

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331

## Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны

В. А. Цырлин<sup>1</sup>, Н. В. Кузьменко<sup>1,2</sup>, М. Г. Плисс<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-  
Петербург, Россия, 194156.  
E-mail: kuzmenko\_nv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
10.06.20 и принята к печати 30.07.20.

### Резюме

В обзоре представлены данные о регулярных и нерегулярных волнах артериального давления (АД), регистрируемых при его неинвазивной и инвазивной (внутриартериальной) регистрации. Описаны регулярные пульсовые волны, волны Траубе–Геринга (волны второго порядка) и волны Майера (волны третьего порядка). Приводится характеристика циркадианных и ультрадианных сверхмедленных волн. Показаны роль симпатической нервной системы в происхождении регулярных волн АД и их связь с величиной барорецепторного рефлекса. Обращается внимание на роль изменений минутного объема кровообращения и периферического сопротивления кровотоку в происхождении флуктуаций АД. Приводятся литературные сведения о способах и особенностях регистрации АД, позволяющих выявить и проанализировать нерегулярные высокочастотные флуктуации АД, связь этих флуктуаций с величиной барорецепторного рефлекса и активностью симпатической нервной системы. Представлены данные об амплитуде высокочастотных нерегулярных колебаний АД у животных с моделированной артериальной гипертензией. В обзоре обращается внимание на возможность регистрации регулярных колебаний АД при его постоянной неинвазивной регистрации.

**Ключевые слова:** артериальное давление, регулярные и нерегулярные волны артериального давления, симпатическая нервная система, инвазивная и неинвазивная регистрация артериального давления

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):612–619. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619

## Blood pressure variability — regular and irregular waves

V. A. Tsyrlin<sup>1</sup>, N. V. Kuzmenko<sup>1,2</sup>, M. G. Pliss<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Natalia V. Kuzmenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
15 Parkhomenko avenue,  
St Petersburg, 194156 Russia.  
E-mail: kuzmenko\_nv@almazovcentre.ru

Received 10 June 2020;  
accepted 30 July 2020.

### Abstract

The review presents data on regular and irregular waves of blood pressure (BP) recorded during its invasive (intra-arterial) and non-invasive registration. Regular pulse waves, Traube-Hering waves (second-order waves) and Mayer waves (third-order waves) are described. The characteristic of circadian and ultradian super slow waves is given. The role of the sympathetic nervous system in the origin of regular waves of BP and their relationship with the magnitude of the baroreceptor reflex are shown. Attention is drawn to the role of changes in the minute volume of blood circulation and peripheral resistance to blood flow in the occurrence of fluctuations in BP. We also review the methods and features of BP registration, which enable identification and analysis of irregular high-frequency fluctuations in BP, the relationship of these fluctuations with the magnitude of the baroreceptor reflex and the activity of the sympathetic nervous system. The data on the amplitude of high-frequency irregular fluctuations in BP in animals with simulated hypertension are presented. The review draws attention to the possibility of recording regular fluctuations in BP during its constant non-invasive registration.

**Key words:** blood pressure, regular and irregular waves of blood pressure, sympathetic nervous system, invasive and non-invasive registration of blood pressure

*For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Blood pressure variability — regular and irregular waves. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):612–619. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619*

После того как в экспериментальной и клинической практике началось использование прямого (инвазивного) метода измерения артериального давления (АД), предметом всестороннего анализа стали не только его величина, но и характер. На кривой АД стали различать как регулярные, так и нерегулярные волны давления. Интерес к этому явлению обусловлен не только тем, что знание о постоянстве или изменчивости АД представляет теоретическое значение. Показано, что колебания артериального пульса и волн АД влияют на «жесткость» сосудистого русла и сократимость сердечной мышцы [1]. Было высказано предположение, что причиной этих изменений сосудистого русла являются механические элементы эндотелиальных кле-

ток, которые и воспринимают колебания АД [2, 3]. При этом изменчивость АД может служить и маркером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией [4].

Высказанные предположения в настоящее время доказаны как экспериментальными, так и клиническими исследованиями. В опытах, проведенных на полосках аорты, было обнаружено, что гладкомышечные клетки сосудов реагируют на механическое растяжение, реорганизуя свои цитоскелетные и сократительные элементы. Когда кольца крысиной аорты подвергались растяжению, имитирующему изменчивость кровяного давления от удара к удару, сократительная активность мышц увеличивалась. Было сделано заключение, что мышечный тонус,

модулируемый вариабельностью растяжения, играет определенную роль в поддержании структурного и механического гомеостаза стенки аорты. При этом митохондриальная выработка энергии и цитоскелетная организация были вовлечены в эту управляемую флуктуациями механотрансдукцию. Реорганизация  $\beta$ -актина в гладкомышечном слое, количественно определяемая по иммуногистохимически меченым изображениям, коррелировала с сократительными силами во время сокращения. Гистологический анализ структуры стенки свидетельствовал о реорганизации эластиновых и коллагеновых волокон после механического растяжения [5]. В исследованиях А. J. Leloup и соавторов (2016) с помощью оригинально разработанной установки было доказано, что увеличение давления в сегменте аорты мыши с 80–120 до 100–140 мм рт. ст. увеличивает модуль упругости стенки сосуда на 22% [6]. Жесткость стенки аорты была увеличена и у мышей с мутацией в гене фибриллина-1 и нокаутом эндотелиальной синтазы оксида азота.

Основываясь на данных о том, что повышенные флуктуации систолического АД снижают биодоступность оксида азота и увеличивают пролиферацию гладких мышц сосудов, J. Yasob и соавторы (2017) исследовали связь между вариабельностью АД и 10-летним процентным изменением артериальной жесткости среди 1122 человек (средний возраст 57 лет), которые не принимали антигипертензивных препаратов [7]. Внутри-индивидуальное стандартное отклонение, вариабельность, не зависящая от среднего значения, и коэффициент вариации систолического АД за 5 посещений были использованы для определения долгосрочной его вариабельности. В результате проведенных наблюдений было показано, что более высокая долговременная вариабельность систолического АД может быть фактором риска развития артериальной жесткости независимо от его средних значений.

Изменения напряжения стенки сосуда, связанные с вариабельностью АД, могут влиять не только на физиологическое состояние гладких мышц, но и инициировать атеросклероз. В исследовании, проведенном в Японии, в котором были проанализированы 1033 человека (средний возраст — 64,0 года; мужчины — 88,7%) без сердечно-сосудистых заболеваний, была обнаружена связь между вариабельностью АД и субклиническим атеросклерозом в четырех анатомически различных сосудистых областях. Авторы работы определяли уровень АД в течение семи дней подряд и анализировали количественную коронарную и аортальную кальцификацию артерий с помощью компьютерной томографии. В сонной артерии измеряли толщину комплек-

са интима-медиа и лодыжечно-плечевой индекс. В результате проведенной работы было показано, что более высокая вариабельность АД (независимо от его средних значений) приводит к большей нагрузке на сонные, аортальные и периферические артерии и усугубляет в них атеросклеротические изменения. Эта закономерность, однако, не наблюдается в коронарных артериях [8].

Впервые периодические колебания величины АД обнаружил К. Ludvig в 1847 году [9] и назвал их волнами кровяного давления. В дальнейшем эти волны стали называть волнами первого порядка. Волны первого порядка — пульсовые волны — связаны с работой сердца: во время систолы вследствие ударного выброса крови АД увеличивается, и его кривая поднимается вверх, во время диастолы кривая АД снижается. Частота волн первого порядка соответствует частоте сокращений сердца.

В 1865 году L. Traube в экспериментах на животных обнаружил существование других самостоятельных ритмических изменений АД с периодом колебаний больших, чем пульсовые волны. Эти колебания E. Hering (1869) назвал волнами Траубе [9]. Он же доказал прямую связь дыхательного ритма с колебаниями АД. Поэтому колебания АД, синхронные с ритмом дыхания, были названы волнами Траубе–Геринга или дыхательными волнами. Волны второго порядка обусловлены разной величиной возврата крови к сердцу во время дыхания — к концу вдоха давление крови повышается в связи с увеличением венозного притока крови к сердцу вследствие присасывающего действия грудной клетки, к концу выдоха давление крови снижается. Поэтому дыхательные волны АД обусловлены вариациями минутного объема кровообращения [10].

Спонтанные колебания АД, наблюдающиеся у животных и человека с частотой более низкой, чем частота дыхания, называются майеровскими волнами — по имени немецкого физиолога Z. Mayer, который в 1876 году обнаружил эти волны [11]. У человека частота этих волн соответствует 0,1 Гц [10], у мыши — 0,3 Гц [12], у крысы — 0,4 Гц [13]. Считается [14], что эти волны синхронны с колебаниями электрической активности симпатических нервов, и введение альфа-адреноблокаторов значительно уменьшает амплитуду майеровских волн. Частота майеровских волн не связана с полом, возрастом и позой человека, однако доказана связь майеровских волн с величиной барорецепторного рефлекса [15]. По мнению многих авторов [16–19], средне-частотные (майеровские) флуктуации АД связаны с симпатической иннервацией резистивных сосудов. Существует достаточное количество доказательств этого положения.

При одновременной регистрации АД и электрической активности симпатического нерва была отмечена корреляция между волнами АД с частотой 0,15–0,6 Гц и эфферентными разрядами чревного нерва. Эта закономерность отмечается как у крыс линии Wistar–Kyoto (WKY), так и у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. В экспериментах с использованием лекарственных средств, блокирующих симпатическую нервную систему, было показано, что у крыс, которым вводился гидроксидофамин, вызывающий симпатэктомию, в сочетании с альфа-адреноблокатором феноксibenзамином флуктуации АД с частотой 0,1–0,6 Гц были ниже, чем у контрольных крыс линии SHR и WKY [17].

Регулярные волны АД отчетливо проявляются в состоянии наркоза. У бодрствующих животных и человека наблюдаются флуктуации и с большим периодом — циркадианные (0,002–0,01 Гц) и ультрадианные медленные колебания АД. У бодрствующих собак ультрадианные колебания АД могут наблюдаться с большим периодом —  $0,38 \pm 0,04$  цикла/ч и они на 60% более выражены, чем циркадианные ритмы. Ультрадианные флуктуации АД в дневное время больше по амплитуде, чем в ночное [20]. Считается, что эти волны также связаны с симпатической активностью, обусловленной деятельностью спинного мозга, так как они проявляются и у людей с нарушенной функцией головного мозга [21]. Исследования с использованием анализа Фурье показали, что циркадианные ритмы АД в течение 24 часов у нормо- и гипертензивных людей различаются [22]. В частности, 24-часовая вариабельность АД выше у пациентов с гипертонией «белого халата», чем у здоровых людей, а уменьшенное снижение АД в ночное время наблюдалось чаще у пациентов с «маскированной» гипертонией [23]. Согласно данным I. S. Kang и соавторов (2016), суточная вариабельность АД выше у людей с гипертонией «белого халата», чем у пациентов с «маскированной» гипертонией [24]. В свою очередь вариабельность АД у этих пациентов была выше, чем у лиц с нормальными значениями АД. По мнению ряда авторов, флуктуации АД в дневное время определяются ритмом бодрствования, и механизм дневного изменения АД отличается от механизмов, регулирующих вариабельность сердечного ритма и температуры [25–27].

Колебания АД в течение суток сопровождаются и изменением регионарных кровотоков. У бодрствующих крыс измеряли кровотоки в аорте, бедренной и брыжеечной артериях при вариабельности АД [28]. Авторы показали, что вариабельность почечного кровотока по амплитуде была меньше, чем в брыжеечной или бедренной артериях, но больше,

чем вариабельность системного АД. Отмечено, что снижение АД обусловлено дилатацией регионарных сосудов, а симпатическая нервная система препятствует этой дилатации вследствие функционирования барорефлекса [29].

Наряду с нервными механизмами, обуславливающими циркадианные вариации АД, изучены и гуморальные факторы. Показано, что имеется связь между изменениями концентрации предсердного натрийуретического пептида, активности ренина и концентрации альдостерона в плазме крови и циркадианными колебаниями АД. Повышение АД происходило одновременно с увеличением концентрации альдостерона в плазме крови, и высказывается предположение, что повышение АД и концентрации альдостерона усиливают выделение предсердного натрийуретического пептида [30].

С целью выяснения, в какой степени низкочастотные флуктуации АД обусловлены изменениями частоты сердечных сокращений, были проведены эксперименты, которые показали, что колебания АД с дыхательной частотой коррелируют с дыхательной частотой сердечного ритма, в то время как медленные волны АД во многом определяются генетическими факторами. Идентификация генов, кодирующих белковый транспорт  $\text{Na}^+$  через клетки почечных канальцев, важна для понимания вариабельности АД [31].

Для определения роли изменений минутного объема кровообращения в флуктуациях АД у бодрствующих собак измерили в условиях атриовентрикулярного блока среднее АД и сердечный выброс. При стабилизированном минутном объеме кровообращения наблюдались более высокоамплитудные низкочастотные вариации АД, чем при физиологических вариациях сердечного ритма. Эти наблюдения позволили авторам прийти к заключению, что низкочастотные флуктуации АД обусловлены изменениями сосудистого сопротивления кровотоку [32]. Динамика сердечного выброса при циркадианных и ультрадианных колебаниях АД в течение 24 часов показала, что у нормотензивных и гипертензивных крыс линии SHR изменения сердечного выброса не отличались, причем повышение минутного объема кровообращения было больше в темное время суток, а снижение — в светлое [32]. Повышение периферического сопротивления кровотоку, наоборот, было больше в светлое время. В целом отмечено, что вариации сердечного выброса по амплитуде больше, чем АД, и во многом зависят от интенсивности симпатических влияний [33].

Участие симпатической нервной системы в обеспечении длительных вариаций АД ставит вопрос о том, какие центральные механизмы регуляции

сосудистого тонуса принимают участие в этом процессе. При изучении циркадианных ритмов АД у нормо- и гипертензивных крыс Y. Yoneda и соавторы (1995) обнаружили, что у крыс как с нормальным, так и повышенным АД вариабельность АД не отличается, но денервация основных механорецепторных зон сердечно-сосудистой системы ее усиливает [34]. Анализ, проведенный авторами, позволил постулировать, что влияние барорецепторного рефлекса реализуется через центральные альфа-2-адренергические рецепторы.

При изучении механизмов, увеличивающих циркадианные колебания АД после нарушения барорефлекса, было показано, что симпатэктомия также увеличивает эту вариабельность. При этом наиболее интенсивно увеличивается фаза снижения АД и, если подъем АД связан с усилением нейрогенного сосудистого тонуса, это снижение обусловлено ауторегуляторной дилатацией регионарных сосудов [29]. При длительной (3-недельной) регистрации АД у мышей было обнаружено, что гексаметоний (ганглиоблокатор) и празозин (блокатор альфа-1-адренорецепторов) уменьшают вариабельность АД, что свидетельствует о роли симпатической нервной системы в обеспечении этой вариабельности. При этом блокада оксида азота увеличивает вариации АД в диапазоне 0,08–0,4 Гц [13]. Изучение роли оксида азота в циркадианной вариабельности АД, проведенное у здоровых людей, больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом, показало, что увеличение концентрации оксида азота в моче сопровождается увеличением циркадианной вариабельности АД, что, по мнению авторов, свидетельствует о демпфирующей роли NO в стабильности АД [35].

Относительно обширные сведения о сравнительно низкочастотных вариациях АД исторически обусловлены способами его регистрации и последующим анализом записанной кривой. Внедрение в экспериментальную и клиническую практику техники непрерывного мониторинга АД с магнитной записью сигналов и последующей компьютерной

обработкой позволило выявить изменения АД со значительно большей частотой. Накопление в ходе длительных непрерывных наблюдений значений АД за каждую систолу позволило создать выборку, которая характеризуется достаточной полнотой, и величина ее дисперсии является количественным выражением вариабельности АД на изучаемом отрезке времени, что позволило подойти к выяснению роли вариабельности АД в патогенезе артериальной гипертензии [36–39]. Этот параметр, выраженный в абсолютных цифрах и в виде отношений к среднему АД (коэффициент вариабельности), позволил выявить не только ритмические флуктуации АД с низкой, средней и высокой частотой (0,025–0,07, 0,07–0,14 и 0,14–0,35 Гц), но и неритмические колебания. При этом было отмечено, что ритмические колебания за 24 часа наблюдения составляют 25 %, а неритмические — 75 % от суммы всех колебаний [40]. Соотношение ритмических и неритмических колебаний АД изменяется с возрастом и зависит от окружающей среды и развития патологии [41–44].

Для анализа неритмических и высокочастотных колебаний АД и частоты сокращений сердца (межсистолического интервала, МСИ) была разработана оригинальная пользовательская программа [45], которая позволяла с точностью до 1 мм рт. ст. определять среднее за сердечный цикл и вычислять МСИ в диапазоне от 100 до 360 мс. Как показали исследования, у нормотензивных бодрствующих крыс высокочастотная вариабельность АД представлена волнообразными нерегулярными колебаниями с амплитудой 5–15 мм рт. ст. и длительностью от 5 до нескольких десятков сердечных циклов. Наличие этих флуктуаций не отражается на величине среднего АД.

Кривая изменений МСИ с амплитудой 5–20 мс имеет сходный нерегулярный характер, причем имеются участки с флуктуацией АД на фоне стабильных значений МСИ. Анализ зависимости исходного уровня АД от МСИ показал наличие отрицательной связи между этими параметрами.

Таблица

**СРЕДНЕЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, МЕЖСИСТОЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ И ИХ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ (N = 10) КРЫС И КРЫС С РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (N = 9) [47]**

Параметр	Нормотензивные крысы	Гипертензивные крысы
Среднее АД, мм рт. ст.	86 ± 1,0	141 ± 2,0***
Вариабельность среднего АД, мм рт. ст.	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,1**
МСИ, мс	178,1 ± 2,9	161,7 ± 6,1*
Вариабельность МСИ, мс	4,9 ± 0,4	12,1 ± 0,5***

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; \* — p < 0,02; \*\* — p < 0,005; \*\*\* — p < 0,001 по сравнению с контролем.

У крыс с артериальной гипертензией (реноваскулярная гипертензия) повышение среднего АД сопровождается увеличением вариабельности АД и МСИ (табл.). При этом как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс изменения периода сердечных сокращений не влияют на вариабельность АД. Многофакторный корреляционный анализ показал, что на вариабельность АД не оказывает влияния и величина барорецепторного рефлекса [46]. Однако увеличение вариабельности АД при активации симпатической нервной системы и ее уменьшение при блокаде вегетативных ганглиев свидетельствует об участии симпатической нервной системы в формировании высокочастотной вариабельности АД [47].

Усовершенствование технических возможностей регистрации АД позволило осуществлять длительное непрерывное неинвазивное определение его уровня. Используя метод пальцевого амбулаторного измерения значений АД, S. Omboni и соавторы (1998) обнаружили и осуществили спектральный анализ с преобразованием Фурье 120-секундных отрезков значений АД и сумели выделить его вариабельность с частотами 0,025–0,5 Гц и низкими частотами 0,00003–0,01 Гц [48]. Авторы отметили, что при неинвазивной регистрации АД амплитуда вариабельности систолического АД была даже больше, чем при прямой регистрации. В более ранних исследованиях S. Omboni и соавторов (1993) в течение 30-минутной одновременной внутриартериальной и неинвазивной пальцевой регистрации АД у 14 пациентов также отметили периодические флуктуации АД [49].

Изучение вариабельности АД у человека с помощью неинвазивного способа его измерения позволяет исследовать и динамику флуктуаций АД с возрастом. При анализе характера АД у людей, сформированных в три возрастные группы (10–15 лет, 20–40 лет и 70–90 лет), было обнаружено, что в целом с возрастом флуктуации АД существенно не меняются [50].

Анализируя приведенные литературные данные, можно высказать предположение, что вариабельность АД является одним из показателей, характеризующих не только само АД, но и некоторые механизмы, его определяющие. Наряду с исходным значением АД его вариабельность может служить определенным критерием эффективности антигипертензивной терапии.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### **Список литературы / References**

1. London GM, Guérin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens Suppl.* 1999;17(2):S3–S6.
2. Хаютин В. М., Лукошкова Е. В., Рогоза А. Н., Никольский В. П. Отрицательная обратная связь в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механическая чувствительность эндотелия. *Российский физиологический журнал.* 1993;79(8):1–21. [Khaitutin VM, Lukoshkova EV, Rogoza AN, Nikolskiy VP. Negative feedbacks in the pathogenesis of primary arterial hypertension: the mechanical sensitivity of the endothelium. *Russ Physiol J.* 1993;79(8):1–21. In Russian].
3. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):802–812. doi:10.1038/nrm3896
4. de la Sierra A, Pareja J, Yun S, Acosta E, Aiello F, Oliveras A et al. Central blood pressure variability is increased in hypertensive patients with target organ damage. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):266–272. doi:10.1111/jch.13172
5. Imsirovic J, Bartolák-Suki E, Jawde SB, Parameswaran H, Suki B. Blood pressure-induced physiological strain variability modulates wall structure and function in aorta rings. *Physiol Meas.* 2018;39(10):105014. doi:10.1088/1361-6579/aae65f
6. Leloup AJ, Van Hove CE, Kurdi A, De Moudt S, Martinet W, De Meyer GR et al. A novel set-up for the ex vivo analysis of mechanical properties of mouse aortic segments stretched at physiological pressure and frequency. *J Physiol.* 2016;594(21):6105–6115. doi:10.1113/JP272623
7. Yacob G, Yuichiro Y, Mercedes C, Philip G. Association between long-term blood pressure variability and 10-year progression in arterial stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2017;69(1):118–127.
8. Hisamatsu T, Katsuyuki M, Takayoshi O, Hisatomi A, Fujiyoshi A, Atsushi S et al. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: A population-based study. *J Hypertens.* 2018;36(11):2193–2203.
9. Котельников С. А., Ноздрачев А. Д., Одинак М. М., Шустов Е. Б., Коваленко И. Ю., Давыденко В. Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. *Физиология человека.* 2002;8(1):130–143. [Kotelnikov SA, Nozdrachev AD, Oдинак MM, Shustov EB, Kovalenko IYu, Davydenko VYu. Heart rate variability: understanding of mechanisms. *Hum Physiol.* 2002;8(1):130–143. In Russian].
10. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol.* 1999;517:617–628.
11. Mayer S. Studien zur physiologie des herzens und der blutgefasse. *Sitz Kaiser Akad Wiss.* 1876;74:281–307.
12. Janssen BJ, Leenders PJ, Smits JF. Short-term and long-term blood pressure and heart rate variability in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(1):R215–R225.
13. Brown DR, Brown LV, Patwardhan A, Randall DC. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0,4 Hz in conscious rats. *Am J Physiol.* 1994;267:R1378–R1384.
14. Julien C, Zhang ZQ, Barrès C. How sympathetic tone maintains or alters arterial pressure. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(4):343–349.
15. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):12–21.
16. Elghozi JL, Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P. Nervous mechanisms of spontaneous oscillations of systolic blood pressure and heart rate. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1990;83(8):1065–1068.
17. Persson PB, Stauss H, Chung O, Wittmann U, Unger T. Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol.* 1992;263(5 Pt 2):H1348–H1355.

18. Daffonchio A, Franzelli C, Radaelli A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Mancina G et al. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensive rats. *Hypertension*. 1995;25(6):1287–1293.
19. Burgess DE, Randall DC, Speakman RO, Brown DR. Coupling of sympathetic nerve traffic and BP at very low frequencies is mediated by large-amplitude events. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(3):R 802–R 810.
20. Blinowska K, Marsh DJ. Ultra- and circadian fluctuations in arterial pressure and electromyogram in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1985;249(6 Pt 2):R 720–725. doi:10.1152/ajpregu.1985.249.6.R 720
21. Kita Y, Ishise J, Yoshita Y, Aizawa Y, Yoshio H, Minagawa F et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillation in brain-dead patients. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44(2):101–107.
22. Machnig Th, Schöbel S, Engels G, Gellert J, Bachmann K. Analysis of circadian blood pressure profiles using Fourier analysis. *Z Kardiol*. 1992;81(Suppl 2):45–49.
23. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, Guallar-Castillon P, Garcia-Esquinas E, Rodriguez-Artalejo F et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: a population-based study of older individuals in Spain. *Hypertens Res*. 2017;40(6):613–619. doi:10.1038/hr.2017.9
24. Kang IS, Pyun WB, Shin J, Ihm SH, Ju HK, Park S et al. Higher blood pressure variability in white coat hypertension; from the Korean ambulatory blood pressure monitoring registry. *Korean Circ J*. 2016;46(3):365–373. doi: 10.4070/kcj.2016.46.3.365
25. Sei H, Furuno N, Morita Y. Diurnal changes of blood pressure, heart rate and body temperature during sleep in the rat. *J Sleep Res*. 1997;6(2):113–119.
26. Gubin DG, Weinert D, Rybina SV, Danilova LA, Solovieva SV, Durov AN et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiol Int*. 2017;34(5):632–649. doi:10.1080/07420528.2017.1288632
27. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):20–23. [Gubin DG, Vainert D, Solovieva SV, Durov AM. The role of activity, sleep and external light in the daily dynamics of blood pressure. *Med Alphabet*. 2018;1(3):20–23. In Russian].
28. Ferrari AU, Daffonchio A, Gerosa S, Franzelli C, Paleari P, Ventura C et al. Spontaneous variability of regional haemodynamics in unanaesthetized rats. *J Hypertens*. 1993;11(5):535–541.
29. Julien C, Zhang ZQ, Barrès C. How sympathetic tone maintains or alters arterial pressure. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995;9(4):343–349.
30. Chiang FT, Tseng CD, Hsu KL, Lo HM, Tseng YZ, Hsieh PS et al. Circadian variations of atrial natriuretic peptide in normal people and its relationship to arterial blood pressure, plasma renin activity and aldosterone level. *Int J Cardiol*. 1994;46(3):229–233.
31. Hummler E, Rossier BC. Physiological and pathophysiological role of the epithelial sodium channel in the control of blood pressure. *Kidney Blood Press Res*. 1996;19(3–4):160–165.
32. O'Leary DS, Woodbury DJ. Role of cardiac output in mediating arterial blood pressure oscillations. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):R 641–646.
33. Oosting J, Struijker-Boudier HA, Janssen BJ. Circadian and ultradian control of cardiac output in spontaneous hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(1 Pt 2):H66–H75.
34. Yoneda Y, Takeda K, Nakamura K, Fujita H, Uchida A, Yoshitomi T et al. Role of baroreflex and central alpha2-adrenergic receptor systems in the diurnal variation of blood pressure and heart rate in normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1995;22(1):S64–S66.
35. Bode-Böger SM, Böger RH, Kielstein JT, Löffler M, Schäffer J, Frölich JC. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *J Investig Med*. 2000;48(2):125–132.
36. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2002;19(2):461–481.
37. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S 19–S 25. doi:10.1097/01.hjh.0000165624.79933.d3
38. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med*. 2018;11:241–254. doi:10.2147/IJGM.S 164903
39. Boggia J, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Mena L, Schutte R. Cardiovascular risk stratification and blood pressure variability on ambulatory and home blood pressure measurement. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):470. doi:10.1007/s11906-014-0470-8
40. Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Omboni S, Pedotti A, Mancina G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension*. 1990;16(4):414–421.
41. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K et al. Outcome driven thresholds for increased home blood pressure variability. *Hypertension*. 2017;69(4):599–607.
42. Gubin D, Cornelissen G, Halberg F, Gubin G, Uezono K, Kawasaki T. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo*. 1997;11(6):485–494.
43. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхронизация механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. *Успехи физиологических наук*. 2004;35(2):57–72 [Agajanyan NA, Gubin DG. Desynchronization: mechanisms of development from the molecular-genetic to the organismal level. *Advances Physiol*. 2004;35(2):57–72. In Russian].
44. Cornelissen Guillaume G, Gubin D, Beaty LA, Otsuka K. Some near- and far-environmental effects on human health and disease with a focus on the cardiovascular system. *Int J Environ Res. Public Health*. 2020;17(9):3083. doi:10.3390/ijerph17093083
45. Гавриков К. Е. Автоматическая установка для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных. *Физиологический журнал СССР*. 1991;77(12):102–105. [Gavrikov KE. Automatic installation for recording and analyzing blood pressure and heart rate in awake animals. *Physiol Journal USSR*. 1991;77(12):102–105. In Russian].
46. Гавриков К. Е., Галустьян Г. Э., Цырлин В. А. Зависимость между барорецепторным рефлексом и вариабельностью артериального давления и периода сокращений сердца у крыс при артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;119(5):474–476. [Gavrikov KE, Galustyan GE, Tsyrlin VA. The relationship between the baroreceptor reflex and the variability of blood pressure and the period of heart contractions in rats with arterial hypertension. *Bull Exp Boil Med*. 1995;119(5):474–476. In Russian].
47. Галустьян Г. Э., Гавриков К. Е. Характеристики вариабельности артериального давления у человека и животных. *Успехи физиологических наук*. 1999;30(4):67–80. [Galustyan GE, Gavrikov KE. Characteristics of blood pressure variability in humans and animals. *Success Physiol Sci*. 1999;30(4):67–80. In Russian].
48. Omboni S, Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Imholz BP, Langewouters GJ et al. Estimation of blood pressure variability

from 24-hour ambulatory finger blood pressure. *Hypertension*. 1998;32(1):52–55. *Hypertension*. 1998;32(1):52–8.

49. Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension*. 1993;22(1):26–33.

50. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension*. 1994;24(1):120–130.

#### **Информация об авторах**

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Плисс Михаил Геннадиевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

#### **Author information**

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University.