi M. Creatine metabolism in skeletal muscle of cold-acclimated rats / M. Kurahashi, A. Kuroshima // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1978. – V. 44. - № 1. – P. 12-6.
335. Kuroshima A. Effect of cold adaptation and high–fat diet on cold resistance and metabolic responses to acute cold exposure in rats / A. Kuroshima, M. Kurahashi, K. Doi [et al.] // *Jpn J Physiol.* – 1974. – V. 24. – № 3. – P. 277–92.
336. Kuroshima A. Seasonal variation of plasma glucagon concentrations in men / A. Kuroshima, K. Doi, T. Ohno // *Jpn J Physiol.* – 1979. – V. 29. – № 6. – P. 661–8.

337. Laclaustra M. Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: a cross-sectional study on Spanish men / M. Laclaustra, Y. Hurtado-Roca, M. Sendin [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2015. – V. 25. – № 12. – P. 1095–103.
338. Lacoste B. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain / B. Lacoste, D. Angeloni, S. Dominguez-Lopez [et al.] // *J Pineal Res.* – 2015. – V. 58. – № 4. – P. 397–417.
339. Lan L. Effects of thermal discomfort in an office on perceived air quality, SBS symptoms, physiological responses, and human performance / L. Lan, P. Wargocki, D.P. Wyon, Z. Lian // *Indoor Air.* – 2011. – V. 21. – № 5. – P. 376–90.
340. Lanier G.N. Barometric flux. Effects on the responsiveness of bark beetles to aggregation attractants / G.N. Lanier, B.W. Burns // *J Chem Ecol.* – 1978. – V. 4. – № 2. – P. 139–147.
341. Lashari M.N. Variation in admission rates of acute coronary syndrome patients in coronary care unit according to different seasons / M.N. Lashari, M.T. Alam, M.S. Khan [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2015. – V. 25. – № 2. – P. 91–4.
342. Lauritzen E.S. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis / E.S. Lauritzen, U. Kampmann, S.B. Smedegaard, J. Støyer // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2021 – V. 95. – № 5. – P. 691–701.
343. Lavados P.M. Ambient temperature and stroke risk: evidence supporting a short-term effect at a population level from acute environmental exposures / P.M. Lavados, V.V. Olavarria, L. Hoffmeister // *Stroke.* – 2018. – V. 49. – P. 255–61.
344. Lecarpentier Y. Molecular Mechanisms Underlying the Circadian Rhythm of Blood Pressure in Normotensive Subjects / Y. Lecarpentier, O. Schussler, J.L. Hébert, A. Vallée // *Curr Hypertens Rep.* – 2020. – V. 22. – № 7. – P. 50.
345. Lee D.Y. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress / D.Y. Lee, E. Kim, M.H. Choi // *BMB Rep.* – 2015. – V. 48. – № 4. – P. 209–16.
346. Lee H.C. Seasonal variation in ischemic stroke incidence and association with climate: A six-year population-based study / H.C. Lee, C.J. Hu, C.S. Chen, H.C. Lin // *Chronobiol. Int.* – 2008. – V. 25. – № 6. – P. 938–949.
347. Lee J.Y. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes / J.Y. Lee, N. Takahashi, M. Yasubuchi et al. // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2012. – V. 302. – № 2. – P. C463–72.
348. Lee M.J. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity / M.J. Lee, P. Pramyothin, K. Karastergiou, S.K. Fried // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – V. 1842. – № 3. – P. 473–81.

349. Leiper J.B. A comparison of water turnover in older people in community and institutional settings / J.B. Leiper, C. Seonaid Primrose, W.R. Primrose [et al.] // *J Nutr Health Aging*. – 2005. – V. 9. – № 3. – P. 189–93.
350. Lemos D.R. Photoperiodic modulation of adrenal gland function in the rhesus macaque: effect on 24-h plasma cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate rhythms and adrenal gland gene expression / D.R. Lemos, J.L. Downs, M.N. Raitiere, H.F. Urbanski // *J Endocrinol*. – 2009. – V. 201. – № 2. – P. 275–85.
351. Leonard W.R. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / W.R. Leonard, S.B. Levy, L.A. Tarskaia [et al.] // *Am J Hum Biol*. – 2014. – V. 26. – № 4. – P. 437–45.
352. Levy S.B. Lifestyle mediates seasonal changes in metabolic health among the yakut (sakha) of northeastern Siberia / S.B. Levy, W.R. Leonard, L.A. Tarskaia [et al.] // *Am J Hum Biol*. – 2016. – V. 28. – № 6. – P. 868–878.
353. Li G.H. Changes of noradrenaline-induced contractility and gene expression in aorta of rats acclimated to heat in two different modes / G.H. Li, M. Katakura, M. Maruyama [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2008. – V. 104. – № 1. – P. 29–40.
354. Li Y. Thyroid stimulating hormone increases hepatic gluconeogenesis via CRTC2 / Y. Li, L. Wang, L. Zhou [et al.] // *Mol Cell Endocrinol*. – 2017 (a). – V. 446. – P. 70–80.
355. Li Y. Impact of ambient temperature and atmospheric evaporation on the incidence of acute deep venous thrombosis in the northeast of China / Y. Li, C. Ji, H. Ju, Y. Han // *Int Angiol*. – 2017 (b). – V. 36. – № 3. – P. 243–253.
356. Li Y. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke: A meta-analysis / Y. Li, Z. Zhou, N. Chen [et al.] // *Environ Geochem Health*. – 2019. – V. 41. – P. 2113–2130.
357. Lian H. Short-term effect of ambient temperature and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / H. Lian, Y. Ruan, R. Liang [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2015. – V. 12. – № 8. – P. 9068–88.
358. Liddle L. Reduced nitric oxide synthesis in winter: A potential contributing factor to increased cardiovascular risk / L. Liddle, C. Monaghan, M.C. Burleigh [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2022. – V. 127. – P. 1–9.
359. Lightman S.L. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease / S.L. Lightman, M.T. Birnie, B.L. Conway–Campbell // *Endocr Rev*. – 2020. – V. 41. – № 3. – bnaa002.
360. Lim A.S. Diurnal and seasonal molecular rhythms in human neocortex and their relation to Alzheimer's disease / A.S. Lim, H.U. Klein, L. Yu [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – V. 8. – 14931.

361. Lim C.T. Normal physiology of ACTH and GH release in the hypothalamus and anterior pituitary in man. / C.T. Lim, B. Khoo // South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905340.
362. Lim J.S. Effects of temperature and pressure on acute stroke incidence assessed using a Korean Nationwide Insurance Database / J.S. Lim, H.M. Kwon, S.E. Kim [et al.] // J Stroke. – 2017. – V. 19. – № 3. – P. 295–303.
363. Lin C.C. Clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute ST–segment elevation myocardial infarction: an analysis of acute coronary syndrome registry data of a single medical center from 2005 to 2016 / C.C. Lin, P.Y. Lee, K.C. Chen [et al.] // Acta Cardiol Sin. – 2020. – V. 36. – № 1. – P. 1–7.
364. Lincoln G. Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the sheep: evidence for an internal coincidence timer / G. Lincoln, S. Messenger, H. Andersson, D. Hazlerigg // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2002. – V. 99. – № 21. – P.13890–5.
365. Lipa B.J. Search for correlation between geomagnetic disturbances and mortality / B.J. Lipa, P.A. Sturrock, E. Rogot // Nature. – 1976. –V. 259. – P. 302–304.
366. Liu X.Y. Alterations of reproductive hormones and receptors of male rats at the winter and summer solstices and the effects of pinealectomy / X.Y. Liu, Y.T. Xu, Q. Shi [et al.] // Neuro Endocrinol Lett. – 2013. – V. 34. – № 2. – P. 143–53.
367. Liu Y. Seasonal variation of admission severity and outcomes in ischemic stroke – a consecutive hospital–based stroke registry / Y. Liu, P. Gong, M. Wang, J. Zhou // Chronobiol Int. – 2018. – V. 35. – № 3. – P. 295–302.
368. Liu Y.P. Spectral analysis of cooling induced hemodynamic perturbations indicates involvement of sympathetic activation and nitric oxide production in rats / Y.P. Liu, Y.H. Lin, Y.C. Chen [et al.] // Life Sci. – 2015. – V. 36. – P. 19–27.
369. Lo E.H. Circadian biology and stroke / E.H. Lo, G.W. Albers, M. Dichgans [et al.] // Stroke. – 2021. – V. 52. - № 6. – P. 2180–2190.
370. Loloei S. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / S. Loloei, M. Sepidarkish, A. Heydarian [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2019. – V. 13. – № 3. – P. 1901–1910.
371. Long B. Cardiovascular complications in COVID–19 / B. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, M. Gottlieb // Am J Emerg Med. – 2020. – V. 38. – № 7. – P. 1504–1507.
372. Lopes G.P.R. Evaluation of relationship between hematocrit and lipid profile in adults / G.P.R. Lopes, M.A.G. Munhoz, L. Antonangelo // J. Bras. Patol. Med. Lab. – 2018. – V. 54. – № 3. – P. 146–152.

373. Lopez D. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone / D. Lopez, J.F. Abisambra Socarrás, M. Bedi, G.C. Ness // *Biochim Biophys Acta*. – 2007. – V. 1771. – № 9. – P.1216–25.
374. Loudon A.S. A comparison of the seasonal hormone changes and patterns of growth, voluntary food intake and reproduction in juvenile and adult red deer (*Cervus elaphus*) and Père David's deer (*Elaphurus davidianus*) hinds / A.S. Loudon, J.A. Milne, J. D. Curlewis, A.S. McNeilly // *The Journal of endocrinology*. – 1989. – V. 122. – № 3. – P. 733–745.
375. Louzada R.A. Type 2 iodothyronine deiodinase is upregulated in rat slow- and fast-twitch skeletal muscle during cold exposure / R.A. Louzada, M.C. Santos, J.P. Cavalcanti-de-Albuquerque [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2014. – V. 307. – № 11. – P. E1020–9.
376. Lucas J.A. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate / J.A. Lucas, M.J. Bolland, A.B. Grey [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2005. – V. 16. – № 12. – P. 1641–8.
377. Lundberg K. Diurnal and seasonal variation of cholecystokinin peptides in humans / K. Lundberg, A. Josefsson, C. Nordin // *Neuropeptides*. – 2007. – V. 41. – № 1. – P. 59–63.
378. Luo W. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / W. Luo, X. Liu, K. Bao, C. Huang // *J Neurol*. – 2022. – V. 269. – № 4. – P. 1731–1740.
379. Luzzio A.J. Comparison of serum proteins in Americans and Eskimos / A.J. Luzzio // *J Appl Physiol*. – 1966. – V. 21. - № 2. – P. 685-8.
380. Lyatsky W. Latitudinal effect in semiannual variation of geomagnetic activity / W. Lyatsky, A. Tan // *J. Geophys.Res.* – 2003. – V. 108. – № A5. – P. 12–1.
381. Ma H. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? / H. Ma, J. Kang, W. Fan [et al.] // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – № 9. – 2693.
382. Ma Q.B. Seven hundred and twenty-seven cases of acute pulmonary embolism and seasonal variation / Q.B. Ma, Y.A. Zheng, J.X. Guo [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2011. – 23. – P. 566–567.
383. Ma Y. Seasonal variation in food intake, physical activity, and body weight in a predominantly overweight population / Y. Ma, B.C. Olendzki, W. Li [et al.] // *Eur J Clin Nutr*. – 2006. – V. 60. – № 4. – P. 519–28.
384. Madaniyazi L. The nonlinear association between outdoor temperature and cholesterol levels, with modifying effect of individual characteristics and behaviors / L. Madaniyazi, Y. Guo, G. Williams [et al.] // *Int J Biometeorol*. – 2020. – V. 64. – № 3. – P. 367–375.
385. Maduka I.C. The relationship between serum cortisol, adrenaline, blood glucose and lipid profile of undergraduate students under examination stress / I.C. Maduka, E.E. Neboh, S.A. Ufelle // *Afr Health Sci*. – 2015. – V. 15. – № 1. – P. 131–6.

386. Maes M. Components of biological, including seasonal, variation in hematological measurements and plasma fibrinogen concentrations in normal humans / M. Maes, S. Scharpé, W. Cooreman [et al.] // *Experientia*. – 1995. – V. 51. – № 2. – P. 141–9.1995.
387. Maes M. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers / M. Maes, K. Mommen, D. Hendrickx [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1997. – V. 46. – № 5. – P. 587–98.
388. Magri F. Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging / F. Magri, M. Locatelli, G. Balza [et al.] // *Chronobiol Int*. – 1997. – V. 14. – № 4. – P. 385–96.
389. Mahajan A.M. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry–GWTG / A.M. Mahajan, H. Gandhi, N.R. Smilowitz [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2019. – V.274. – P. 16–20.
390. Mahwi T.O. Relation of different components of climate with human pituitary–thyroid axis and FT3/FT4 ratio: a study on euthyroid and SCH subjects in two different seasons / T.O. Mahwi, D.S. Abdulateef // *Int J Endocrinol*. – 2019. – 2762978.
391. Mainardi F. Aeroplane headache, mountain descent headache, diving ascent headache. Three subtypes of headache attributed to imbalance between intrasinus and external air pressure? / F. Mainardi, F. Maggioni, G. Zanchin // *Cephalalgia*. – 2018. – V. 38. – № 6. P. 1119-1127.
392. Maini K. Headache and barometric pressure: a narrative review / K. Maini, N.M. Schuster // *Curr Pain Headache Rep*. – 2019. – V. – 23. – № 11. – P. 87.
393. Majewski P. Seasonality of pineal gland activity and immune functions in chickens / P. Majewski, I. Adamska, J. Pawlak et al. // *J Pineal Res*. – 2005. – V. 39. – № 1. – P. 66-72.
394. Mäkinen T.M. Autonomic nervous function during whole-body cold exposure before and after cold acclimation / T.M. Mäkinen, M. Mäntysaari, T. Pääkkönen [et al.] // *Aviat Space Environ Med*. – 2008. – V.79. – № 9. – P. 875–82.
395. Malin S.R.C. Correlation between heart attacks and magnetic activity / S.R.C. Malin, B.J. Srivastava // *Nature*. – 1979. – V. 277. – P. 646–648.
396. Malisova O. Evaluation of seasonality on total water intake, water loss and water balance in the general population in Greece / O. Malisova, V. Bountziouka, D.B. Panagiotakos [et al.] // *J Hum Nutr Diet*. – 2013. – V. 26. – № 1. – P. 90–6.
397. Manca M.E. Melatonin deprivation modifies follicular and corpus luteal growth dynamics in a sheep model / M.E. Manca, M.L. Manunta, A. Spezzigu [et al.] // *Reproduction*. – 2014. – V.147. – № 6. – P. 885–95.

398. Manfredini R. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction / R. Manfredini, F. Manfredini, B. Boari [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2009. – V. 27. – № 9. – P. 1097–103.
399. Manfredini R. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia–Romagna region of Italy / R. Manfredini, F. Manfredini, B. Boari [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2010. – V. 16. – № 2. – P. 153–60.
400. Manivannan A. On the challenges and potential of using barometric sensors to track human activity / A. Manivannan, W.C.B. Chin, A. Barrat, R. Bouffanais // *Sensors (Basel).* – 2020. – 20:6786.
401. Mao Y. "MOONSTROKE": Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity—A hospital based study / Y. Mao, Y. Schnytzer, L. Busija [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2015. – V. 32. – № 7. – P. 881–8.
402. Marchand D. Effects of wind speed and atmospheric pressure on mate searching behavior in the aphid parasitoid *Aphidius nigripes* (Hymenoptera: Aphidiidae) / D. Marchand, J.N. McNeil // *J Insect Behav.* – 2000. – V. 13. – P. 187–199
403. Marie M. Daily patterns of plasma leptin in sheep: effects of photoperiod and food intake / M. Marie, P.A. Findlay, L. Thomas [et al.] // *The Journal of endocrinology.* – 2001. – V. 170. – № 1. – P. 277–286.
404. Martinet L. Role of the pineal gland in the photoperiodic control of reproductive and non-reproductive functions in mink (*Mustela vison*) / L. Martinet, D. Allain // *Ciba Found Symp.* – 1985. – V. 117. – P. 170–87.
405. Martínez-González M.A. The mediterranean diet and cardiovascular health / M.A. Martínez-González, A. Gea, M. Ruiz-Canela // *Circ Res.* – 2019. – V. 124. – № 5. – P. 779–798.
406. Martinez-Nicolas A. Daytime variation in ambient temperature affects skin temperatures and blood pressure: Ambulatory winter/summer comparison in healthy young women / A. Martinez-Nicolas., M. Meyer, S. Hunkler [et al.] // *Physiology & Behavior.* – 2015. – V. 149. – P. 203–211.
407. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension / M. Martinez-Maldonado // *Hypertension.* – V. 17. – № 5. – P. 707–19.
408. Marti-Soler H. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries / H. Marti-Soler, C. Gubelmann, S. Aeschbacher [et al.] // *Heart.* – 2014. – V. 100. – № 19. – P. 1517–23.
409. Marya R.K. Seasonal variations in urinary calcium and sodium excretion / R.K. Marya, S. Sood, A.K. Sood, B.K. Maini // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 1982. – V. 26. – № 1. – P. 73–6.
410. Massett M.P. Effect of heating on the hemodynamic responses to vasoactive agents / M.P. Massett, S.J. Lewis, K.C. Kregel // *Am J Physiol.* – 1998. – V. 275. – № 3. – Pt 2. – P. R844–53.

411. Massett M.P. Vascular reactivity and baroreflex function during hyperthermia in conscious rats / M.P. Massett, S.J. Lewis, H.M. Stauss, K.C. Kregel // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. – V. 279. – № 4. – R1282–9.
412. Matsuoka H. Stroke-prone spontaneously hypertensive rats have reduced hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 7 levels for low cholesterol biosynthesis / H. Matsuoka, Y. Uchino, M. Choshi [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2020. – V. 47. - № 2. – P. 255-262.
413. Mavri A. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease / A. Mavri, B. Guzic-Salobir, B. Salobir-Pajnic [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2001.– V.12. – № 5. – P. 359–65.
414. Mazzeo R.S. Influence of alpha-adrenergic blockade on the catecholamine response to exercise at 4,300 meters / R.S. Mazzeo, A. Dubay, J. Kirsch [et al.] // *Metabolism.* – 2003. – V. 52. – № 11. – P.1471–7.
415. McCarthy H.D. Widespread increases in regional hypothalamic neuropeptide Y levels in acute cold-exposed rats / H.D. McCarthy, A.P. Kilpatrick, P. Trayhurn, G. Williams // *Neuroscience.* – 1993. – V. 54. – № 1. – P. 127–32.
416. McConnell S.J. Absence of nocturnal plasma melatonin surge under long and short artificial photoperiods in the domestic sow / S.J. McConnell, F. Ellendorff // *J Pineal Res.* – 1987. – V. 4. – № 3. –P. 347–8.
417. McCraty R. Synchronization of human autonomic nervous system rhythms with geomagnetic activity in human subjects / R. McCraty, M. Atkinson, V. Stolc [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2017. – V. 14. – № 7. – P.770.
418. McElroy J.F. Effects of diet and photoperiod on NE turnover and GDP binding in Siberian hamster brown adipose tissue / J.F. McElroy, P.W. Mason, J.M. Hamilton, G.N. Wade // *The American journal of physiology.* – 1986. – V. 250. – № 3 Pt. 2. – P. R383–R388.
419. McIntosh D.H. On the annual variation of magnetic disturbance / D.H. McIntosh // *Phil.Trans. Roy. Soc. London.Ser.* – 1959. – V. 251. – № 1001. – P. 525–552.
420. McKenna M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly / M.J. McKenna // *Am J Med.* – 1992. – V. 93. – № 1. – P. 69–77.
421. Messenger S. Photoperiod differentially regulates the expression of Per1 and ICER in the pars tuberalis and the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster / S. Messenger, D.G. Hazlerigg, J.G. Mercer, P.J. Morgan // *Eur J Neurosci.* – 2000. – V. 12. – № 8. – P. 2865–70.
422. Messlinger K. Increases in neuronal activity in rat spinal trigeminal nucleus following changes in barometric pressure—relevance for weather-associated headaches? / K. Messlinger, M. Funakubo, J. Sato, K. Mizumura // *Headache.* – 2010. – V. 50. – № 9. – P. 1449–63.

423. Messner T. No covariation between the geomagnetic activity and the incidence of acute myocardial infarction in the polar area of northern Sweden / T. Messner, I. Haggstrom, I. Sandahl, V. Lundberg // *Int J Biometeorol.* – 2002. – V. 46. – № 2. – P. 90–94.
424. Milas G. Weather conditions: a neglected factor in human salivary cortisol research? / G. Milas, D. Šupe-Domić, I. Drmić-Hofman [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2018. – V. 62. – № 2. – P. 165–175.
425. Mintz S.S. Recent myocardial infarction: an analysis of five hundred and seventy-two cases / S.S. Mintz, L.N. Katz // *Arch Intern Med (Chic).* – 1947. – V. 80. – № 2. – P. 205–236.
426. Mirit E. Heat acclimation induces changes in cardiac mechanical performance: the role of thyroid hormone / E. Mirit, A. Palmon, Y. Hasin, M. Horowitz // *Am J Physiol.* – 1999. – V. 276. – № 2. – P. R550–8.
427. Mishina T. Relationship between onset of spontaneous pneumothorax and weather conditions / T. Mishina, A. Watanabe, M. Miyajima, J. Nakazawa // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2017. – V. 52. – № 3. – P. 529–533.
428. Mitsui T. Daily walking activity among male office workers in a rural town in northern Japan / T. Mitsui, T. Barajima, M. Kanachi, K. Shimaoka // *J Physiol Anthropol.* – 2010. – V. 29. – № 1. – P. 43–6.
429. Moenter S.M. Role of the thyroid gland in seasonal reproduction: thyroidectomy blocks seasonal suppression of reproductive neuroendocrine activity in ewes / S.M. Moenter, C.J. Woodfill, F.J. Karsch // *Endocrinology.* – 1991. – V. 128. – № 3. – P. 1337–1344.
430. Mohammadi-Sartang M. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Mohammadi-Sartang, M. Ghorbani, Z. Mazloom // *Clin Nutr.* – 2018. – V. 37. – № 6. – Pt. A. – P. 1943–1954.
431. Morabito M. Relationships between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach / M. Morabito, P.A. Modesti, L. Cecchi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2005. – V. 105. – № 3. – P. 288–93.
432. Morabito M. A synoptic approach to weather conditions discloses a relationship with ambulatory blood pressure in hypertensives / M. Morabito, A. Crisci, S. Orlandini [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – V. 21. – № 7. – P. 748–52.
433. Morabito M. Innovative approaches helpful to enhance knowledge on weather-related stroke events over a wide geographical area and a large population / M. Morabito, A. Crisci, R. Vallorani // *Stroke.* – 2011. – V. 42. – № 3. – P. 593–600.
434. Moreno J.P. Potential circadian and circannual rhythm contributions to the obesity epidemic in elementary school age children / J.P. Moreno, S.J. Crowley, C.A. Alfano [et al.] // *Int J Behav Nutr Phys Act.* – 2019. – V. 16. – № 1. – 25.

435. Morera A.L. Daytime/night-time and summer/winter melatonin and malondialdehyde rhythms: an inverse relationship / A.L. Morera, P. Abreu // *J Pineal Res.* – 2007. – V. 43. – № 3. – P. 313–4.
436. Moschos N. Seasonal distribution of acute myocardial infarction and its relation to acute infections in a mild climate / N. Moschos, M. Christoforaki, P. Antonatos // *Int J Cardiol.* – 2004. – V. 93. – № 1. – P. 39–44.
437. Moyen N.E. Increasing relative humidity impacts low-intensity exercise in the heat / N.E. Moyen, C.L. Ellis, A.B. Ciccone [et al.] // *Aviat Space Environ Med.* – 2014 (a) – V. 85. – № 2. – P. 112–9.
438. Moyen N.E. Increasing humidity affects thermoregulation during low-intensity exercise in women / N.E. Moyen, T. Mündel, A.M. Du Bois [et al.] // *Aviat Space Environ Med.* – 2014 (b). – V. 85. – № 9. – P. 905–11.
439. Muehsam D. Non-thermal radio frequency and static magnetic fields increase rate of hemoglobindeoxygenation in a cell-free preparation / D. Muehsam, P. Lalezari, R. Lekhraj [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – № 4. – e61752.
440. Mullur R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y.Y. Liu, G.A. Brent // *Physiol Rev.* 2014. – V. 94. – № 2. – P. 355–82.
441. Müller M.J. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism / M.J.Müller, H.J. Seitz // *Klin Wochenschr.* – 1984. – V. 62. – № 1. – P. 11–8.
442. Murciano Revert J. Seasonal change in blood concentration of uric acid and its potential clinical implications / J. Murciano Revert, J.J. Martínez-Lahuerta, L. Aleixandre Porcar // *Aten Primaria.* 2000. – V. 26. – № 7. – P. 468–71.
443. Mustafa S. Influence of chronic exposure to cold environment on thyroid gland function in rabbits / S. Mustafa, A. Elgazzar // *Horm Metab Res.* – 2014. – V. 46. – № 8. – P. 546–9.
444. Mutoh T. Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice / T. Mutoh, S. Shibata, H.W. Korf, H. Okamura // *J Physiol.* – 2003. – V. 547. – Pt. 1. – P. 317–32.
445. Nagarajan V. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: Findings from the Get With The Guidelines–Coronary Artery Disease (GWTG–CAD) program / V. Nagarajan, G.C. Fonarow, C. Ju [et al.] // *Am Heart J.* – 2017. – V. 189. – P. 85–93.
446. Nagata H. An increase of plasma triiodothyronine concentration in man in a cold environment / H. Nagata, T. Izumiyama, K. Kamata [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1976. – V. 43. – № 5. – P. 1153–6.
447. Nappi A. Effects of thyroid hormones in skeletal muscle protein turnover / A. Nappi, C. Moriello, M. Morgante et al. // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* – 2024. – V. 35. – № 4–5. – P. 253–264.

448. Narita K. Management of seasonal variation in blood pressure through the optimal adjustment of antihypertensive medications and indoor temperature / K. Narita, K. Kario // *Hypertens Res.* – 2023. – V. 46. – № 3. – P. 806–8.
449. Nazari H. Intraocular pressure after exposure to moderate altitude / H. Nazari, N. Nilforushan, A. Sedaghat [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2013. – V. 251. – № 1. – P. 123–7.
450. Neidert M.C. Meteorological influences on the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage – a single center study of 511 patients / M.C. Neidert, M. Sprenger, H. Wernli [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – № 12. – e81621.
451. Ng K.Y. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions / K.Y. Ng, M.K. Leong, H. Liang, G. Paxinos // *Brain Struct Funct.* – 2017. – V. 222. – №7. – P. 2921–2939.
452. Nichols M. European Cardiovascular Disease Statistics / M. Nichols, N. Townsend, R. Luengo-Fernandez [et al.] // European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis – 2012. – 126 p.
453. Nicolau G.Y. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women / G.Y. Nicolau, D. Lakatua, L. Sackett-Lundeen, E. Haus // *Chronobiol Int.* – 1984. – V. 1. – № 4. – P. 301–19.
454. Nicolas M. Affective, social, and cognitive outcomes during a 1-year wintering in Concordia / M. Nicolas, P. Suedfeld, K. Weiss, M. Gaudino // *Environment and Behavior.* – 2016. – V. 48. – № 8. – P. 1073–1091.
455. Niehaus M. Urinary 6-sulfatoxymelatonin profiles in male Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*) responding and not responding to short-day photoperiods: possible role of elevated daytime levels / M. Niehaus, A. Lerchl // *J Pineal Res.* – 1998. – V. 25. – № 3. – P. 167–71.
456. Nikolaev G. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease / G. Nikolaev, R. Robeva, R. Konakchieva // *Int J Mol Sci.* – 2021. – V. 23. – № 1. – P. 471.
457. Nilssen K.J. Seasonal changes in T3, FT4, and cortisol in free-ranging Svalbard reindeer (*Rangifer tarandus platyrhynchus*) / K.J. Nilssen, K. Bye, J.A. Sundsfjord, A.S. Blix // *General and comparative endocrinology.* – 1985. – V. 59. – № 2. – P. 210–213.
458. Obregon M.J. Thyroid hormone and adipocyte differentiation / M.J. Obregon // *Thyroid.* – 2008. – V. 18. – № 2. – P. 185–95.
459. Ockene I.S. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms / I.S. Ockene, D.E. Chiriboga, E.J. Stanek [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2004. – V. 164. – № 8. – P. 863–70.

460. O'Connell S.E. Seasonal variation in physical activity, sedentary behaviour and sleep in a sample of UK adults / S.E. O'Connell, P.L. Griffiths, S.A. Clemes // *Ann Hum Biol.* – 2014. – V. 41. – № 1. – P. 1–8.
461. O'Connor R.P. Increases in geomagnetic activity are associated with increases in thyroxine levels in a single patient: implications for melatonin levels / R.P. O'Connor, M.A. Persinger // *Int J Neurosci.* – 1996. – V. 88. – № 3–4. – P. 243–7.
462. Ogata T. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables / T. Ogata, K. Kimura, K. Minematsu [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2004. – V. 225. – № 1–2. – P. 85–9.
463. Oh K.J. Transcriptional regulators of hepatic gluconeogenesis / K.J. Oh, H.S. Han, M.J. Kim, S.H. Koo // *Arch Pharm Res.* – 2013. – V. 36. – № 2. – P. 189–200.
464. Ohki A.V. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil / A.V. Ohki, B. van Bellen // *J Vasc Bras.* – 2017. – V. 16. – №3. – 227–231.
465. O'Leary D.S. Mode of neural control mediating rat tail vasodilation during heating / D.S. O'Leary, J.M. Johnson, W.F. Taylor // *J Appl Physiol* (1985). – 1985. – V. 59. – № 5. – P.1533–8.
466. O'Malley B.P. Circulating catecholamine, thyrotrophin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure / B.P. O'Malley, N. Cook, A. Richardson [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1984. – V. 21. – № 3. – P. 285–91.
467. Ono H. Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice / H. Ono, Y. Hoshino, S. Yasuo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2008. – V.105. – № 47. – P. 18238–42.
468. Ootsuka Y. Comparison between two rat sympathetic pathways activated in cold defense / Y. Ootsuka, R.M. McAllen // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2006. – V. 291. – №. 3. – R589–95.
469. Osredkar J. Seasonal variation of total and bioavailable 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the healthy adult Slovenian population / J. Osredkar, V. Vičič, M. Hribar [et al.] // *Acta Biochim Pol.* – 2024. – V. 71:13108.
470. Ostbye T. Hospitalization and case–fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations / T. Ostbye, A.R. Levy, N.E. Mayo // *Stroke.* – 1997. – V. 28. – № 4. – P .793–8.
471. Ostrowska Z. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process / Z. Ostrowska, B. Kos–Kudla, B. Marek, D. Kajdaniuk // *Endocr Regul.* – 2003. –V. 37. – № 3. – P. 163–74.
472. Otsuka K. Geomagnetic disturbance associated with decrease in heart rate variability in a subarctic area / K. Otsuka, G. Cornélissen, A. Weydahl [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2001. – V. 55. – № 1. – P. 51s–56s.

473. Otto C. Seasonal variations of hemorheological and lipid parameters in middle-aged healthy subjects / C. Otto, M.G. Donner, P. Schwandt, W.O. Richter // *Clin Chim Acta*. – 1996. – V. 256. – № 1. – P. 87–94.
474. Pääkkönen T. Cold exposure and hormonal secretion: a review / T. Pääkkönen, J. Leppäluoto // *Int J Circumpolar Health*. – 2002. – V. 61. - № 3. – P. 265–76.
475. Pääkkönen T. Seasonal levels of melatonin, thyroid hormones, mood, and cognition near the Arctic Circle / T. Pääkkönen, J. Leppäluoto, T.M. Mäkinen [et al.] // *Aviat Space Environ Med*. – 2008. – V. 79. – № 7. – P. 695–9.
476. Paleczny B. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men / B. Paleczny, P. Niewiński, A. Rydlewska [et al.] // *Clin Auton Res*. – 2014. – V. 24. – № 6. – P. 285–96.
477. Palm F. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt) / F. Palm, M. Dos Santos, C. Urbanek [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2013. – V. 28. – № 5. – P. 373–81.
478. Palmer S.J. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface / S.J. Palmer, M.J. Rycroft, M. Cermack // *Surv Geophys*. – 2006. – V. 27. – № 5. – P. 557–595.
479. Palmisano B.T. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism / B.T. Palmisano, L. Zhu, R.H. Eckel, J.M. Stafford // *Mol Metab*. – 2018. – V. – 15. – P. 45–55.
480. Panagopoulos D.J. Biophysical mechanism of animal magnetoreception, orientation and navigation / D.J. Panagopoulos, A. Karabarbounis, G.P. Chrousos // *Sci Rep*. – 2024. – V. 14. - № 1:30053.
481. Papanek P.E. Role of the sympathetic nervous system in cold-induced hypertension in rats / P.E. Papanek, C.E. Wood, M.J. Fregly // *J Appl Physiol* (1985). – 1991. – V. 71. – № 1. – P. 300–6.
482. Park H.S. Recent epidemiological trends of stroke / H.S. Park, M.J. Kang, J.T. Huh // *J Korean Neurosurg Soc* – 2008. – V. 43. – № 1. – P. 16–20.
483. Park I.H. Season and myocardial injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance imaging study / I.H. Park, W.J. Jang, H.K. Cho [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – V. 14. – № 2. – e0211807.
484. Pasquali R. Seasonal variations of total and free thyroid hormones in healthy men: a chronobiological study / R. Pasquali, G. Baraldi, F. Casimirri [et al.] // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1984. – V. 107. – № 1. – P. 42–8.
485. Passero S. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage / S. Passero, F. Reale, G. Ciacci, E. Zei // *Stroke*. – 2000. – V. 31. – № 7. – P. 1538–44.

486. Pauling L. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin / L. Pauling, Ch. Coruell // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1936. – V. 22. – P. 210–216.
487. Pechanova O. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation / O. Pechanova, L. Paulis, F. Simko // *Int J Mol Sci.* – 2014. – V.15. – №10. – P. 17920–37.
488. Peñaloza-Martínez E. Circadian rhythms in thrombosis and atherothrombotic events / E. Peñaloza-Martínez, G. Moreno, A. Aroca-Crevillén [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2022. – V. 27. - №2):51.
489. Peng J.F. Reduction of cold-induced hypertension by antisense oligodeoxynucleotides to angiotensinogen mRNA and AT1-receptor mRNA in brain and blood / J.F. Peng, B. Kimura, M.J. Fregly, M.I. Phillips // *Hypertension.* – 1998. – V. 31. – № 6. – P. 1317–23.
490. Perreau-Lenz S. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms / S.Perreau-Lenz, A. Kalsbeek, M.L. Garidou [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2003. – V. 17. – № 2. – P. 221–8.
491. Perry H.M. The effects of season and alcohol intake on mineral metabolism in men / H.M. Perry 3rd, M. Horowitz, S. Fleming [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1999. – V. 23. - № 2. – P. 214-9.
492. Peschke E. Long-term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2-diabetic Goto-Kakizaki rats / E. Peschke, H. Schucht, E. Mühlbauer // *J Pineal Res.* –2010. – V. 49. – № 4. – P. 373–81.
493. Peters S.A. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Lancet.* – 2014. – V. 383. – № 9933. – P. 1973–80.
494. Petersen J.F. *Physical Geography* / J.F. Petersen, D. Sack, R.E. Gabler // Cengage Learning. – 2016. – 672 p.
495. Pétervári E. Effects of neuropeptide Y antagonists on food intake in rats: differences with cold-adaptation / E. Pétervári, M. Balaskó, B. Uzsoki, M. Székely // *Peptides.* –2006. – V. 27. – № 1. – P. 150–6.
496. Pham D.D. Seasonal effects on resting energy expenditure are dependent on age and percent body fat / D.D. Pham, J.H. Lee, K.H. Hong [et al.] // *Clin Nutr.* – 2020. – V. 39. – № 4. – P. 1276–1283.
497. Plasqui G. Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin / G. Plasqui, A.D. Kester, K.R. Westerterp // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2003. – V. 285. – № 2. – P. E338–43.
498. Plasqui G. Seasonal variation in total energy expenditure and physical activity in Dutch young adults / G. Plasqui, K.R. Westerterp // *Obes Res.* – 2004. – V. 12. – № 4. – P. 688–94.

499. Ponting C.P. PAS: a multifunctional domain family comes to light / C.P. Ponting, L. Aravind // *Curr Biol*. 1997. – V. 7. – № 11. – P. R674–R677.
500. Poorthuis M.H. Female– and male–specific risk factors for stroke: a systematic review and meta-analysis / M.H. Poorthuis, A.M. Algra, A. Algra [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2017. – V. 74. – № 1. – P. 75–81.
501. Pope C.A. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: A daily time–series panel study / C.A. Pope, D.W. Dockery, R.E. Kanner [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1999. – V. 159. – № 2. – P. 365–72.
502. Porges S.W. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory / S.W. Porges // *Psychophysiology*. – 1995 (a). – V. 32. – № 4. – P. 301–18.
503. Porges S.W. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress / S.W. Porges // *Neurosci Biobehav Rev*. – 1995 (b) – V.19. – № 2. – P. 225–33.
504. Portaluppi F. Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings / F. Portaluppi, M.H. Smolensky, Y. Touitou // *Chronobiol Int*. – 2010. – V. 27. – № 9–10. – P. 1911–29.
505. Prabhakar N.R. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia / N.R. Prabhakar, Y.J. Peng, G.K. Kumar, J. Nanduri // *Compr Physiol*. – 2015. – V. 5. – № 2. – P.561–77.
506. Pranskunas A. Effects of whole body heat stress on sublingual microcirculation in healthy humans / A. Pranskunas, Z. Pranskuniene, E. Milieskaite [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2015. – V.115. – №1. – P. 157–65.
507. Qi X. Temperature–responsive release of thyroxine and its environmental adaptation in Australians / X. Qi, W.L. Chan, R.J. Read [et al.] // *Proc Biol Sci*. – 2014. – V. 281. – 1779.
508. Radišauskas R. Trends of myocardial infarction morbidity and its associations with weather conditions / R. Radišauskas, G. Bernotienė, M. Bacevičienė [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2014. – V. 50. – № 3. – P. 182–9.
509. Radke K.J. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure–regulating hormones / K.J. Radke, J.L. Izzo // *J Hum Hypertens*. – 2010. – V. 24. – № 6. – P. 410–6.
510. Rakers F. Rapid weather changes are associated with increased ischemic stroke risk: a case–crossover study / F. Rakers, R. Schiffner, S. Rupprecht [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2016. – V. 31. – № 2. – P. 137–46.
511. Ramalho R.J. Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats / R.J. Ramalho, P.S. de Oliveira, R.C. Cavaglieri [et al.] // *Transplant Proc*. – 2012. – V. 44. – № 8. – P. 2333–6.

512. Rapuri P.B. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women / P.B. Rapuri, H.K. Kinyamu, J.C. Gallagher, V. Haynatzka // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – V. 87. – № 5. – P. 2024-32.
513. Rastogi G.K. Thyroid function in changing weather in a subtropical region / G.K. Rastogi, R.C. Sawhney // *Metabolism.* – 1976. – V. 25. – № 8. – P. 903–8.
514. Redline S. Obstructive sleep apneahypopnea and incident stroke: the sleep heart health study / S. Redline, G. Yenokyan, D.J. Gottlieb [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – V. 182. – № 2. – P. 269–77.
515. Reed H.L. Changes in serum triiodothyronine (T3) kinetics after prolonged Antarctic residence: the polar T3 syndrome / H.L. Reed, E.D. Silverman, K.M. Shakir [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1990. – V. 70. – № 4. – P. 965–974.
516. Reed H.L. Changes in serum triiodothyronine kinetics and hepatic type I 5'-deiodinase activity of cold-exposed swine / H.L. Reed, M. Quesada, R.L. Hesslink [et al.] // *Am J Physiol.* – 1994. – V. 266. – № 5. – Pt. 1. – P. E786–95.
517. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study / B. Refaat // *Biomed J.* – 2015. – V. 38. – № 4. – P. 307–16.
518. Ricci S. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: A community-based study / S. Ricci, M.G. Celani, R. Vitali [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 1992. – V. 11. – № 2 – P. 59–64.
519. Richard F. Modulation of tyrosine hydroxylase gene expression in rat brain and adrenals by exposure to cold / F. Richard, N. Faucon-Biguier, R. Labatut [et al.] // *J Neurosci Res.* – 1988. – V. 20. – № 1. – P. 32–7
520. Richards J.C. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system / J.C. Richards, A.R. Crecelius, D.G. Larson [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – V. 312. – № 4. – P. H832–H841.
521. Ríos-Lugo M.J. Melatonin counteracts changes in hypothalamic gene expression of signals regulating feeding behavior in high-fat fed rats / M.J. Ríos-Lugo, V. Jiménez-Ortega, P. Cano-Barquilla [et al.] // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2015. – V. 21. – № 3. – P. 175–83.
522. Rizza A. Sex-related differences and chronobiology of ST-elevation myocardial infarction: findings from a single hub center in Italy / A. Rizza, A. De Giorgi, F. Negro [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2023. – V. 27. – № 4. – P. 1540–1552.
523. Roberts M. Adrenoceptor and local modulator control of cutaneous blood flow in thermal stress / M. Roberts, T. Rivers, S. Oliveria [et al.] // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2002. – V. 131. – № 3. – P. 485–96.

524. Rodland K.D. Evaporative water loss and tissue dehydration of hamsters in the heat / K.D. Rodland, F.R. Hainsworth // *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* – 1974. – V. 49. – № 2A. – P. 331–45.
525. Rodríguez-Campello A. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk / A. Rodríguez-Campello, J. Jiménez-Conde, Á. Ois [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2017. – V.24. – № 2. – P. 397–403.
526. Romero L.M. Seasonal changes in plasma glucocorticoid concentrations in free-living vertebrates / L.M. Romero // *Gen Comp Endocrinol.* – 2002. – V. 128. – № 1. – P. 1–24. 2002.
527. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure / T. Rosenthal // *Am J Geriatr Cardiol.* – 2004. – V. 13. – № 5. – P. 267–72.
528. Roth G.A. GBD–NHLBI–JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – V. 76. – № 25. – P. 2982–3021.
529. Roubicek C.B. Measures of skewness and kurtosis of distributions of blood and liver constituents of rats (*Rattus norvegicus*) at two environmental temperatures / C.B. Roubicek, D.E. Ray // *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* – 1974. – V. 48. – № 2. – P. 205–16.
530. Roukoyatkina N.I. Cold acclimation–induced increase of systolic blood pressure in rats is associated with volume expansion / N.I. Roukoyatkina, S.I. Chefer, J. Rifkind [et al.] // *Am J Hypertens.* – 1999. – V. 12. – № 1. – Pt. 1. – P. 54–62.
531. Roush G.C. Prognostic impact of sex–ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta–analysis / G.C. Roush, R.H. Fagard, G.F. Salles [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – V. 33. – № 2. – P. 212–20.
532. Ruíz-Argüelles G.J. Red cell indices in normal adults residing at altitude from sea level to 2670 meters / G.J. Ruíz-Argüelles, L. Sánchez-Medal, A. Loría [et al.] // *Am J Hematol.* – 1980. – V. 8. – № 3. – P. 265–71.
533. Rumana N. Seasonal pattern of incidence and case fatality of acute myocardial infarction in a Japanese population (from the Takashima AMI Registry, 1988 to 2003) / N. Rumana, Y. Kita, T.C. Turin [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. – V. 102. – № 10. – P. 1307–11.
534. Salam A. Meteorological factors and seasonal stroke rates: a four-year comprehensive study / A. Salam, S. Kamran, R. Bibi [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – V. 28. – № 8. – P. 2324–2331.
535. Salman I.M. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of cardiovascular function / I.M. Salman // *Curr Hypertens Rep.* – 2016. – V.18. – № 3:18.

536. Sant'Anna G.M. Thermal and respiratory control in young rats exposed to cold during postnatal development / G.M. Sant'Anna, J.P. Mortola // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2003. – V. 134. – № 2. – P. 449–59.
537. Santi D. Semi-annual seasonal pattern of serum thyrotropin in adults / D. Santi, G. Spaggiari, G. Brigante [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – V. 9. – № 1. – 10786.
538. Santos-Palacios S. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population / S. Santos-Palacios, A. Brugos-Larumbe, F. Guillén-Grima, J.C. Galofré // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2013. – V. 79. – № 6. – P. 874–81.
539. Sar M. Thyrotropes in the pituitary are target cells for 1, 25 dihydroxy vitamin D₃ / M. Sar, W.E. Stumpf, H.F. DeLuca // *Cell Tissue Res.* – 1980. – V. 209. – P.161–166
540. Sarna S. Myocardial infarction and weather / S. Sarna, M. Romo, P. Siltanen // *Ann Clin Res.* – 1977. – V. 9. – № 4. – P. 222–32.
541. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function / D. Sarne // 2016 Sep 27. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905415.
542. Sasaki J. Seasonal variation of serum high density lipoprotein cholesterol levels in men / J. Sasaki, G. Kumagae, T. Sata [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1983. – V. 48. – № 2. – P. 167–72.
543. Sasonko M.L. Combined influence of the local atmosphere conditions and space weather on three parameters of 24-h electrocardiogram monitoring / M.L. Sasonko, V.A. Ozheredov, T.K. Breus [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2019. – V. 63. – № 1. – P. 93–105.
544. Sato J. Lowering barometric pressure induces neuronal activation in the superior vestibular nucleus in mice / J. Sato, H. Inagaki, M. Kusui [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – V.14. – № 1. – e0211297.
545. Sato M. Seasonal differences in clock gene expression levels in buccal epithelial cells of obese men: a pilot study / M. Sato, H. Hayashi, D. Kanikowska // *Int J Biometeorol.* – 2021. – V.65. – № 7. – P. 1119–1124.
546. Sawhney R.C. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia / R.C. Sawhney, A.S. Malhotra // *Int J Biometeorol.* – 1990. – V. 34. – № 3. – P. 161–3.
547. Sayegh S. One-year assessment of physical activity level in adult Qatari females: a pedometer-based longitudinal study / S. Sayegh, M. Van Der Walt, M.G. Al-Kuwari // *Int J Womens Health.* – 2016. – V. 8. – P. 287–93.
548. Schindhelm R.K. Thyroid hormones and erythrocyte indices in a cohort of euthyroid older subjects / R.K. Schindhelm, E. ten Boekel, N.E. Heima [et al.] // *Eur J Intern Med.* 2013. – V. 24. – № 3. – P. 241–4.

549. Schobersberger W. Changes of biochemical markers and functional tests for clot formation during long-haul flights / W. Schobersberger, D. Fries, M. Mittermayr [et al.] // *Thromb Res.* – 2002. – V.108. – № 1. – P. 19–24.
550. Schulte B.A. The effect of pinealectomy on seasonal changes in prolactin secretion in the white-tailed deer (*Odocoileus virginianus borealis*) / B.A. Schulte, U.S. Seal, E.D. Plotka [et al.] // *Endocrinology.* – 1981. – V. 108. – № 1. – P. 173–8.
551. Schutz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis / Y. Schutz // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2011. – V. 81. – № 2-3. – P. 101-7.
552. Scotti M.A. Short-day aggression is independent of changes in cortisol or glucocorticoid receptors in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*) / M.A. Scotti, N.M. Rendon, T.J. Greives [et al.] // *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol.* – 2015. – V. 323. – № 5. – P. 331–41.
553. Seabra M.L. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment / M.L. Seabra, M. Bignotto, L.R. Jr. Pinto, S. Tufik // *J Pineal Res.* – 2000. – V. 29. – № 4. – P. 193–200.
554. Seibel B.A. Oxygen supply capacity in animals evolves to meet maximum demand at the current oxygen partial pressure regardless of size or temperature / B.A. Seibel, C. Deutsch // *J Exp Biol.* – 2020. – V.16. – № 223. – Pt. 12. – jeb210492.
555. Semplicini A. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? / A. Semplicini, A. Maresca, G. Boscolo [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2003. – V. 163. – № 2. – P. 211-6.
556. Seoane L.M. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin / L.M. Seoane, E. Carro, S. Tovar [et al.] // *Regul Pept.* – 2000. – V. 92. – V. 1–3. – P. 25–9.
557. Shahar D.R. Changes in dietary intake account for seasonal changes in cardiovascular disease risk factors / D.R. Shahar, P. Froom, G. Harari [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 1999. – V. 53. – № 5. – P. 395–400.
558. Shanklin D.R. On the pulmonary toxicity of oxygen. 5. Electronic structure and the paramagnetic property of oxygen / D.R. Shanklin // *Exp Mol Pathol.* – 2012. – V. 93. – № 3. – P. 365–77.
559. Shapiro Y. Physiological and hematologic responses to summer and winter dry-heat acclimation / Y. Shapiro, R.W. Hubbard, C.M. Kimbrough, K.B. Pandolf // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1981. – V. 50. – № 4. – P. 792–8.
560. Shaposhnikov D. The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia / D. Shaposhnikov, B. Revich, Y. Gurfinkel, E. Naumova // *Int J Biometeorol.* – 2014. – V. 58. – № 5. – P. 799–808.

561. Sharif Nia H. Prevalence of acute myocardial infarction and changing meteorological conditions in Iran: Fuzzy Clustering Approach / H. Sharif Nia, O. Gorgulu, S. Pahlevan Sharif [et al.] // *Iran J Public Health*. – 2020. – V. 49. – № 5. – P. 923–930.
562. Sharma S. Partial pressure of oxygen (PO₂) / S. Sharma, M.F. Hashmi, D. Rawat // *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan–2019 Sep 13.
563. Shechtman O. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold / O. Shechtman, P.E. Papanek, M.J. Fregly // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1990. – V. 68. – № 7. – P. 830–835.
564. Shephard R.J. Seasonal variations in physical activity and implications for human health / R.J. Shephard, Y. Aoyagi // *Eur J Appl Physiol*. – 2009. – V. 107. – № 3. – P. 251–71.
565. Shibata T. The origins of light-independent magnetoreception in humans / T. Shibata, N. Hattori, H. Nishijo [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2024. – V. 18:1482872.
566. Shibuya J. Comparison of coronary culprit lesion morphology determined by optical coherence tomography and relation to outcomes in patients diagnosed with acute coronary syndrome during winter –vs– other seasons / J. Shibuya, N. Kobayashi, K. Asai [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2019. – V. 124. – № 1. – P. 31–38.
567. Shin D.J. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element–Binding Protein–2 (SREBP–2) / D.J. Shin, T.F. Osborne // *J Biol Chem*. – 2003. – V. 278. – № 36. – P. 34114–8.
568. Silva J.E. Physiological importance and control of non–shivering facultative thermogenesis / J.E. Silva // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2011. – V. 3. – P. 352–71.
569. Silva J.E., Bianco S.D. Thyroid–adrenergic interactions: physiological and clinical implications / J.E. Silva, S.D. Bianco // *Thyroid*. – 2008. – V. 18. – № 2. – P. 157–65.
570. Simonides W.S. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats / W.S. Simonides, M.A. Mulcahey, E.M. Redout [et al.] // *J Clin Invest*. – 2008. – V. 118. – № 3. – P. 975–83.
571. Simovic S. Temporal variations of stroke occurrence / S. Simovic, D. Aleksic, T.B. Matic [et al.] // *Ser J Exp Clin Res*. – 2017. – V. 18. – № 1. – P. 33–38.
572. Singh D. Circadian timing in central and peripheral tissues in a migratory songbird: dependence on annual life–history states / D. Singh, A.K. Trivedi, S. Rani [et al.] // *FASEB J*. – 2015. – V. 29. – № 10. – P. 4248–55.
573. Singh K. Seasonal variations in hematological and hemodynamic parameters / K. Singh, N.K. Kaushik // *IAIM*. – 2016. – V. 3. – № 9. – P. 54–60.
574. Singh S.P. Effect of thyrotoxicosis on gluconeogenesis from alanine in the perfused rat liver / S.P. Singh, A.K. Snyder // *Endocrinology*. – 1978. – V. 102. – № 1. – P. 182–7.

575. Singhal A.B. Oxygen therapy in stroke: past, present, and future / A.B. Singhal // *Int J Stroke*. – 2006. – V. 1. – № 4. – P. 191–200.
576. Sinha P. Seasonal variation of blood pressure in normotensive females aged 18 to 40 years in an urban slum of Delhi, India / P. Sinha, T.D. Kumar, N.P. Singh, R. Saha // *Asia Pacific Journal of Public Health*. – 2010. – V. 22. – № 1. – P. 134–145.
577. Sinturel F. Circadian Clocks Make Metabolism Run / F. Sinturel, V. Petrenko, C. Dibner // *J Mol Biol*. – 2020. – V. 432. – № 12. – P. 3680–3699.
578. Smals A.G. Seasonal variation in serum T3 and T4 levels in man / A.G. Smals, H.A. Ross, P.W. Kloppenborg // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1977. – V. 44. – № 5. – P. 998–1001.
579. Sokol S.I. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis / S.I. Sokol, P. Tsang, V. Aggarwal [et al.] // *Cardiol Rev*. – 2011. – V. 19. – № 4. – P. 192–201.
580. Somner J.E. What happens to intraocular pressure at high altitude? / J.E. Somner, D.S. Morris, K.M. Scott [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2007. – V. 48. – № 4. P. 1622–6.
581. Soomro M.A. Stroke types in relation to seasonal variation and months of a year / M.A. Soomro, G.A. Solangi, B.A. Shaikh [et al.] // *Medical Channel*. – 2011. – V. 17. – № 2. – P. 57–62.
582. Spencer F.A. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction / F.A. Spencer, R.J. Goldberg, R.C. Becker, J.M. Gore // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – V. 31. – № 6. – P. 1226–33.
583. Spengos K. Seasonal variation of hospital admissions caused by acute stroke in Athens, Greece / K. Spengos, K.N. Vemmos, G. Tsivgoulis [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2003. – V. 12. – № 2. – P. 93–6.
584. Spielberg C. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients / C. Spielberg, D. Falkenhahn, S.N. Willich [et al.] // *Am Heart J*. – 1996. – V. 132. – № 3. – P. 579–85.
585. Staples J.F. Metabolic flexibility: hibernation, torpor, and estivation / J.F. Staples // *Comprehensive Physiology*. – 2016. V. 6. – № 2. – P. 737–771.
586. Stelmach-Mardas M. Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis / M. Stelmach-Mardas, C. Kleiser, I. Uzhova [et al.] // *Eur J Clin Nutr*. – 2016. – V. 70. – № 6. – P. 700–8.
587. Stevenson T.J. Reversible DNA methylation regulates seasonal photoperiodic time measurement / T.J. Stevenson, B.J. Prendergast // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2013. – 110. – V. 41. – P. 16651–6.

588. Stewart C. Seasonality of prolactin in birds and mammals / C. Stewart, C.J. Marshall // *Journal of experimental zoology. Part A, Ecological and integrative physiology.* – 2022. – V. 337. – № 9–10. – P. 919–938.
589. Stoupel E. The effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters / E. Stoupel // *Biomed Pharmacother.* – 2002. – V. 56. – № Suppl 2. – P. 247s–256s.
590. Stoupel E. Relationship between suicide and myocardial infarction with regard to changing physical environmental conditions / E. Stoupel, E. Abramson, J. Sulkes [et al.] // *Int J Biometerol.* – 1995. – V. 38. – № 4. – P.199–203.
591. Straw J.A. Evaluation of thyroid and adrenal–pituitary function during cold acclimation / J.A. Straw, M.J. Fregly // *J Appl Physiol.* – 1967. – V. 23. – № 6. – P. 825–30.
592. Stroup D.F. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group / D.F. Stroup, J.A. Berlin, S.C. Morton [et al.] // *JAMA.* – 2000. – V. 283. – № 150 – P. 2008–2012.
593. Suarez L. Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man / L. Suarez, E. Barrett-Connor // *Diabetologia.* – 1982. – V. 22. – № 4. – P. 250–3.
594. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold–induced diuresis but does not attenuate cold–induced hypertension / Z.Sun // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – V. 290. – № 6. – P. F1472–7.
595. Sun Z. Cardiovascular responses to cold exposure / Z.Sun // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2010. – V. 2. – P. 495–503.
596. Sun Z. Effect of chronic treatment with propranolol on the cardiovascular responses to chronic cold exposure / Z. Sun, J.R. Cade, M.J. Fregly, N.E. Rowland // *Physiol Behav.* – 1997. – V. 62. – № 2. – P. 379–84.
597. Sun Z. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / Z. Sun, C. Chen, D. Xu, T. Li // *Environ Pollut.* – 2018. – V. 241. – P. 1106–1114.
598. Sung K.C. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans / K.C. Sung // *Int J Cardiol.* – 2006. – V. 107. – № 3. – P. 338–42.
599. Surks M.I. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia / M.I. Surks // *Am J Physiol.* – 1969. – V. 216. – № 2. – P. 436–9.
600. Swampillai J. Seasonal variations in hospital admissions for st–elevation myocardial infarction in New Zealand / J. Swampillai, N. Wijesinghe, C. Sebastian, G.P. Devlin // *Cardiol Res.* – 2012. – V. 3. – № 5. – P. 205–208.
601. Tähkämö L. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm / L. Tähkämö, T. Partonen, A.K. Pesonen // *Chronobiol Int.* – 2019. – V.36. – № 2. – P. 151-170.

602. Tamariz L.J. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / L.J. Tamariz, J.H. Young, J.S. Pankow [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2008. – V. 168. – № 10. – P. 1153–60.
603. Tan X.Y. Changes of the proportion and mortality of pulmonary thromboembolism in hospitalized patients from 1974 to 2005 / X.Y. Tan, J.G. He, Z.P. Zou [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2006. – V. 119. – № 12. – P. 998–1002.
604. Tanaka M. Independent vasomotor control of rat tail and proximal hairy skin / M. Tanaka, Y. Ootsuka, M.J. McKinley, R.M. McAllen // *J Physiol.* – 2007. – V. 582. – Pt. 1. – P. 421–33.
605. Tansey E.A. Recent advances in thermoregulation / E.A. Tansey, C.D. Johnson // *Adv Physiol Educ.* – 2015. – V. 39. – № 3. – P. 139–48.
606. Tarnoki A.D. Relationship between weather conditions and admissions for ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage / A.D. Tarnoki, A. Turker, D.L. Tarnoki [et al.] // *Croat Med J.* – 2017. – V. 58. – № 1. – P. 56–62.
607. Taylor B.L. PAS domains: internal sensors of oxygen, redox potential, and light / B.L. Taylor, I.B. Zhulin // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 1999. – V. 63. – № 2. – P. 479–506.
608. Telman G. Seasonal variation in spontaneous intracerebral hemorrhage in northern Israel / G. Telman, G.E. Sviri, E. Sprecher [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2017. – V. 34. – № 5. – P. 563–570.
609. Tenorio F. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature / F. Tenorio, Mde J. Simões, V.W. Teixeira, Á.A. Teixeira // *Rev Assoc Med Bras (1992).* – 2015. – V. 61. – № 3. – P. 269–74.
610. Textor S.C. The role of hypoxia in ischemic chronic kidney disease / S.C. Textor, L.O. Lerman // *Semin Nephrol.* – 2019. – V. 39. – № 6. – P. 589–598.
611. Thakur C.P. Cold weather and myocardial infarction / C.P. Thakur, M.P. Anand, M.P. Shahi // *Int J Cardiol.* – 1987. – V. 16. – № 1. – P. 19–25.
612. Thirup P. Haematocrit: within-subject and seasonal variation / P. Thirup // *Sports Med.* – 2003. – V. 33. – № 3. – P. 231–43.
613. Thompson C.S. Altered neurotransmitter control of reflex vasoconstriction in aged human skin / C.S. Thompson, W.L. Kenney // *J Physiol.* – 2004. – V. 558. – Pt. 2. – P. 697–704.
614. Thöni V. Therapeutic Nuclear Magnetic Resonance affects the core clock mechanism and associated Hypoxia-inducible factor-1 / V. Thöni, R. Oliva, D. Mauracher, M. Egg // *Chronobiol Int.* – 2021. – V. 38. – № 8. – P. 1120–1134.
615. Thorling E.B. The "tissue" tension of oxygen and its relation to hematocrit and erythropoiesis / E.B. Thorling, A.J. Erslev // *Blood.* – 1968. – V. 31. – № 3. – P. 332–43.
616. Thosar S.S. Circadian control of human cardiovascular function / S.S. Thosar, S.A. Shea // *Curr Opin Pharmacol.* – 2021. – V. 57. – P. 89–97.

617. Timisjärvi J. Annual variations in serum thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones and in their responses to thyrotrophin-releasing hormone in the reindeer / J. Timisjärvi, V. Ojutkangas, E. Eloranta [et al.] // *The Journal of endocrinology*. – 1994. – V. 141. – № 3. – P. 527–533.
618. Touitou Y. Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids / Y. Touitou, J. Sulon, A. Bogdan [et al.] // *J Endocrinol*. – 1983. – V. 96. – № 1. – P. 53–64.
619. Touitou Y. Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations / Y. Touitou, M. Fèvre, A. Bogdan [et al.] // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1984. – V. 106. – № 2. – P. 145–51.
620. Touitou Y. Differences between young and elderly subjects in seasonal and circadian variations of total plasma proteins and blood volume as reflected by hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte counts / Y. Touitou, C. Touitou, A. Bogdan [et al.] // *Clin Chem*. – 1986. – V. 32. – № 5. – P. 801–4. 1986.
621. Touitou Y. Circadian and seasonal variations of electrolytes in aging humans / Y. Touitou, C. Touitou, A. Bogdan [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 1989. – V. 180. – № 3. – P. 245–54.
622. Toyoda K. Seasonal variations in neurological severity and outcomes of ischemic stroke– 5-year single-center observational study / K. Toyoda, M. Koga, H. Yamagami [et al.] // *Circ J*. – 2018. – V. 82. – № 5. – P. 1443–1450.
623. Tsibulnikov S.Y. Impact of cold adaptation on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and glucocorticoid, thyroid hormone levels / S.Y. Tsibulnikov, L.N. Maslov, N.V. Naryzhnaya [et al.] // *Gen Physiol Biophys*. – 2019. – V. 38. – № 3. – P. 245–251.
624. Tsibulnikov S. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold / S. Tsibulnikov, L. Maslov, N. Voronkov, P. Oeltgen // *Hormones (Athens)*. – 2020. – V. 19. – № 3. – P. 329–339.
625. Tsuchihashi T. Seasonal variation in 24-h blood pressure pattern of young normotensive women / T. Tsuchihashi, K. Uezono, I. Abe [et al.] // *Hypertens Res*. – 1995. – V. 18. – № 3. – P. 209–14.
626. Turkowska E. Pineal oscillator functioning in the chicken-effect of photoperiod and melatonin / E. Turkowska, P.M. Majewski, S. Rai, K. Skwarlo-Sonta // *Chronobiol Int*. – 2014. – V. 31. – № 1. – P. 134–43.
627. Uchida K. Difference in the mode of acute cold-induced hypothermia between rat and hamster / K. Uchida, I. Shibuya, K. Doi // *Jpn J Physiol*. – 1987. – V. 37. – № 2. – P. 207–22. 1987.
628. Umemiya N. Seasonal variations of physiological characteristics and thermal sensation under identical thermal conditions / N. Umemiya // *J Physiol Anthropol*. – 2006. – V. 25. – № 1. – P. 29–39.

629. Vaičiulis V. Risk of ischemic and hemorrhagic stroke in relation to cold spells in four seasons / V. Vaičiulis, J.J.K. Jaakkola, R. Radišauskas [et al.] // BMC Public Health. – 2023. – V. 23. – № 1. – P. 554.
630. Valenzuela-Melgarejo F.J. Potential crosstalk between fructose and melatonin: a new role of melatonin-inhibiting the metabolic effects of fructose / F.J. Valenzuela-Melgarejo, C. Caro-Díaz, G. Cabello-Guzmán // Int J Endocrinol. – 2018. – 7515767.
631. van Bergen P. Effect of a reduction in sodium intake on cold-induced elevation of blood pressure in the rat / P. van Bergen, M.J. Fregly, P.E. Papanek // Proc Soc Exp Biol Med. – 1992. – V. 200. – № 4. – P. 472–9.
632. Van Cauter E.W. Seasonal, circadian and episodic variations of human immunoreactive beta-MSH, ACTH and cortisol / E.W. Van Cauter, E. Virasoro, R. Leclercq, G. Copinschi // Int J Pept Protein Res. – 1981. – V. 17. – № 1. – P. 3–13.
633. Van de Veire S. Influences of atmospheric pressure and temperature on intraocular pressure / S. Van de Veire, P. Germonpre, C. Renier [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – V. 49. – № 12. – P. 5392–6.
634. van den Burg P.J. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men / P.J. van den Burg, J.E. Hospers, M. van Vliet [et al.] // J Appl Physiol (1985). – 1997. – V. 82. – № 2. – P. 613–20.
635. van der Bom J.G. Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam Study / J.G. van der Bom, M.P. de Maat, M.L. Bots [et al.] // Thromb Haemost. – 1997. – V. 78. – № 3. – P. 1059–62.
636. van Donkelaar C.E. Atmospheric pressure variation is a delayed trigger for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C.E. van Donkelaar, A.R.E. Potgieser, H. Groen [et al.] // World Neurosurg. – 2018. – V. 112. – 783–e790.
637. Van Twist D.J. Angiotensin-(1-7)-induced renal vasodilation is reduced in human kidneys with renal artery stenosis / D.J. Van Twist, A.J. Houben, M.W. De Haan [et al.] // J Hypertens. – 2014. – V. 32. – № 12. – P. 2428–32.
638. Vanderlei L.C. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability / L.C. Vanderlei, C.M. Pastre, R.A. Hoshi [et al.] // Rev Bras Cir Cardiovasc. – 2009. V. 24. – № 2. – P. 205–17.
639. Varma V.K. High density lipoprotein cholesterol is associated with serum cortisol in older people / V.K. Varma, J.T. Rushing, W.H. Jr. Ettinger // J Am Geriatr Soc. – 1995. – V. 43. – № 12. – P. 1345–9.
640. Vaughan M.K. The influence of natural short photoperiodic and temperature conditions on plasma thyroid hormones and cholesterol in male Syrian hamsters / M.K. Vaughan, G.C. Brainard, R.J. Reiter // Int J Biometeorol. – 1984. – V. 28. – № 3. – P. 201–10.

641. Vencloviene J. The effect of solar-geomagnetic activity during and after admission on survival in patients with acute coronary syndromes / J. Vencloviene, R. Babarskiene, I. Milvidaite [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2014. – V. 58. – № 6. – P. 1295–303.
642. Vencloviene J. Associations between Quasi–biennial Oscillation phase, solar wind, geomagnetic activity, and the incidence of acute myocardial infarction / J. Vencloviene, R. Radisauskas, V. Vaiciulis [et al.] // *Int J Biometeorol.* – 2020. – V. 64. – № 7. – P. 1207–1220.
643. Vianna D.M. Inhibition of the cardiovascular response to stress by systemic 5–HT_{1A} activation: sympathoinhibition or anxiolysis? / D.M. Vianna, P. Carrive // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2009. – V. 297. – № 2. – P. R495–501.
644. Vieira I.H. The mysterious universe of the TSH receptor / I.H. Vieira, D. Rodrigues, I. Paiva // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 13. – 944715.
645. Visscher T.L. Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands / T.L. Visscher, J.C. Seidell // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. – V. 28. – № 10. – P. 1309–1316.
646. Vitale P.M. Goldman B.D. Effects of photoperiod, pinealectomy and castration on body weight and daily torpor in Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*) / P.M. Vitale, J.M. Darrow, M.J. Duncan [et al.] // *J Endocrinol.* – 1985. – V. 106. – № 3. – P. 367–75.
647. Vodonos A. Do gender and season modify the triggering effect of ambient temperature on ischemic stroke? / A. Vodonos, V. Novack, A. Horev [et al.] // *Womens Health Issues.* – 2017. – V. 27. – № 2. – P. 245–251.
648. Von Bartheld C.S. The paratympanic organ: a barometer and altimeter in the middle ear of birds? / C.S. Von Bartheld, F. Giannessi // *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* – 2011. – V. 316. – № 6. – P. 402–8.
649. Walker B.R. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men / B.R. Walker, R. Best, J.P. Noon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – V. 82. – № 12. – P. 4015–4019.
650. Walter K.N. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women / K.N. Walter, E.J. Corwin, J. Ulbrecht [et al.] // *Thyroid Res.* – 2012. – V. 5. – № 1:13.
651. Waltz X. Is there a relationship between the hematocrit–to–viscosity ratio and microvascular oxygenation in brain and muscle? / X. Waltz, M.D. Hardy–Dessources, N. Lemonne [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2015. – V. 59. – № 1. – P. 37–43.
652. Wang D. Data mining: Seasonal and temperature fluctuations in thyroid–stimulating hormone / D. Wang, X. Cheng, S. Yu [et al.] // *Clin Biochem.* – 2018. – V. 60. – P. 59–63.

653. Wang D. Reference intervals for thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine in elderly Chinese persons / D. Wang, S. Yu, C. Ma [et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2019. – V. 57. – № 7. – P. 1044–1052.
654. Wang F. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones / F. Wang, Y. Tan, C. Wang [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – V. 97. – № 8. – P. 2724–31.
655. Wang L. Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipo-metabolic gene expression in male rats / L.Wang, J.W. McFadden, G. Yang [et al.] // J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). – 2021, -V. 105. – № 4. – P. 787–796
656. Wang R.R. Sex differences in the effects of the moon on ischemic stroke incidence: new findings from Beijing, China / R.R. Wang, Y. Hao, J. Chen [et al.] // Chronobiol Int. – 2020. – V.37. – № 6. – P. 935–945.
657. Wang X. Ambient temperature and stroke occurrence: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, Y. Cao, D. Hong [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2016. – V.13. – № 7. – P. 698.
658. Wang Y. The expression of inflammatory cytokines on the aorta endothelia are up-regulated in pinealectomized rats / Y. Wang, X. Liu, W. Wang [et al.] // Inflammation. – 2013. – V. 36. – № 6. – P. 1363–73.
659. Wanjia X. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease / X. Wanjia, W. Chenggang, W.Aihong [et al.] // Lipids Health Dis. – 2012. – № 11:44.
660. Warren-Gash C. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong / C. Warren-Gash, K. Bhaskaran, A. Hayward [et al.] // J Infect Dis. – 2011. – V. 203. – № 12. – P. 1710–8.
661. Watanabe G.I. Climatic effect on the packed red-cell volume / G.I. Watanabe // Br J Haematol. – 1958. – V. 4. – № 1. – P. 108–12.
662. Wee J. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors / J. Wee, M. Climstein // J Sci Med Sport. – 2015. – V.18. – № 1. – P. 56–61.
663. Wehr T.A. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications / T.A. Wehr // J Biol Rhythms. – 2001. – V. 16. – № 4. – P. 348–64.
664. Wehr T.A. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans / T.A. Wehr, D.E. Moul, G. Barbato [et al.] // Am J Physiol. – 1993. – V. 265. – № 4. – Pt. 2. – P. R846–57.
665. Wehr T.A. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting / T.A. Wehr, H.A. Giesen, D.E. Moul [et al.] // Am J Physiol. – 1995. – V. 269. – № 1. – Pt. 2). – P. R173–8.

666. Weinbacher M. Blood pressure and atmospheric pressure / M. Weinbacher, B. Martina, T. Bart [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 1996. – V. 783. – P. 335–6.
667. Weitten M. Hormonal changes and energy substrate availability during the hibernation cycle of Syrian hamsters / M. Weitten, J.P. Robin, H. Oudart [et al.] // *Hormones and behavior.* – 2013. – V. 64. – № 4. – P. 611–617.
668. Wen J. Effects of thyroid hormones and cold acclimation on the energy metabolism of the striped hamster (*Cricetulus barabensis*) / J. Wen, Q.G. Qiao, Z.J. Zhao [et al.] // *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology.* – 2019. – V.189. – № 1. – P. 153–165.
669. Weydahl A. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N / A. Weydahl, R.B. Sothorn, G. Cornélissen, L. Wetterberg // *Biomed Pharmacother.* 2001. – V. 55. – Suppl 1. – P. 57s–62s.
670. Whayne T.F.Jr. Cardiovascular medicine at high altitude / T.F.Jr. Whayne // *Angiology.* – 2014. – V. 65. – № 6. – P. 459-72.
671. Wheeler M.L. Premature Rupture of Membranes and Severe Weather Systems / M.L. Wheeler, M.L. Oyen // *Front Physiol.* – 2020. – V. 11:524.
672. Wickings E.J. Seasonality in endocrine and exocrine testicular function of the adult rhesus monkey (*Macaca mulatta*) maintained in a controlled laboratory environment / E.J. Wickings, E. Nieschlag // *Int J Androl.* – 1980. – V. 3. – № 1. – P. 87-104.
673. Widlansky M.E. Relation of season and temperature to endothelium–dependent flow–mediated vasodilation in subjects without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study) / M.E. Widlansky, J.A. Vita, M.J. Keyes [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – V.100. – № 3. – P. 518–23.
674. Wilson T.E. Effect of thermal stress on Frank–Starling relations in humans / T.E. Wilson, R.M. Brothers, C. Tollund [et al.] // *J Physiol.* 2009. – V.587. – Pt. 13. – P. 3383–92.
675. Winkler J.A. Climatology / J.A. Winkler // *The International Encyclopedia of Geography.* – 2017. – P. 1– 12.
676. Woitge H.W. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study / H.W. Woitge, C. Scheidt-Nave, C. Kissling [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – V. 83. – № 1. – P. 68-75.
677. Wong C.C. Circannual variations in serum concentrations of pituitary, thyroid, parathyroid, gonadal and adrenal hormones in male laboratory rats / C.C. Wong, K.D. Döhler, M.J. Atkinson et al. // *J Endocrinol.* – 1983. – V. 97. – № 2. – P. 179-85.

678. Wood A.D. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT / A.D. Wood, K.R. Secombes, F. Thies [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – V. 97. – № 10. – P. 3557–68.
679. Wood W.G. Increased HbF in adult life / W.G. Wood // *Baillieres Clin Haematol.* – 1993. – V. 6. – № 1. – P. 177–213.
680. Woolcott O.O. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes / O.O. Woolcott, M. Ader, R.N. Bergman // *Endocr Rev.* – 2015. – V. 36. – № 2. – P. 149–73.
681. Xie Y.L. [Effects of simulated 5 500 m hypobaric and hypoxia on HPT axis and intestinal flora in rats] / Y.L. Xie, S. Mei, Y.L. Xiong [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2020. – V. 36. – № 5. – 432–437.
682. Xin M. Circadian and seasonal variation in onset of acute myocardial infarction / M. Xin, S. Zhang, L. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – V.101. – № 28. – e29839.
683. Xing L. Chronic constant light exposure aggravates high fat diet-induced renal injury in rats / L. Xing, S. Wu, Y. Shi [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 13: 900392.
684. Xue J. Seasonal variation in neurological severity and clinical outcomes in ischemic stroke patients– a 9-year study of 5,238 patients / J. Xue, P. Liu, X. Xia [et al.] // *Circ J.* – 2023. – V. 87. – № 9. – P. 1187–1195.
685. Yamada S. Seasonal variation in thyroid function in over 7,000 healthy subjects in an iodine-sufficient area and literature review / S. Yamada, K. Horiguchi, M. Akuzawa [et al.] // *J Endocr Soc.* 2022. – V. 6. – №6. –bvac054.
686. Yamazaki F. Modulation of arterial baroreflex control of heart rate by skin cooling and heating in humans / F. Yamazaki, R. Sone // *J Appl Physiol (1985).* – 2000. – V. 88. – № 2. – P. 393–400.
687. Yang L. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China / L. Yang, L. Li, S. Lewington [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – V. 36. – № 19. – P. 1178–85.
688. Yanko R.V. The morphological structure of thyroid gland in young rats obtained melatonin / R.V. Yanko // *Endocrinology.* – 2014. – V.19. – № 3. – P. 195–199.
689. Yasuo S. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor / S. Yasuo, T. Yoshimura, S. Ebihara, H.W. Kolf // *J. Neurosci.* – 2009. – V. 29. – № 9. – P. 2885–2889.
690. Yie S.M. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production / S.M. Yie, G.M. Brown, G.Y. Liu [et al.] // *Hum Reprod.* – 1995. – V. 10. – № 1. – P. 50–5.
691. Yoshimura H. Seasonal changes in human body fluids / H. Yoshimura // *Jpn J Physiol.* – 1958. – V. 8. – № 2. – P. 165–79.

692. Yu K. Epidemiological characteristics of 561 cases of intracerebral hemorrhage in Chengdu, China / K. Yu, S. Zhu, M. He [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – V. 100. – № 15. – e24952.
693. Zagvazdina N.Y. Effects of atmospheric pressure trends on calling, mate-seeking, and phototaxis of *Diaphorina citri* (Hemiptera: Liviidae) / N.Y. Zagvazdina, T.M. Paris, B.J. Udell [et al.] // *Annals of the Entomological Society of America*. – 2015. – V. – 108. – № 5. – P. 762–770
694. Zanolotti A. Disentangling interactions between atmospheric pollution and weather / A. Zanolotti, A. Peters // *J Epidemiol Community Health*. – 2015. – V. 69. - № 7. – P. 613-5
695. Zeng S.G. A simple, fast correction method of triglyceride interference in blood hemoglobin automated measurement / S.G. Zeng, T.T. Zeng, H. Jiang [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2013. – V. 27. – № 5. – P. 341–5.
696. Zhang J. Seasonal fluctuation of total water intake and hydration status among young men and women: a prospective cohort study / J. Zhang, N. Zhang, J. Lu [et al.] // *Front Nutr*. – 2025. – V. 11:1463501. doi
697. Zhang X. Association between thermal comfort and cortisol depends on the air temperature and exposure time / X. Zhang, S. Hu, C. Guo [et al.] // *Building and Environment*. – 2023. – V. 233. – 110073.
698. Zhao H. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review / H. Zhao, Y. Li, M. Wu [et al.] // *Phlebology*. – 2020. – V. 35. – № 7. – P. 480–494.
699. Zhong H. Seasonal effect on association between atmospheric pollutants and hospital emergency room visit for stroke / H. Zhong, Z. Shu, Y. Zhou [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – V. 27. – № 1. – P. 169–176.
700. Zimmerman J.B. Angiotensin II–noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats / J.B. Zimmerman, D. Robertson, E.K. Jackson // *J. Clin. Invest*. – 1987. – V. 80. – P. 443–457.
701. Zoltowski B.D. Structure and function of the ZTL/FKF1/LKP2 group proteins in arabidopsis / B.D. Zoltowski, T. Imaizumi // *Enzymes*. – 2014. – V. 35. – P. 213–39.
702. Zukowska-Grojec Z. Role of neuropeptide Y (NPY) in cardiovascular responses to stress / Z. Zukowska-Grojec, A.C. Vaz // *Synapse*. – 1988. – V. 2. – № 3. – P. 293–8.
703. Zuniga-Hertz J.P. The evolution of cholesterol-rich membrane in oxygen adaption: the respiratory system as a model / J.P. Zuniga-Hertz, H.H. Patel // *Front Physiol*. - 2019. – V.10. – 1340.
704. Zygmunt A. Methods of evaluation of autonomic nervous system function / A. Zygmunt, J. Stanczyk // *Arch Med Sci*. – 2010. – V. 6. – № 1. – P. 11–8.

СПИСОК РАБОТ АВТОРА

1. Кузьменко Н.В. Влияние магнитной бури на параметры гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у нормотензивных крыс линии Wistar / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, Н.С. Рубанова, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. – 2017 (а). – Т. 4. – № 1. – С. 49–54.
2. Кузьменко Н.В. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Артериальная гипертензия. – 2017(b). – Т. 23. – № 6. – С. 561–573.
3. Кузьменко Н.В. Функционирование сердечно-сосудистой системы лабораторных крыс в условиях сезонных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности / Н.В. Кузьменко, Н.С. Рубанова, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Рос. Физиол. журн. Им. И. М. Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 4. – С. 477–492.
4. Кузьменко Н.В. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Метаанализ / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Российский кардиологический журнал. – 2019(a). – Т. 24. – № 1. – С. 80–93.
5. Кузьменко Н.В. Влияние слабых геомагнитных возмущений на сердечно-сосудистую систему крыс в условиях естественного и экранированного магнитного поля Земли / Н.В. Кузьменко, Б.Ф. Щеголев, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Биофизика. – 2019(b). – Т. 64. – № 1. – С. 131–139.
6. Кузьменко Н.В. Сезонные колебания атмосферного давления, парциальной плотности кислорода и геомагнитной активности как дополнительные синхронизаторы цирканнуальных ритмов / Н.В. Кузьменко // Биофизика. – 2019(c). – Т. 64. – № 4. – С. 754–766.
7. Кузьменко Н.В. Воздействие гипер- и гипотермии на параметры гемодинамики у людей разных возрастных групп: метаанализ / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза, В.А. Цырлин // Успехи геронтологии. – 2019(d). – Т. 32. – № 6. – С. 964–975.
8. Кузьменко Н.В. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 4. – С. 748–760.
9. Кузьменко Н.В. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021(a). – Т. 57. – № 3. – С. 202–223.

10. Кузьменко Н.В. Сезонная динамика показателей красной крови у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Геофизические процессы и биосфера. – 2021(b). – Т. 20. – № 3. – С. 39–60.
11. Кузьменко Н.В. Метаанализ адаптивных реакций сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс при колебаниях температуры / Н.В. Кузьменко, Н.С. Щербак, М.Г. Плисс [и др.] // Биофизика. – 2021 (с). – Т. 66. – № 6. – С.1192–1202.
12. Кузьменко Н.В. Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: мета-анализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. -2021 (d). – Т. 47. - № 6. – С. 100-114.
13. Кузьменко Н.В. Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей: мета-анализ панельных исследований / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. -2022(a). – Т. 48. - № 3. – С. 90-106.
14. Кузьменко Н.В. Адаптивные способности сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс разного возраста при колебаниях температуры воздуха и атмосферного давления / Н.В. Кузьменко, Н.С. Рубанова, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2022(b). – Т. 56. – № 3. С. 25–32.
15. Кузьменко Н.В. К вопросу интерпретации частотных компонентов спектра вариабельности сердечного ритма / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Трансляционная медицина. – 2022 (с). – Т.9. – № 3. – С.35–58.
16. Кузьменко Н.В. Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин, М.М. Галагудза // Анализ риска здоровью. – 2023 (a). – № 1. – С. 124–136.
17. Кузьменко Н.В. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень циркулирующих триглицеридов, холестерина, глюкозы и инсулина в зависимости от диеты крыс / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2023 (b). – Т. 109. – № 2. – С. 139–162.
18. Кузьменко Н.В. Метаанализ зависимости развития экспериментальной реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» от факторов, связанных с образом жизни / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Трансляционная медицина. – 2023(с). – Т. 10. - № 3. – С. 183-208.
19. Кузьменко Н.В. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на прирост массы тела и пищевое поведение крыс при различных диетах / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2024(a). – Т. 110. – № 3. – С. 299–325.

20. Кузьменко Н.В. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации / Н.В. Кузьменко, М.М. Галагудза, А.А. Федоренко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024(b). – Т. 29. – № 6. – 5773.
21. Кузьменко Н.В. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов у крыс, содержащихся в стандартных условиях / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс // Проблемы эндокринологии. — 2024(c). — Т. 70. — №5. — С. 91 – 105.
22. Плисс М.Г. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью / М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4. – № 6. – С. 13–21.
23. Плисс М.Г. Дозозависимое действие мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы и на поведение нормотензивных крыс разного возраста / М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко, Н.С. Рубанова, В.А. Цырлин // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – № 1–2. – С. 76–84.
24. Плисс М.Г. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс / М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 2. – С. 132–158.
25. Kuzmenko N.V. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // Chronobiol Int. – 2021. – V. 38. – № 3. – P. 301–317.
26. Kuzmenko N.V. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis / N.V. Kuzmenko, M.M. Galagudza // Int J Stroke. – 2022. – V. 17. – № 2. – P. 226–235.
27. Kuzmenko N.V. Dependence of seasonal dynamics in healthy people's circulating lipids and carbohydrates on regional climate: meta-analysis / N.V. Kuzmenko, B.F. Shchegolev // Ind J Clin Biochem. – 2022. – V. 37. – № 4. – P. 381–398.
28. Kuzmenko N.V. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // Egypt Heart J. – 2022. – V.74. – № 1: 84.
29. Kuzmenko N.V. Hormonal basis of seasonal metabolic changes in mammalian species / N.V. Kuzmenko, M.M. Galagudza // Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, Academic Press. – 2024. – V. 142. – P. 131–161.

30. Kuzmenko N.V. Health effects of atmospheric pressure fluctuations: a review of biometeorological research / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // Int J Biometeorol. - 2025. - V. 69. – № 9. – P. 2171–2187.
31. Kuzmenko N.V. Biochemical and physiological changes during human adaptation in the circumpolar zone: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // J Evol Biochem Phys. – 2026. - V. 62. - № 1. – P. 182–208.

СПИСОК ЭЛЕКТРОННЫХ РЕСУРСОВ

1. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses // <http://www.prisma-statement.org>
2. Unitslab: online калькулятор единиц измерения, используемых в лабораторной и медицинской практике // <http://unitslab.com/ru>
3. Endmemo: online калькулятор единиц измерения, используемых в лабораторной и медицинской практике // <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/>
4. Gismeteo: архив погоды // <https://www.gismeteo.ru/>
5. Wunderground: архив погоды // <https://www.wunderground.com/>
6. rp5: архив погоды // <https://rp5.ru/>
7. Space weather prediction center: архив геомагнитной обстановки // ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices
8. Официальный сайт российской космической обсерватории ТЕСИС: архив геомагнитной обстановки // www.tesis.lebedev.ru
9. Сайт ВОЗ: European health for all database (база данных госпитализаций в Европе) // <http://data.euro.who.int/hfadb>
10. Федеральная служба государственной статистики // <https://www.rosstat.gov.ru>
11. The open access resource for human proteins // <https://www.proteinatlas.org>

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

№	Название ТАБЛИЦЫ	стр.
1	Публикации, включенные в метаанализ сезонной динамики метаболизма	61
2	Климатические характеристики регионов, в которых была исследована сезонная динамика метаболизма	68
3	Оценка качества публикаций, включенных в метаанализ сезонной динамики параметров метаболизма	71
4	Сезонная динамика мелатонина	79
5	Сезонная динамика кортизола	80
6	Сезонная динамика тиреоидных гормонов и ТТГ	90
7	Сезонная динамика показателей липидного профиля	105
8	Сезонная динамика глюкозы и инсулина	106
9	Сезонная динамика показателей красной крови	138
10	Сезонная динамика массы тела, содержания жира и индекса массы тела по результатам панельных исследований	152
11	Сезонная динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений (дневные измерения)	161
12	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений при различных способах регистрации	165
13	Изменения артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма у 3-мес нормотензивных крыс Wistar в течение года	179
14	Статистика среднемесячной динамики атмосферного давления за 20-летний период и за период проведения эксперимента для г. Санкт-Петербург	180
15	Статистика вариабельности геомагнитного поля за 20-летний период и за период проведения эксперимента	180
16	Корреляция между атмосферным давлением, геомагнитной активностью и уровнем артериального давления, длиной межсистолического интервала, компонентами спектра вариабельности сердечного ритма у 3-мес нормотензивных крыс Wistar	181
17	Зависимость от возраста уровня артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма у нормотензивных крыс стока Wistar	182
18	Влияние 30 минутной экспозиции при 0°C на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма нормотензивных крыс разного возраста	183
19	Влияние колебаний атмосферного давления на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма нормотензивных крыс разного возраста	184
20	Влияние геомагнитного возмущения (26.09.11-29.09.11) на уровень артериального давления, длину межсистолического интервала и вариабельность сердечного ритма нормотензивных крыс	186
21	Исходные значения артериального давления и сердечного ритма	187
22	Взаимосвязь между геомагнитной активностью, атмосферным давлением и уровнем артериального давления, длиной межсистолического интервала, компонентами спектра вариабельности сердечного ритма в условиях естественного и экранированного геомагнитного поля	188

23	Уровень артериального давления, межсистолический интервал и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма в условиях спокойного и возмущенного геомагнитного поля	191
24	Изменение компонентов спектра вариабельности сердечного ритма в зависимости от сезона у крыс, у которых наложение зажима на почечную артерию привело к развитию гипертензии	196
25	Изменение компонентов спектра вариабельности сердечного ритма в зависимости от сезона у крыс, у которых наложение зажима на почечную артерию не вызвало развитие гипертензии	197
26	Публикации, посвященные исследованию сезонной динамики геморрагических и ишемических инсультов	200
27	Публикации, посвященные исследованию сезонной динамики инфаркта миокарда	202
28	Качество публикаций, включенных в метаанализ сезонной динамики сердечно-сосудистых событий	203
29	Климатические характеристики регионов, в которых исследовалась сезонная динамика ССС	205
30	Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий (в %)	207
31	Сезонная динамика геморрагических инсультов	208
32	Сезонная динамика ишемических инсультов	209
33	Сезонная динамика инфарктов миокарда	211
34	Статистика количества дней с геомагнитными возмущениями разной силы за 1998-2009 г.г.	228
35	Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Северной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database	230
36	Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Центральной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database	232
37	Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Южной Европы (в пересчете на 100000 человек). Данные European health for all database	232
38	Метеорологические условия в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.	234
39	Сезонная динамика геомагнитной активности в 2016-2019 г.г.	236
40	Среднее количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий за год (в пересчете на 100000 человек) в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.	237
41	Сезонная динамика госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.	239
42	Ассоциация вероятности (в %) сердечно-сосудистых событий с метеорологическими условиями в контрастные сезоны	240
43	Ассоциация вероятности (в %) сердечно-сосудистых событий с геомагнитной активностью	241
44	Ассоциации сезонной динамики параметров метаболизма и риска сердечно-сосудистых событий с климатом региона (представлена разница между зимними и летними значениями)	248
РИСУНКИ		
1	Камеры, в которых содержались крысы в период эксперимента	51
2	Отбор исследований для метаанализа сезонной динамики биохимических / физиологических показателей (http://prisma-statement.org/)	60

3	Сезонная динамика величины и variability атмосферного давления в регионах с различными типами климата	75
4 (a)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) мелатонина	78
4 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) мелатонина	79
5	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) кортизола	82
6	Изменение кортизола весной по сравнению с осенью и зимой	83
7	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) кортизола от пола	84
8	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	85
9	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе	86
10	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) утреннего кортизола с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	87
11	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) катехоламинов	88
12 (a)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) трийодтиронина	92
12 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) трийодтиронина	93
13 (a)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) тироксина	94
13 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) тироксина	95
14	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом, весна по сравнению с осенью) тиреотропного гормона	96
15 (a)	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов от пола	97
15 (б)	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов от пола	98
16	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ от пола и возраста	99
17	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	100
18	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе	101
19	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) ТТГ с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	102
20	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с географической широтой	102
21	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры и относительной влажности воздуха	103
22	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) тиреоидных гормонов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе	104
23	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) триглицеридов	109
24	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) общего холестерина	110
25 (a)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) липопротеинов	111

25 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) липопротеинов	112
26 (а)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) глюкозы и инсулина	113
26 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) глюкозы	114
27	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов от пола	114
28	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и липопротеинов от пола	115
29	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) глюкозы от пола	116
30	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) уровня триглицеридов с географической широтой	116
31	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с цирканнуальными колебаниями атмосферного давления и относительной влажности воздуха	117
32	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	118
33	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) триглицеридов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	118
34	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с географической широтой	119
35	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	120
36	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	121
37	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с географической широтой	122
38	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	123
39	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	124
40	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	125
41	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	126
42	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) общего холестерина и глюкозы с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	127
43	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) липопротеинов с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	128
44	Сезонная динамика креатинина (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью)	130

45	Сезонная динамика альбумина и общего белка (зима по сравнению с летом).	131
46	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина от пола	132
47	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с географической широтой	133
48	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина цирканнуальными колебаниями температуры и относительной влажности воздуха	134
49	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	135
50	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) креатинина и альбумина с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	136
51	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) гематокрита	140
52	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) гемоглобина	141
53	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) количества эритроцитов	142
54	Изменение гематокрита и гемоглобина осенью по сравнению с зимой	143
55	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита от пола	143
56	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов и гемоглобина от пола.	144
57	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита с географической широтой	145
58	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гемоглобина с географической широтой	145
59	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов с географической широтой	146
60	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) количества эритроцитов с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	146
61	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	147
62	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	148
63	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	149
64	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) гематокрита и гемоглобина с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	150
65	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) массы тела по результатам панельных исследований	153
66	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) процентного содержания жира по результатам панельных исследований	154

67	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) индекса массы тела по результатам панельных исследований	155
68	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) массы тела, содержания жира и индекса массы тела от пола	156
69	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) массы тела, содержания жира и индекса массы тела от возраста	157
70	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с географической широтой	158
71	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	158
72	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	159
73	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	159
74	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) индекса массы тела с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	160
75	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) систолического артериального давления (дневные измерения)	162
76	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом и весна по сравнению с осенью) диастолического артериального давления (дневные измерения)	163
77	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений (дневные измерения)	164
78	Увеличение частоты сердечных сокращений (уд/мин) осенью по сравнению с весной (дневные измерения)	164
79	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ночные измерения)	166
80	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений от пола	167
81	Зависимость сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления и частоты сердечных сокращений от возраста	168
82	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с географической широтой	169
83	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	170
84	Ассоциации сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с географической широтой и с амплитудой цирканнуальных изменений температуры воздуха	171
85	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления	172
86	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с амплитудой цирканнуальных изменений атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе	173
87	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с амплитудой цирканнуальных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе	174

88	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) артериального давления с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	175
89	Ассоциация сезонной динамики (зима по сравнению с летом) частоты сердечных сокращений с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	176
90	Сезонная динамика атмосферного давления (величины и variability) и геомагнитной активности в период исследования 2010-2012 г.г.	178
91	Влияние атмосферного давления и геомагнитной активности на уровень систолического артериального давления	181
92	Состояние магнитосферы Земли в дни регистрации параметров гемодинамики (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН, , tesis.lebedev.ru)	185
93	Величина Ар индекса геомагнитной активности и среднесуточного атмосферного давления в период проведения эксперимента (июнь-июль 2012 г)	188
94	Взаимосвязь между геомагнитной активностью и систолическим артериальным давлением в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля	189
95	Взаимосвязь между геомагнитной активностью и низкочастотным компонентом variability сердечного ритма в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля	189
96	Взаимосвязь между геомагнитной активностью и высокочастотным компонентом variability сердечного ритма в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля	190
97	Состояние магнитосферы Земли 8.07.2012-10.07.2012 (данные Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца ФИАН, tesis.lebedev.ru)	190
98	Взаимосвязь между величиной атмосферного давления и систолическим артериальным давлением в условиях естественного (а) и экранированного (б) геомагнитного поля	192
99	Связь между вероятностью развития реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим», временем года, атмосферным давлением и парциальной плотностью кислорода в воздухе	193
100	Динамика систолического артериального давления и межсистолического интервала у крыс с развившейся реноваскулярной гипертензией разных сезонных групп	194
101	Динамика систолического артериального давления, межсистолического интервала и компонентов спектра variability сердечного ритма у крыс разных сезонных групп, у которых наложение зажима на почечную артерию не вызвало развития гипертензии	195
102	Отбор исследований для метаанализа сезонной динамики сердечно-сосудистых событий в соответствии с Рекомендационными предписаниями для системных обзоров и метаанализов (http://prisma-statement.org/)	199
103 (а)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) геморрагических инсультов	212
103 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) геморрагических инсультов	213
104 (а)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) ишемических инсультов	214
104 (б)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) ишемических инсультов	215
105 (а)	Сезонная динамика (зима по сравнению с летом) инфаркта миокарда	216

105 (6)	Сезонная динамика (весна по сравнению с осенью) инфаркта миокарда	217
106	Ассоциация риска ССС с понижением температуры воздуха в зависимости от пола и возраста	218
107	Ассоциация сезонной динамики инсультов с географической широтой	219
108	Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха	220
109	Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний атмосферного давления	221
110	Ассоциация сезонной динамики инсультов с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	222
111	Ассоциация сезонной динамики инсультов с амплитудой цирканнуальных колебаний парциальной плотности кислорода в воздухе	223
112	Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с географической широтой и амплитудой цирканнуальных колебаний температуры воздуха	224
113	Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с амплитудой цирканнуальных колебаний атмосферного давления	225
114	Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с цирканнуальными колебаниями относительной влажности воздуха	225
115	Ассоциация сезонной динамики инфаркта миокарда с амплитудой цирканнуальных колебаний парциальной плотности кислорода в воздухе	226
116	Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу всей сердечно-сосудистой патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы	229
117	Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца в странах Северной, Центральной и Южной Европы.	229
118	Взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу цереброваскулярной патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы	230
119	Помесячные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации в 2016-2019 г.г.	238
120	Ассоциация вероятности инсультов с температурой воздуха летом	240
121	Ассоциация вероятности геморрагических инсультов с географической широтой зимой	241
122	Ассоциация вероятности сердечно-сосудистых событий с геомагнитной активностью в приполярных регионах Российской Федерации	242
123	Ассоциация вероятности ишемических инсультов и инфарктов миокарда с атмосферным давлением и парциальной плотностью кислорода в воздухе летом	243
124	География исследований сезонной динамики биохимических/физиологических параметров, включенных в метаанализ	245
125	Сезонное понижение температуры воздуха и изменение параметров метаболизма	247
126	Ассоциации параметров гемодинамики и риска сердечно-сосудистых событий с сезонным понижением температуры воздуха	250
127	География исследований сезонной динамики сердечно-сосудистых событий, включенных в метаанализ	260
128	Механизмы влияния сезонных изменений метеорологических условий на риск сердечно-сосудистых событий	272