

УДК 612. 13: 612. 67+612. 146. 4

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

© Ю.Е. Маляренко, Т.Н. Маляренко, Е.П. Громыко

Malyarenko Yu.E., Malyarenko T.N., Gromyko E.P.. The Ontogenetic Peculiarities of Circulation in Man. This review is devoted to examination of the peculiarities of cardiovascular physiology of human foetus, infants, children and adolescents, adults and elderlies. Special attention is paid to the forming of the functional system of oxygen providing and to determining of the individual norms of the cardiovascular indexes for different age groups. The own data on stable optimization of the cardiac rhythm regulation with the help of the additional prolonged sensory flows are discussed.

Как известно, организм является самоорганизующейся системой. Он сам выбирает и поддерживает значения огромного числа параметров в зависимости от потребностей, что позволяет ему обеспечивать наиболее оптимальный характер функционирования. Вся система регуляции физиологических функций организма представляет собой иерархическую структуру, на всех уровнях которой возможны два типа регуляции: по возмущению и по отклонению. Причем, обе они имеют выраженные возрастные особенности, что было убедительно показано в нашей лаборатории. В основу этих исследований легла методология системного подхода [1, 2], а также фундаментальные результаты блестящих работ [3 - 12].

1. Среди особенностей развития сердечно-сосудистой системы (ССС) отметим поэтапное, гетерохронное включение и деятельность ее различных звеньев. Каждое из них, его свойства и функции, все уровни регуляции имеют свой онтогенез [4, 13 - 23].

2. ССС приходится неоднократно переживать критические периоды. Самые главные из них три - эмбриональный, неонатальный и пубертатный. Во время критических фаз феномен гетерохронности выражен в наибольшей степени. Конечная цель каждого из критических периодов - включить дополнительные приспособительные механизмы и способствовать формированию организма как целого [15, 24].

3. Основной направленностью онтогенетического развития является совершенствование морфофункциональной организации самой ССС и способов ее регуляции. Последнее сводится к обеспечению с возрастом (во всяком случае, вплоть до зрелого возраста) все более экономичного и адаптивного реагирования на возмущающие воздействия. Отчасти это обусловлено постепенным вовлечением все более высоких уровней регуляции. Так, в эмбриональный период сердце подчинено главным

образом внутренним механизмам регуляции, затем на уровне плода начинают приобретать силу экстракардиальные факторы. В неонатальный период основную регуляцию осуществляет продолговатый мозг; в период II детства, скажем, к 9-10 годам возрастает роль гипоталамо-гипофизарной системы. Имеет место и регуляция ССС по отклонению.

4. В процессе индивидуального развития существенно изменяется характер внутри- и межсистемных связей: от жестких, свойственных раннему периоду, они в старшем возрасте переходят в более гибкие. Указанное следует расценивать как совершенствование регуляции, ибо при этом обеспечивается адекватность реагирования [25].

5. Известно, что скелетная мускулатура оказывает как местное, так и общее влияние на кровообращение. Один из основоположников возрастной физиологии [13], например, отмечает, что у ребенка при повышении мышечного тонуса частота сердечных сокращений вначале увеличивается. Впоследствии, а точнее к 3 годам, закрепляется холинергический механизм, созревание которого также связано с мышечной активностью. Последняя, судя по всему, меняет все уровни регуляции, в том числе генетический и клеточный. Так, например, миокардиальные клетки, взятые у потомства физически тренированных и нетренированных животных, существенно отличаются. У первых, то есть у потомства тренированных особей, имеет место меньшая частота сокращений, сокращающихся клеток больше, да и сокращаются они сильнее [26].

6. Многие изменения свойств сердца и сосудов обусловлены закономерными морфологическими процессами. Так, с момента первого вдоха после рождения начинается перераспределение масс левого и правого желудочков (падает сопротивление кровотоку для правого желудочка, так как с началом дыхания сосуды легких открываются, а для левого желудочка

сопротивление увеличивается). Характерный признак легочного сердца - глубокий зубец *S* - иногда сохраняется вплоть до молодого возраста. Особенно в начальные периоды жизни изменяется анатомическое положение сердца в грудной клетке, что влечет за собой перемену направления электрической оси [27].

7. С возрастом продолжительность сердечного цикла увеличивается, причем за счет диастолы. Это позволяет растущим желудочкам наполняться большим количеством крови ради более эффективной реализации закона Старлинга. Некоторые изменения функции сердца связаны не только с морфологическими, но и биохимическими трансформациями. Например, с возрастом появляется такой важный механизм адаптации: в сердце повышается роль анаэробного обмена [20].

Масса сердца с возрастом закономерно возрастает, причем в наибольшей степени от молодого к зрелому возрасту. Увеличивается толщина отдельно взятого миоцита. Однако объем миоцитов относительно интерстициальной ткани с возрастом уменьшается. Повреждение миоцитов и уменьшение их массы может неблагоприятным образом сказаться на насосной функции сердца, особенно систоле. Почти вдвое прирастает и объем коллагеновых волокон, что может существенно ухудшить диастолические свойства сердца. Плотность капилляров к зрелому возрасту увеличивается, а затем снижается, но их объем и поверхность в каждой последующей возрастной группе уменьшается. Кроме того, происходит и некоторое ухудшение проницаемости и нутритивной функции капилляров: увеличивается толщина базальной мембраны и эндотелиального слоя; возрастает межкапиллярное расстояние. Вместе с тем отмечается увеличение объема митохондрий, что является своеобразной компенсацией уменьшения капилляризации.

8. Коснемся вопроса о возрастных изменениях стенки артерий и вен. Вполне очевидно, что на протяжении жизни толщина стенки артерий и ее строение медленно меняются, и это отражается на их упругих свойствах. Утолщение стенки крупных эластических артерий определяется в основном утолщением и разрастанием эластических пластин средней оболочки. Этот процесс заканчивается с наступлением зрелости и далее он переходит в дегенеративные изменения. Именно эластические элементы стенки первыми начинают изнашиваться, фрагментироваться и могут подвергаться обызвествлению; увеличивается количество коллагеновых волокон, которые замещают гладкомышечные клетки в одних слоях стенки и разрастаются в других. В итоге стенка становится менее растяжимой. Такое повышение жесткости затрагивает как крупные артерии, так и артерии среднего калибра. В отличие от поздней стадии поражения стенки сосуда, ате-

росклеротического процесса - это атеросклеротический процесс [28].

Закономерности развития сосудов и их регуляции сказываются на многих функциях. Например, у детей в связи с незрелостью сосудосуживающих механизмов и расширенными сосудами кожи теплоотдача и соответствующее переохлаждение организма могут произойти очень быстро. Кроме того, температура кожи ребенка обычно немного выше, чем у взрослых. Это пример того, как особенности развития ССС изменяют функции других систем.

Отмечающиеся в стареющем организме потеря эластичности сосудистой стенки и увеличение сопротивления кровотоку в мелких артериях повышает общее периферическое сосудистое сопротивление. Например, в возрасте 20 - 49 лет оно составляет 1260 - 1385, а в 70 - 79 лет - 2145 - 2415 дин. с. см. Это приводит к закономерному повышению системного артериального давления (АД). Так, к 60 годам систолическое АД в среднем возрастает до 140 мм рт. ст., а диастолическое - до 90 мм рт. ст. У лиц старше 60 лет уровень АД в норме не превышает 150/90 мм рт. ст. Нарастанию АД препятствует как увеличение объема аорты, так и снижение сердечного выброса. Контроль кровяного давления с помощью барорецепторного механизма аорты и синокаротидной зоны с возрастом оказывается нарушенным, что может быть причиной тяжелой гипотензии у стариков при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Гипотензия, в свою очередь, может вызывать ишемию мозга. Отсюда многочисленные падения стариков, вызванные потерей равновесия и обмороком при быстром вставании.

В венах с возрастом развиваются явления флебосклероза, выражающиеся в распаде эластических волокон и замене их коллагеновыми волокнами, а кроме того - дегенерация эндотелия и основного вещества. В результате, у пожилых и стариков имеет место снижение тонуса и эластичности венозной стенки, что влечет за собой расширение венозного русла, снижение давления в венах. Присасывающее действие грудной клетки снижается, уменьшается величина венозного возврата, возникает явление венозного стаза [29, 30].

9. Нарастание емкости сосудистого русла при одновременном снижении с возрастом сердечного выброса (результат закономерного уменьшения энергетического обмена) приводит к увеличению времени общего кругооборота крови - от 45 - 50,5 с у 20 - 39-летних людей до 57,5 - 64 с у 60 - 69-летних; у стариков 70 - 79 лет время кругооборота крови составляет 62 - 68,5 с. Замедление капиллярного кровотока у людей пожилого возраста способствует более полному насыщению крови кислородом в легких и более полной его отдаче в тканях, что в известной мере компенсирует как нарушение диффузионной способности легких, так и на-

рушение с возрастом тканевого кровотока (занятия физическими упражнениями могут надолго продлить оптимальное функциональное состояние ССС).

К характеристике ССС плода. Рис. 1 дает представление об особенностях электрической активности сердца плода и динамике развития показателей электрокардиограммы (ЭКГ) от фетального периода ко взрослому состоянию. Видно, что продолжительность деполяризации предсердий и время проведения возбуждения через атриовентрикулярный узел относительно невелики (интервал PR). Деполяризация желудочков также укорочена, а точнее, в основном возбуждение левого желудочка с межжелудочковой перегородкой с некоторым дополнением возбуждения правого желудочка. На ЭКГ плода сегмент ST, представляющий собой период реполяризации, имеет меньшую продолжительность, чем в другие возрастные периоды. Аналогичная тенденция относится и к продолжительности T-волны, то есть периоду асинхронной реполяризации желудочков. Из приведенного рисунка следует, что все интервалы ЭКГ в процессе возрастного развития удлиняются, но особенно, относящиеся к периоду реполяризации. Амплитуда зубцов ЭКГ плода очень мала (6 - 65 мкВ); чаще всего на ней виден только желудочковый комплекс.

У плода большая часть крови из правого предсердия через овальное отверстие попадает в левое предсердие. Легочные сосуды в связи с отсутствием дыхания в значительной степени закрыты. Из-за создавшегося сопротивления основная часть крови из легочной артерии

через артериальный, или боталлов, проток направляется в аорту. Это возможно по той простой причине, что давление в аорте у плода ниже, чем в легочном стволе.

Адренергические нервы в ССС плода, хотя и обнаруживаются рано, но их плотность очень мала. В результате гуморальные адренергические механизмы скорее, чем нейрональные адренергические механизмы модулируют сердечную активность плода. Во всяком случае так получается во время первой половины беременности.

Основной метод исследования нервной регуляции ССС плода состоит в фармакологической изоляции сердца. Пропранолол, например, снимает стимулирующее влияние на сердце симпатических нервов и катехоламинов. В результате частота сердечбиений (ЧС) начинает замедляться.

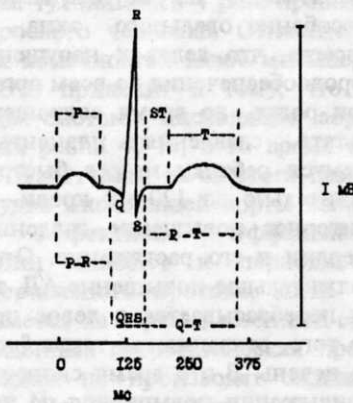
Что касается парасимпатической системы, то функционально она оказывает очень малое влияние на сердце плода вплоть до самой последней стадии его фетального созревания. Это подтверждается опытами с атропинизацией. К моменту рождения степень тормозных влияний блуждающего нерва сравнима с периодом новорожденности и даже более поздними периодами.

Система кровообращения плода мало реактивна и в этом еще одна ее особенность. Низкая реактивность возможно более всего зависит от того, что пупочно-плацентарные сосуды находятся в дилатированном состоянии, их тонус крайне низок. Они-то во многом и обеспечивают гашение сердечно-сосудистых реакций. К этому следует добавить и функцию имеющихся мощных шунтов.

Выраженная гипоксемия, гиперкапния или комбинация обоих факторов обычно вызывает повышение ЧС и АД. При этом происходит увеличение кровотока через пупочные и коронарные сосуды, а также через сонные артерии. Кровоток в бедренной артерии, напротив, уменьшается [3, 31 - 34].

Таким образом, у плода, подобно тому как это происходит и у взрослых, отмечается перераспределение кровообращения при изменении газового состава крови в соответствии с потребностью тканей в кислороде. Здесь уместно заметить, что сердце рано начинает реагировать на стресс, вызванный гипоксией или кровопотерей. В зависимости от их выраженности возникает тахи- или брадикардия; эти изменения обусловлены стимуляцией хеморецепторов, и у человека они появляются после 10-й недели беременности.

В ответ на периодическую гипоксемию, приводящую к общей двигательной реакции, возникает вагусная брадикардия (она появляется перед и сразу после двигательной реакции). Для сердца периодическая брадикардия является фактором, обеспечивающим рост и развитие мышечной массы. Это достигается благодаря



Компонент ЭКГ	ПЛОД	НОВОРОЖД.	ВЗРОСЛЫЙ
P-ВОЛНА	65	40-64	70-120
P-R ИНТЕРВАЛ	60-130	80-120	110-210
QRS КОМПЛЕКС	20-65	40-100	50-100
Q-T ИНТЕРВАЛ	200-276	258	250-450
S-T ИНТЕРВАЛ	189		270
ST СЕГМЕНТ	57-90		0-150
T - ВОЛНА	130		175-225

Рис.1. Динамика изменения продолжительности интервалов электрокардиограммы в онтогенезе человека.

увеличению длительности диастолической паузы. Во время двигательной реакции у плода происходит повышение АД, что обусловлено увеличением ЧС, но не повышением сосудистого тонуса. Артериолы и капилляры полностью или почти полностью раскрыты и общее периферическое сопротивление в этой связи минимально.

В целом же к концу созревания плода в норме устанавливается значительная степень нервного контроля ССС. Системное кровообращение у зрелого плода (как и у новорожденного ребенка) характеризуется нейрогенной гипертензией. Вот почему в конце беременности надо быть осторожным в выборе гипертензивных препаратов. А некоторые блокаторы вегетативной нервной системы (гексаметоний, фентоламин и другие), быстро проникая через плаценту, могут вызвать глубокую гипотензию у плода.

Нами [35] была установлена зависимость развития регуляции сердца плода от сенсорного притока. Для этого через брюшную стенку беременных женщин с помощью специального пояса с наушниками ежедневно по одному часу утром и вечером плоду подавали синтезированные звуки, имитирующие зарегистрированные в полости матки в разные сроки беременности, или фрагменты классической музыки. Активация сенсорных систем плода начиналась с 24 - 26 недели беременности, когда кора больших полушарий мозга в основном приобретает характерное строение и начинается миелинизация афферентных систем. Каждая неделя имела свой паттерн активирующих звуков.

Кардиоинтервалография с последующим компьютерным анализом статистических характеристик регуляции сердечного ритма выявила признаки ускорения созревания механизмов регуляции сердечного ритма плода. Фоновая ЧС к концу внутриутробного периода в экспериментальных группах была достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Характеристика ССС новорожденного. К моменту рождения в системе кровообращения имеется несколько особенностей. Среди них наличие овального окна и артериального протока.

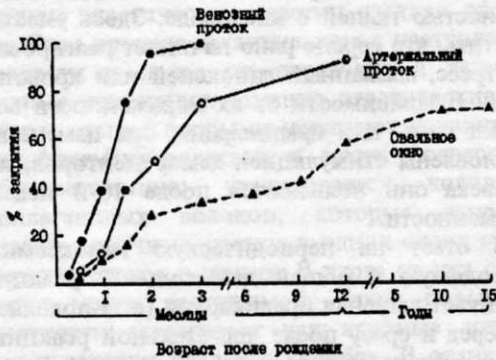


Рис.2. Момент закрытия у ребенка артериального и венозного протоков, а также овального отверстия. Частота встречающихся случаев в процентах.

Изменения в сердечной деятельности, начиная с момента первого вдоха, вызваны снижением сопротивления в сосудах легких, повышением сопротивления в сосудах большого круга кровообращения и улучшением притока к левому предсердию. Теряется необходимость перехода крови из правого предсердия в левое предсердие и из легочного ствола в аорту и создаются предпосылки к закрытию артериального протока и овального отверстия. Функциональная атрезия артериального протока начинается через 10 - 15 минут после рождения, а морфологическая - длится неделями. Закрытию артериального протока способствуют повышение напряжения кислорода в крови, избыточное содержание адреналина и норадреналина, разрастание эндотелия и образование тромбов. Если, например, содержание кислорода в крови снижено (как бывает при гипоксии новорожденного), или во вдыхаемой смеси много азота, - артериальный проток остается открытым. Могут быть и другие причины незакрытия протока. В эксперименте под влиянием высокого перфузионного давления (90 - 130 мм рт. ст.) можно наблюдать расслабление протока и снижение его реактивности на норадреналин, что связывают с нарушением его ультраструктуры. В целом с возрастом происходит весьма существенное упрощение системы кровообращения. Важным компонентом такого упрощения является закрытие в разные сроки после рождения венозного и артериального протоков, а также овального окна (рис. 2). Указанное упрощение следует расценивать как совершенно необходимый компонент морфофункционального совершенствования ССС. К сожалению, как следует из рисунка, механизм закрытия, особенно овального окна, срабатывает не всегда, что ведет к нарушению системы кислородообеспечения во всем организме.

При родах во время сокращения матки в результате сдавления плаценты к рождающемуся ребенку может быстро поступить дополнительно до 120 мл крови. Это вызовет транзитное повышение давления в правом предсердии и его растяжение. Отмечается не-продолжительное повышение АД, так как часть крови перебрасывается в левое предсердие, а, кроме того, открываются такие "депо" как легкие и печень. В это время скорость клубочковой фильтрации повышается. И все же тотчас после рождения внутриаортальное давление у ребенка, по данным Young, составляет 90/60 мм рт. ст., но в течение первых двух часов жизни оно снижается до 70/45 мм рт. ст. Вариации диастолического давления велики - они составляют около 10 мм рт. ст., что является следствием неустойчивости прежде всего сосудистого тонуса. Более исчерпывающую информацию можно получить в работах [31, 36].

Вес сердца у новорожденных составляет 0,9 % веса тела, в то время как у взрослых - 0,5 %, то есть относительный вес сердца ново-

рожденного почти вдвое больше. Миокард на этой стадии развития обладает большей устойчивостью к гипоксии и способен переключаться на анаэробный путь обмена.

Важна и такая особенность. У новорожденного минутный объем кровообращения (МОК), отнесенный к массе тела, существенно выше, чем у взрослых. Масса циркулирующей крови также относительно высока. В основе этих явлений лежит потребность в обеспечении высокого уровня метаболизма.

Сердцу новорожденного приходится работать против характерных изменений периферического сопротивления. В большом круге кровообращения сопротивление увеличивается, а в малом круге падает. Соответственно постепенно меняется толщина стенок желудочков. Становятся толще стенки левого желудочка, хотя на стадии плода толще были стенки правого желудочка.

Уровень периферического сопротивления складывается из двух разнонаправленных сил. Одни направлены на повышение сопротивления (например, сосудистый тонус), другие - на снижение сопротивления (например, вязкость крови). Последнее связано с уменьшением количества эритроцитов, поскольку новорожденный попадает в условия относительной гипероксии. Однако факторы, направленные на снижение сопротивления, уступают возросшему сопротивлению в большом круге кровообращения и АД растет.

На состоянии системы кровообращения новорожденных сказываются выраженные особенности телосложения ребенка. Относительные размеры головы (имеется в виду отношение к размерам туловища) в 4 раза превышают таковые у взрослого человека. Относительная длина нижних конечностей вдвое меньше, чем у взрослых. Это приводит к тому, что доля МОК в сосудах системы нисходящей аорты у новорожденных равна 40 %, в то время как у взрослых - 75 %. Отчасти из-за этого вазоконстрикция сосудов нисходящей аорты выглядит недостаточно эффективно. Эффективность вазоконстрикции снижает и периодическое открытие артериального протока, когда часть крови сбрасывается из аорты в легочный ствол.

У новорожденных ортостатическая проба и проба Вальсальвы не производят ожидаемых изменений АД. Вследствие перераспределения крови между относительно большой головой и маленькими ногами при ортостатической пробе повышается центральное венозное давление, а в итоге пульсовое АД не только не снижается, но может даже немного повыситься [37 - 39].

На рис. 3 представлены трансформации ответной реакции ССС на ортостатическую пробу в результате онтогенетического развития. Видно, что реакции у новорожденного и взрослого человека существенно отличаются: знаки реакций АД, центрального венозного давления, ударного объема сердца (УО) и МОК меняются

на противоположные; у взрослого человека амплитуда ответных реакций ЧС и общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) значительно увеличивается. Обращает на себя внимание и тот факт, что у новорожденного все функции ССС изменяются в одном направлении. Такая реакция не может являться достаточно совершенной в компенсаторно-приспособительном плане. У взрослого человека реакции разнообразны, а главное - они подчинены принципу взаимодействия и их компенсирующая роль очевидна. Так, например, снижение центрального венозного давления, а вслед за ним и величины УО и АД сопровождается компенсирующим увеличением ЧС и ОПС, что служит поддержанию МОК, являющегося основным показателем кровообращения, на удовлетворительном уровне или, по крайней мере, препятствует его значительному снижению.

Оценку регуляции системы кровообращения можно осуществлять и с помощью ее ответа на кровопотерю.

Потеря новорожденным 10-20 мл крови вызывает снижение АД и приводит к тахикардии. Эти изменения не сопровождаются эффектами саморегуляции. Восстановление АД произойдет только после восстановления количества циркулирующей крови (КЦК).

Увеличение КЦК при рождении или при переливании крови младенцу приводит лишь к преходящему повышению венозного давления. Главную роль буфера здесь играют печень и легкие. Предотвращает повышение венозного давления и овальное окно. Итак, повышение КЦК у новорожденного легче переносится, чем его снижение.

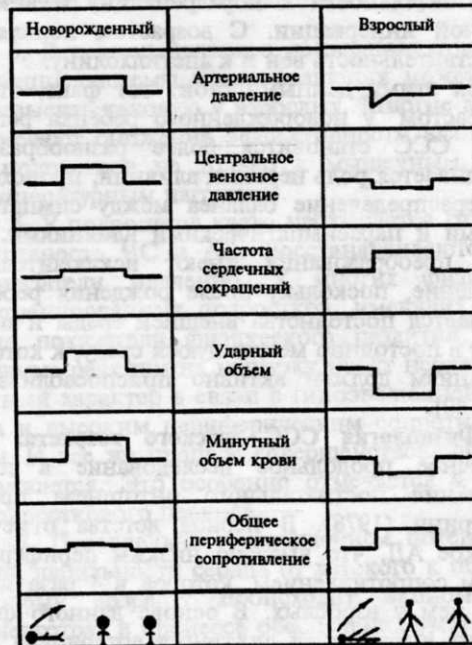


Рис.3 Изменение характера реакции ССС в ответ на ортостатическую пробу в процессе онтогенетического развития.

Рассматривая особенности ССС новорожденного, необходимо отметить и высокий коэффициент капиллярной фильтрации. Он вдвое больше, чем у взрослых. При низком кровотоке, охлаждении тела и у незрелых новорожденных он может быть еще выше. Скорость капиллярной фильтрации зависит также от площади функционирующих капилляров.

Причины высокой капиллярной фильтрации: дилатация артериол, высокое венозное давление, высокий кровоток, относительно большой объем плазмы, а также высокий уровень метаболизма. Детерминантами низкого сопротивления кровотоку являются слабо развитая гладкая мускулатура артериальной стенки и несовершенство нервной регуляции.

Имеют место и морфофункциональные особенности вен. Например, в ранние периоды величина венозного давления достаточно высока. (Слишком велики дыхательные флюктуации - до 10 см вод. ст.). К причинам высокого ВД у новорожденных относятся слабая растяжимость вен, их узкий просвет, большие объемы плазмы и межтканевой жидкости, высокая ЧС и недостаточная растяжимость правого желудочка.

Однако на самом начальном этапе постнатального онтогенеза венозное давление характеризуется снижением. Этому способствует снизившееся сопротивление в малом круге кровообращения, выключение пупочного кровообращения и малая активность желудочно-кишечного тракта.

Венам свойственна спонтанная активность, что является признаком установления функциональных связей созревающих гладкомышечных клеток. Период спонтанной активности совпадает с существенным повышением чувствительности к норадреналину и вазомоторной иннервации. С возрастом появляется чувствительность вен и к ацетилхолину.

За этими данными стоит тот факт, что "с возрастом" у новорожденного ребенка регуляция ССС становится более разнообразной, усиливается роль нервных влияний, происходит перераспределение баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями. Такие преобразования имеют исключительное значение, поскольку после рождения ребенок лишается постоянства внешней среды и попадает в постоянно меняющуюся среду, к которой организм должен активно приспосабливаться [35, 40].

Физиология ССС детского возраста. Интересное продольное исследование в плане изучения постнатального онтогенеза провел Магрини (1978). В период детства отмечено низкое АД, что вызвано низким периферическим сопротивлением, которое в 4 раза меньше, чем у взрослых. В основе данного факта лежит выраженная дилатация артериол в раннем возрасте. Имеющееся у детей низкое сопротивление сосудов кровотоку, слабо выраженные реакции их тонуса на внешние стиму-

лы не способствуют поддержанию гомеостаза. В частности, даже при небольшом охлаждении теплоотдача резко возрастает в связи с тем, что кожные сосуды остаются дилатированными. Быстрое совершенствование сосудодвигательных реакций на внешние стимулы начинается с 6-летнего возраста. Их развитие можно ускорить закалывающими процедурами. Сосудодвигательные реакции из неэкономичных генерализованных в этом возрасте становятся более локальными.

В процессе роста и развития происходит существенный прирост АД. Показано также, что абсолютная величина МОК ощутимо увеличивается, но МОК, отнесенный к массе тела, уменьшается. Последнее объясняется снижением уровня энергетических процессов, физиологическим урежением ЧС и увеличивающейся констрикцией артериол. Однако урежение ЧС развивается на фоне тахикардии.

Тахикардия раннего возраста - не только результат нарушенного баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями, но и результат высокой чувствительности к выраженной периферической вазодилатации. Отмечающееся с возрастом урежение ЧС является помимо всего прочего результатом стимуляции механорецепторов сосудов нарастающим уровнем артериального давления. Действительно, специальными исследованиями доказана высокая корреляция между увеличением среднего АД и снижением ЧС.

Особенностью детского возраста является также большой объем плазмы, отнесенный к единице веса, и высокое венозное давление.

С возрастом в наибольшей степени увеличивается масса тела, а затем - общее периферическое сопротивление. Между увеличением массы тела и подъемом АД были обнаружены статистически значимые корреляции ($r = 0,98$). Для общего периферического сопротивления $r = 0,97$ [41, 42].

Итак, эффект сил, направленных на повышение АД, значительно превосходит эффект показателей, направленных на его снижение. У ребенка в процессе роста также происходит физиологический подъем АД. От режима новорожденности с высоким кровотоком и низким артериальным давлением до режима взрослого человека - с низким кровотоком и высоким АД.

Нами [41 - 46] было показано, что для каждого ребенка присуща своя, индивидуальная норма АД, зависящая от особенностей телосложения, причем в разные возрастные периоды она детерминирована разными признаками.

К другим детерминантам АД помимо возраста относятся: раса, пол, климатогеографические условия, время суток, особенности генотипа и феномен акцелерации, степень ожирения и показатель гематокрита, содержание гемоглобина, половое созревание и

Таблица 1.

Примеры уравнений множественной регрессии для определения должных величин систолического АД (мм рт.ст.) по длине и массе тела у мальчиков в покое и при нагрузке

4 года	ПОКОЙ	$САД=2,19+1,43 \cdot РОСТ - 3,35 \cdot МАССА + 4,12$
	НАГРУЗКА	$САД=350,8-3,2 \cdot РОСТ + 5,7 \cdot МАССА + 12,6$
13 лет	ПОКОЙ	$САД=168,-0,8 \cdot РОСТ + 1,45 \cdot МАССА + 7,43$
	НАГРУЗКА	$САД=136,9-0,22 \cdot РОСТ + 0,93 \cdot МАССА + 14,1$
17 лет	ПОКОЙ	$САД=45,7+0,31 \cdot РОСТ + 0,26 \cdot МАССА + 6,8$
	НАГРУЗКА	$САД=46,7+0,35 \cdot РОСТ + 0,72 \cdot МАССА + 16,1$

Уравнение множественной регрессии для определения должной величины МОК(л) у мальчиков 8-18 лет в зависимости от $\dot{V}O_2$ и возраста

$$МОК = 1,72 + 5,79 \cdot \dot{V}O_2 + 0,321 \cdot ВОЗРАСТ + 1,63$$

(САД - систолическое артериальное давление).

даже образовательный уровень родителей. Однако наиболее значимыми детерминантами АД у детей и подростков являются длина и масса тела. Доля влияния длины тела от 4 к 16 годам постепенно снижается.

На табл. 1 представлены примеры уравнений множественной регрессии, рассчитанные [41, 42, 45 - 48], которые были подробно обсуждены на многих международных форумах. Они позволяют установить разницу между должными и существующими величинами АД и МОК у детей и подростков.

С 7 - 8 лет у детей отмечается предстартовая реакция ССС: еще до начала мышечной работы учащаются сердцебиения и повышается АД. Это свидетельствует о появлении в системе кровообращения условнорефлекторных реакций, которые в процессе дальнейшего онтогенетического развития становятся более выраженными. Вместе с тем организм ребенка даже в условиях систематической физической тренировки не приобретает той экономизации функции ССС, которая характерна для взрослых.

Физиология ССС у подростков. Это третий критический период развития ССС, который в зарубежной литературе часто называют драматическим.

Каковы же особенности физиологии ССС подростков?

1. Масса сердца и размеры камер сердца прирастают быстрее, чем диаметр кровеносных сосудов. Просвет сосудов относительно невелик еще и потому, что в результате скачкообразного увеличения длины тела сосуды вытягиваются. В итоге наблюдается относительный стеноз аорты и легочного ствола.

2. Рост миокарда опережает рост и развитие соединительной ткани. Другими словами, рост клапанов не поспевает за ростом миокарда и образуется транзиторная недостаточность клапанов. Ее усиливает незрелость регуляции сосочковых мышц, что приводит к асинхронности их работы. Перечисленное сказывается и на характере потока крови и, в конечном счете, способствует появлению функциональных шумов.

3. В связи с феноменом акцелерации многие подростки имеют признаки отставания темпов развития сердца от характеристик физического развития. Вместе с тем в период полового созревания происходит наибольший прирост ударного объема крови [15, 27, 40].

4. В пубертатный период ССС приобретает выраженные симпатoadренергические черты регуляции.

Как известно, важную роль в регуляции ССС подростка осуществляет эндокринный фактор. Например, правильной эволюции сердца способствует гонадотропная функция гипофиза и уровень половых гормонов.

Эндокринный фактор сказывается и на величине АД. Так, с повышением уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови отмечается спазм прекапилляров. Вообще говоря, в период полового созревания имеет место резкий скачок периферического сопротивления.

В подростковом периоде усиливаются половые различия ССС, которые начинают достоверно улавливаться уже в 4-летнем возрасте. Миокарду мальчиков-подростков могут быть свойственны большие функциональные возможности, чем у девочек, а величины АД мальчиков могут быть выше, чем у девочек. Однако обычно у девочек в связи с менструальным циклом происходит предменструальный подъем систолического АД и снижение ЧС. Величина АД у девочек выходит на взрослый уровень раньше, чем у мальчиков (примерно через 3,5 года после появления первых менструаций).

В самом конце подросткового периода и у юношей сила сердечных сокращений возрастает, что сопровождается урежением ЧС и преобладанием парасимпатической регуляции сердца.

5. В период полового созревания стартовая реакция системы кровообращения может даже превысить таковую у взрослых. Многие авторы отмечают снижение эффективности адаптации у подростков не только к мышечным, но и температурным нагрузкам.

6. У подростков часто наблюдается гиперреактивность ЧС и АД. Восстанавливаются эти показатели медленно. У многих физически нетренированных подростков, имеющих высокие показатели физического развития, адаптивные реакции на нагрузку носят неблагоприятный характер в связи с гипозволюцией сердца и высоким периферическим сопротивлением. И все же процесс совершенствования продолжается. Это особенно отмечается к концу подросткового периода.

7. Параллельно с увеличением потенциальной лабильности сердца от детского к подростковому возрасту происходит экономизация энерготрат в процессе обеспечения умственной или мышечной работы. Об этом мы судили по значительному снижению реакций АД и ЧС отнесенных к единице веса.

8. У старших подростков жесткие внутри- и межсистемные связи, являющиеся показателем инертности и затрудняющие процесс адаптации, трансформируются в более гибкие. Следовательно, в покое увеличивается число степеней свободы, что облегчает адаптацию ССС к изменяющимся условиям внешней среды. Совершенствование состоит и в том, что морфофункциональные характеристики системы кровообращения происходят в соответствии с антропометрическими данными.

9. В последнее время в нашей лаборатории было показано, что процесс онтогенетического созревания аппарата управления ССС характеризуется существенным увеличением скорости прироста функции в период вработывания и более интенсивным ее торможением в фазу поиска оптимального рабочего уровня [44].

Более качественная регуляция скоростных характеристик тренда функции приводит к снижению у подростков времени переходных процессов и уменьшению площади регулирования функции как в переходных периодах, так и на стадии *steady state*. Таким образом у подростков по сравнению с детьми выявлено лучшее качество регулирования как по возмущению, так и по отклонению. Адаптивные перестройки ССС, связанные с мышечной нагрузкой, совершенствуются у подростков преимущественно за счет прироста ЧС; ударный объем крови меняется при этом мало.

Как уже указывалось, большинство наших исследований базировалось на методологии системного подхода, где в качестве системы была избрана система кислородообеспечения, а подсистемами были кровообращение и внешнее дыхание. При этом учитывалось, что их детерминантами являются пол, возраст, длина и масса тела, а также степень полового созревания. Нами установлено: в процессе индивидуального развития каждый из указанных факторов на каком-то этапе становится значимым и степень его связи с той или иной функцией имеет свой онтогенез. Для возрастных групп детей, подростков и взрослых выявлены свои наборы значимых признаков. Как и следовало ожидать, с возрастом число значимых признаков увеличивается, и потому составление уравнений должных величин функции особенно для взрослого и старого человека связано с учетом большого числа факторов, и в результате достоверность уравнений значительно снижается, их ценность утрачивается.

В исследовании, проведенном нами совместно с Н.Г. Романовой, Н.А. Садовой, Н.Ф. Софиадисом, Е.А. Уваровым и В.В. Безгиной (1986), изучена роль подсистем кислородообеспечения кровообращения и внешнего дыхания в динамике онтогенетического развития, в условиях покоя и при дозированной физической нагрузке.

У мальчиков 16 - 17 лет ССС и внешнее дыхание отличаются наибольшей пластичностью

адаптивных механизмов, позволяющих повышать их кислородную эффективность. Это подтверждается возрастной динамикой индексов кислородной эффективности ССС и внешнего дыхания. Так, например, в покое кислородный эффект одного сердечного цикла ($\dot{V}O_2/ЧС$) от 16 - 17 годам прирастает вдвое, а дыхательного цикла ($\dot{V}O_2/ЧД$) - втрое ($\dot{V}O_2$ - объем потребляемого кислорода, ЧД - частота дыханий). При мышечной же работе умеренной мощности кислородный эффект кровообращения и внешнего дыхания у 16 - 17-летних испытуемых оказался в 3 - 5 раз больше, чем у детей. Эти индексы, судя по всему, могут служить надежным показателем функционального состояния системы кислородообеспечения, степени ее зрелости. Указанные изменения, очевидно, сопряжены с изменением интенсивности кровотока. Отметим, что чистый эффект кислородообеспечения, например, при физической нагрузке складывается из 3-кратного усиления извлечения кислорода из крови и 30-кратного и более увеличения кровотока. В результате этого становится возможным 100-кратное ускорение метаболизма в работающих мышцах.

В связи с тем, что абсолютные величины МОК, минутный объем дыхания (МОД) и $\dot{V}O_2$ в покое и их амплитуда при нагрузке с возрастом нарастают, то отражением экономизации кислородообеспечения организма является возрастная динамика гемодинамического и вентиляционного эквивалентов ($МОК/\dot{V}O_2$ и $МОД/\dot{V}O_2$), отнесенных к мощности выполняемой нагрузки (рис. 4). Видно, что потребление одного литра O_2 на каждый ватт нагрузки у 17-летних испытуемых связано с 9-кратной (!) экономизацией работы внешнего дыхания и 4-кратной экономизацией работы кровообращения.

И еще: в процессе развития детей и подростков в условиях покоя наиболее значимый прирост функций кровообращения и внешнего дыхания отмечался в 13 - 14 лет, а при нагрузке - на год-два раньше.

Полученные результаты имеют важное значение не только с общебиологической точки зрения, но также и для клинической физиологии. Действительно, система кислородообеспечения представляет собой взаимодействие, по крайней мере, трех систем: внешнего дыхания, крови и кровообращения. Причем, кислород-транспортные возможности преимущественно определяются системой кровообращения и, прежде всего, способностью сердца увеличивать МОК. Намечающаяся сердечная недостаточность долгое время может компенсироваться со стороны систем крови и внешнего дыхания [25, 49].

Кровопотеря также приводит к внутри- и межсистемным изменениям, которые способствуют компенсации: тахикардия, вазоконстрикция, в т.ч. венозных сосудов, усиление работы грудного насоса и учащение дыхания,

увеличение секреции эритропоэтинов и стимуляция эритропоэза, сокращение кровяных депо. Компенсаторные механизмы, способствующие нормализации МОК, работают по принципу отрицательной обратной связи.

Достойны упоминания и следующие результаты. У детей, и особенно подростков, при выходе функции на рабочий уровень, вызванной физической нагрузкой, иногда отмечались торпидность переходного периода или гиперреакции, на рабочем уровне имели место срывы регуляции, а период реституции, отражающий совершенство механизмов саморегуляции, в 10 % случаев характеризовался перерегулированием и пролонгированным восстановлением, то есть у части детей, и особенно подростков, обнаруживались признаки низкого качества регуляции. Вместе с тем, интенсивный выход функции на рабочий уровень в 18 лет обеспечивается тесной корреляцией УО и ЧС. Большая амплитуда реакции обусловлена также отсутствием срыва в регуляции.

В работе, проведенной нами совместно с Н.Г. Романовой (1995, 1996), установлена роль пролонгированного дополнительного сенсорного притока (приятные запахи растительного происхождения) на оптимизацию регуляции системного и регионального (мозгового) кровообращения. Эта идея была стимулирована работой [12]. Установлено, что у 30 - 50 % испытуемых группы воздействия через 3 месяца от начала дополнительной активации по 40 минут в день имело место урежение ЧС, что может свидетельствовать о реализации принципа экономичности, то есть благоприятном развитии функции. У 30 - 50 % испытуемых группы воздействия улучшалась переносимость ортостатической пробы: показатели ЧС и АД из неудовлетворительных переходили в категорию удовлетворительных и даже хороших.

Что касается изменений мозгового кровообращения, то они сводились к следующему. В результате воздействия во всех возрастных

группах примерно в половине случаев пульсовое кровенаполнение на реоэнцефалограмме (РЭГ) увеличивалось, тонус артериол при этом несколько снижался, венозный отток от обоих полушарий увеличивался на 20 - 30 %. Кроме того на РЭГ отмечалась стабилизация пульсовых волн. Было также установлено, что сенсорные притоки могут способствовать оптимизации сердечного ритма [35]. (Работа проведена нами в рамках Научно-технической программы Госкомвуза "Автоматизированные системы медико-биологического назначения"; рук.-академик РАМТН Г.А. Кураев).

К характеристике ССС у юношей и взрослого человека. К юношескому возрасту повышается роль мышечного насоса и удлиняются фазы сердечного цикла, особенно диастолы, и тем самым создаются благоприятные условия для заполнения сердца кровью и реализации механизма Старлинга. Наряду с этим относительная величина МОК снижается. Его уменьшение обусловлено урежением ЧС, повышением общего периферического сопротивления артериальных сосудов (из-за разрастания мышечного слоя в артериолах и запаздывания по отношению к интенсивно прирастающим размерам сердца увеличения диаметра артериальных сосудов), уменьшением относительного количества циркулирующей крови. В целом величина прироста МОК не поспевает за приростом массы тела. К этому времени в основном созревает и центральный аппарат регуляции ССС. Обширные сведения по данному вопросу можно найти в работах [40, 50] и др. Учитывая рамки статьи, позволим себе прокомментировать лишь один заново описанный в нашей лаборатории вывод.

Физическая нагрузка, как известно, сопровождается тахикардией, увеличением венозного возврата и сердечного выброса, повышением АД и снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПС). Однако сочетание тахикардии со стойкой прессорной реакцией не согласуется с теорией саморегуляции кровообращения.

Нами вслед за В.А. Цырлиным (1983) установлено: в процессе физической нагрузки барорецепторная чувствительность снижается [51]. С возрастом этот эффект усиливается (рис. 5, 6). Судя по всему, подавление барорецепторов зависит от эмоциональной активации гипоталамуса [52]. Таким образом, при физической нагрузке роль синокаротидного рефлекса в регуляции ЧС с возрастом уменьшается. Для получения указанного факта, как и многих других, приходится считаться с развитием методического обеспечения [41, 46].

Кровообращение в пожилом возрасте и при старении. Пожилой возраст для мужчин, как известно, начинается с 61 года, а для женщин с 56 лет; старческий возраст - с 75 лет. Функции ССС в эти возрастные периоды претерпевают существенные изменения. Они уже отмечались

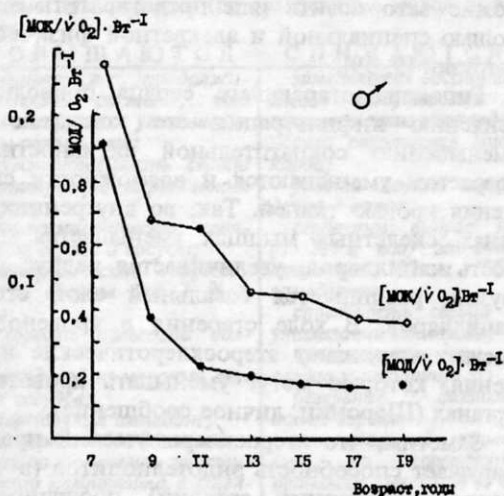


Рис. 4. Экономизация кислородообеспечения, развивающаяся у человека в процессе онтогенеза.

и в более ранний период. Так, после 25 лет максимальное потребление кислорода организмом постоянно уменьшается и к 55 годам оно уже почти на 27 % ниже величин, имеющих у 20-летних. Вместе с тем, физически активные люди сохраняют относительно высокое максимальное потребление кислорода во всех возрастных группах. Отсюда следует, что максимальный уровень потребления кислорода больше отражает уровень физической активности, чем "паспортный" возраст. У мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни, темп снижения максимального потребления кислорода оказывается вдвое быстрее, чем у физически активных мужчин. Указанное снижение аэробных способностей организма при старении находит объяснение в изменениях функций ССС, в частности, в уменьшении с возрастом максимальной ЧС [53 - 57]. Эти отношения могут быть выражены следующим образом: максимальная ЧС = 220 - возраст (годы). Как следствие снижения максимальной ЧС МОК и сердечный индекс (СИ) также уменьшаются с возрастом, особенно с учетом нарастания ОПС (рис. 7).

Обстоятельные данные по вопросу изменения ССС при старении представлены в монографиях [58] и [29]. Указанные авторы показали, в частности, существенное снижение работы сердца как насоса, несмотря на то, что масса сердечной мышцы уменьшается весьма умеренно. Это особенно наглядно проявляется в условиях покоя после 65 лет. Кроме того, с возрастом отмечается прогрессивное увеличение сопротивления артериальных сосудов, в связи с чем после 65 лет артериальное давление достигает уровня приблизительно 160/90 мм рт. ст. вместо 120/75 мм рт. ст., которое было в возрасте 25 лет. Кроме того, у стариков очень выражены ортостатические реакции АД (постуральные реакции), которые отмечаются при резком вставании, особенно из положения откинувшись (или из положения, когда запрокинута голова). Обычно это связывают со старением нервной системы, обеспечивающим рефлекторный контроль.

Физиологические изменения ССС пожилых и старых людей видны в табл. 2. Обращает на себя внимание выраженное уменьшение МОК.

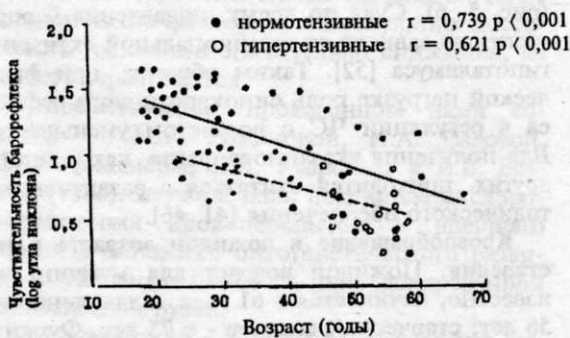


Рис.5. Снижение чувствительности барорецепторов с возрастом, приводящее к ослаблению механизмов саморегуляции кровяного давления.



Рис.6. Повышение реакции АД с возрастом в ответ на стандартную физическую нагрузку. Неадекватный прирост реакции у людей старше 40 лет.

Причем падение МОК в старости - это не только адаптация к сниженному метаболизму, сколько результат морфологических изменений в самом сердце. Снижение МОК в этих условиях часто не следствие снижения энерго- и газообмена, а его причина. Падение МОК в старости есть результат снижения содержания креатинфосфата, аденазинтрифосфорной кислоты (АТФ) и гликогена, нарушения обмена кальция. Разумеется, снижение МОК может зависеть и от урежения ЧС.

С возрастом существенно изменяется капиллярное кровообращение. По мнению ряда исследователей, эти сдвиги играют немаловажную роль в самом механизме старения. Даже говорят: "Возраст человека - это возраст его капилляров". Однако многие негативные возрастные изменения в системе кровообращения можно затормозить или предотвратить с помощью специальной и адекватной физической нагрузки [9, 59].

Гипоксия стареющего сердца приводит к усилению инфильтрации его коллагеном и уменьшению сократительной активности. С возрастом уменьшаются и возможности снабжения кровью тканей. Так, во внутренних органах, скелетных мышцах уменьшается плотность капилляров, увеличивается радиус диффузии, расширяется базальный слой стенок капилляров. В ходе старения в кровеносных сосудах возникают атеросклеротические изменения, которые могут уменьшать кровоток в органах (Шаронин, личное сообщение).

Заметим, что атеросклеротический процесс нарушает способность эндотелиоцитов (в частности, коронарных артерий) продуцировать фактор расслабления простаглицлинов. При нару-

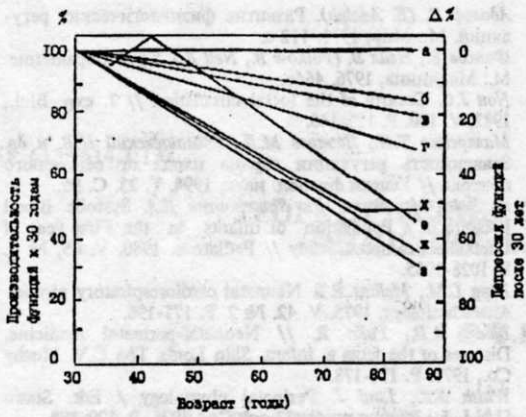


Рис.7. Снижение возрастной функциональной способности различных систем, в т.ч. ССС, у человека: (а) - уровень глюкозы в крови, (б) - скорость проведения нервного импульса и клеточных ферментов; (в) - основной обмен; внутриклеточная жидкость, (г) - сердечный индекс, (д) - ЖЕЛ, (е) - скорость клубочковой фильтрации (инулин), (ж) - МВЛ, (з) - максимальная РВС, МПК.

шении целостности эндотелиального слоя, помимо всего прочего, происходит активация тромбоцитов. Последнее обусловлено уменьшением образования простаглицина, который является также ингибитором агрегации тромбоцитов.

Способствовать тромбообразованию может и уменьшение синтеза фибринолизина (одна из функций эндотелиоцитов). Уменьшение числа эндотелиальных клеток сопровождается также ослаблением иммунных реакций. Дефекты эндотелиального слоя имеют место и в норме (0,04 % всей его поверхности), однако при старении организма эта площадь увеличивается и нарушение функций эндотелиоцитов становится ощутимым. Вместе с тем реакции сосудов с интактным и нарушенным эндотелиальным слоем на брадикинин, ацетилхолин, АТФ и аденозиндифосфат (АДФ) могут иметь противоположный знак [8].

Таблица 2.

Физиологические изменения в сердечно-сосудистой системе при старении (по сравнению с молодым возрастом).

ПОВЫШАЮТСЯ	СНИЖАЮТСЯ
удлиняется продолжительность систолы, что компенсирует уменьшение силы сокращения;	замедляется восстановление возбудимости и сократимости миокарда;
чувствительность сердца к стимуляции каротидного синуса;	сила сокращения миокарда;
парасимпатические влияния на сердце и сосуды;	работа левого желудочка в покое;
периферическое сопротивление сосудов (на 1 % в год);	сердечный выброс на (1 % в год) за счет снижения УО и ЧСС замедления;
скорость пульсовой волны;	способность сердца к утилизации кислорода;
холодовой прессорный ответ сосудов;	чувствительность сердца к атропину;
аортальный импеданс;	резервные возможности сердца;
артериальное давление в связи со снижением эластического компонента в стенке крупных артерий и повышением лабильности вазопрессорного контроля.	максимальный кровоток по коронарным артериям (на 35 % к 60 годам).

С возрастом или в результате болезни количество эластина в стенке кровеносного сосуда уменьшается, а их склерозирование нарастает. Сочетание возрастающей площади повреждения эндотелиального сосудистого слоя и усиления образования склеротических бляшек создаст предпосылки для преобразования ламинарного потока крови в менее совершенный, неэкономичный и ускоряющий разрушение форменных элементов крови - турбулентный поток.

У пожилых людей при равных физических нагрузках АД возрастает несколько больше, чем у молодых (из-за указанного выше снижения чувствительности с возрастом механорецепторов сосудов). В результате таких нарушений саморегуляции АД и повышенной чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к биологически активным веществам у пожилых людей через 20 - 30 с после окончания нагрузочной пробы иногда наблюдается дальнейшее повышение АД.

Есть данные, что АД у взрослых, особенно у пожилых людей, зависит от снижения эластических свойств больших артерий, что приводит к повышению САД и снижению диастолического артериального давления (ДАД), а увеличивающаяся лабильность вазопрессорного контроля предопределяет увеличение как САД, так и ДАД. Развивающееся с возрастом увеличение возбудимости вазоконстрикторного центра продолговатого мозга, вызванное ишемией, атеросклеротическими повреждениями или разрушением специфических нейронных групп в пределах этого центра, может вызвать общий вазопрессорный эффект, выражающийся в повышении и систолического, и диастолического АД.

Как известно, механизмы регуляции кровообращения, и в частности сосудов, можно разделить на долгосрочные и срочные. Долгосрочные механизмы работают в покое (ангиотензин, спинной и продолговатый мозг); срочные механизмы связаны с надбульбарными уровнями и включаются при нагрузке. Иногда надбульбарные уровни срабатывают и в покое, что обусловлено высокой чувствительностью гипоталамуса к изменениям гормонального зеркала, температуры, рН крови, афферентного потока, особенно со стороны патологически трансформированного органа. Указанными изменениями можно объяснить лабильность артериального давления, например, в подростковом возрасте [58, 60].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. М.: Наука, 1978. 400 с.
2. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М., 1984. 510 с.
3. Аршавский И.А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде. М.: Медгиз, 1960. 327 с.

4. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982. 269 с.
5. Хаютин В.М. Сосудодвигательные рефлексы. М.: Наука, 1964. 376 с.
6. Хаютин В.М., Сони́на Р.С., Лукошкова Е.В. Центральная организация вазомоторного контроля. М.: Медицина, 1977. 352 с.
7. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Л.: Медицина, 1979.
8. Ткаченко Б.И., Куприянов В.В., Орлов Р.С., Гуревич М.И., Банин В.В., Мажбич Б.И. Физиология кровеносных сосудов // Успехи физиол. наук. 1989. Т. 4. № 20. С. 3-26.
9. Косицкий Г.И. Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1987. 110 с.
10. Покровский В.М., Осадчий О.Е. и др. Участие мет-энкефалина в организации функциональной направленности вагусного влияния на ритм сердца // ДАН. 1993. Т. 328. № 2. С. 287-296.
11. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Боброва М.А. и др. Развитие представлений о центральной генерации ритма сердца // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. № 4. С. 20.
12. Кураев Г.А. Принципы и механизмы работы мозга // Современные проблемы биологии. Ростов-на-Дону, 1994. С. 4-12.
13. Аршавский И.А. Очерки по возрастной физиологии. М.: Медицина, 1967. 306 с.
14. Timiras P.S. Developmental physiology and aging. N.-Y.: McMillan Publishing Co Inc, 1972. 310 p.
15. Каложная Р.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы детей и подростков. М.: Медицина, 1973. 201 с.
16. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е. (Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E.). Body build and the cardiovascular system reactivity // 28 Intern. Congress of Physiol. Sci. Budapest, 1980. V. 69. P. 562.
17. Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н. Возрастные особенности сердечно-сосудистой системы. Лекция // Кровообращение и окружающая среда: Матер. Всес. школы-семинара. Симферополь, 1983. С. 118-126.
18. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Романова Н.Г., Софиadis Н.Ф., Уваров Е.А. и др. Онтогенетическое развитие регуляторных механизмов // Тр. Всес. съезда кардиологов. М., 1986. С. 103.
19. Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н. Онтогенез внутри- и межсистемного взаимодействия: Лекция на Пленуме физиологов (Юрмала). М.: Наука, 1991.
20. Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н. Общая и возрастная физиология кровообращения. М.: Прометей, 1992. 310 с.
21. Громько Е.П. Влияние запахов на регуляцию кровообращения у детей и подростков // Тр. III Нац. конгр. по валеологии и профилактической медицине. СПб., 1996. С. 39.
22. Маляренко Т.Н., Громько Е.П., Маляренко Ю.Е. Компенсация функций циркуляторно-респираторной системы. Тамбов: Изд-во ТГУ, 1995. 109 с.
23. Маляренко Т.Н., Хватова М.В., Курбатова Э.В., Прилуцкий Н.И. Влияние дополнительного сенсорного притока на регуляцию сердечного ритма у детей // Интегральная регуляция функций: Тр. Симп. РАН. Краснодар, 1996. С. 150.
24. Маляренко Т.Н. Морфофункциональные корреляции как отражение процессов регулирования (на примере взаимосвязей сердечно-сосудистой системы и телосложения) // Физиология человека. 1983. № 5. С. 844-849.
25. Громько Е.П., Маляренко Ю.Е., Романова Н.Г. Внутри- и межсистемные связи в реализации функции кислородообеспечения в развивающемся организме человека // Интегральная регуляция функций: Тр. Симп. РАН. Краснодар, 1996. С. 27.
26. Маляренко Ю.Е., Тхоревский В.И. Руководство по физиологии кровообращения. М.: Прометей, 1989. 110 с.
27. Оскалкова М.К. Кровообращение у детей в норме и патологии. М.: Медицина, 1976. 312 с.
28. Каро К., Педли Т., Шрютер Р., Сид У. (Caro K., Pedley T. et al). Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с.
29. Фролькис Ф.Ф., Безруков В.В., Шевчук В.Г. Кровообращение и старение. Л.: Наука, 1984. 216 с.
30. Мишинева Е.Ю., Королькова О.М. Механизм уменьшения с возрастом относительной величины минутного объема крови // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. № 3. С. 112.
31. Dawes A.S. Foetal and Neonatal physiology. Chicago. 1968. 130 p.
32. Адольф Э. (E. Adolph). Развитие физиологических регуляций. М.: Мир, 1971. 112 с.
33. Фолков Б., Нейл Э. (Folkow B., Neil E.). Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 464 с.
34. Nott J.C. Control of the foetal circulation // J. exp. Biol., 1982, V. 100. P. 129-146.
35. Маляренко Т.Н., Лазарев М.Л., Рымашевский Н.В. и др. Зависимость регуляции сердца плода от сенсорного притока // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. С. 95.
36. de Swiet M., Fayers P., Shinebourne E.A. Systolic Blood Pressure in a Population of infants in the First year of Life: The Brompton Study // Pediatrics. 1980. V. 65, № 5. P. 1028-1035.
37. Pang L.M., Mellins R.B. Neonatal cardiorespiratory physiol. Anaesthesiology. 1975. V. 42. № 2. P. 171-196.
38. Bloom A.D., Polin R. // Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus a. infant. Sain Louis: The C.V. Mosby Co., 1977. P. 171-178.
39. Walsh S.Z., Lind J. Perinatal physiology / Edt. Stawe U.N.I.-L.: Plenum medical book Co., 1978. P. 129-180.
40. Власов Ю.А. Онтогенез кровообращения человека. Новосибирск: Наука, 1985. 265 с.
41. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Шербаков Ю.И. Методы оценки величин артериального давления у мальчиков 7-11 лет // Cor et vasa. Praha, 1979. № 4. С. 272-279.
42. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Шербаков Ю.И., Безгина В.В. Изменение показателей сердечно-сосудистой системы младших школьников после учебной нагрузки // Физиология человека. 1980. Т. 6. № 5. С. 934-935.
43. Маляренко Ю.Е., Курбатова Э.В., Мирущенко И.И. Некоторые аспекты дальнейшего развития метода Короткова // Cor et vasa. 1977. Т. 19. № 4-5. С. 314-318.
44. Malyarenko Yu.E., Malyarenko T.N. (Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н.) The scelation muscles and apparatus of circulation: The intersystem relationships // Abstr. of papers of IV. Intern. symposium on motor control. Varna, 1981. P. 32-33.
45. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Садова Н.А. К методологии оценки величины артериального давления у детей и подростков // Тр. IX Всемирного конгр. кардиологов. М.: Медицина, 1982. Т. 1. С. 412.
46. Маляренко Т.Н., Романова Н.Г. Возрастная динамика артериального давления у детей дошкольного возраста (оценка методом перцентилей) // Педиатрия. 1983. № 2. С. 12-14.
47. Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E. (Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е.) On the way from normative to individual norm of arterial pressure in children and abolescents // Europ. Heart. J. 1984. № 5. S. 1244.
48. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е. К анализу факторов риска гипо- и гипертензии у молодежи // Тр.: Международной конф. по профилактической кардиологии. М.: Медицина, 1985.
49. Smith I.I., Kampin J.P. Circulatory Physiology. The essentials. Williams a. Wilkins, 1990. 345 p.
50. Руководство по кардиологии // Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992. Т. 1-4.
51. Цырлин В.А. Барорецепторная регуляция кровообращения // Кровообращение и окружающая среда. Симферополь, 1983. С. 181-187.
52. Hilton S.M. Ways of viewing the central nervous control of the circulation - old and new // Brain Res. 1975. V. 87. P. 213-219.
53. Deigel S.R. (Ed.) Bohr D.F., Shepherd J.T. et al. Handbook of Physiology - Cardiovascular system. Bethesda, 1980. V. 6.
54. Monncastle V.B. Medical Physiology. The C.V. Mosby Comp. St. Louis-Toron.-Lound. 1980. V. 2. 1999 p.
55. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology (6 ed) W.B.Saunders Comp. Phil.-Lond.-Toron. 1981. 1015 p.
56. Fishman A.R. Cor. Lung a. Blood - integrative System. Circulation, 1984. V. 70. S. III-83.
57. Ganong W.F. Review of Medical Physiology. Lange Medical Publications. Los Altos. California. 1985. 973 p.
58. Goldman R., Rockstein M. The physiology and pathology of human aging. N.-Y.: Academic Press Inc. 1975. 235 p.
59. Оганов Р.Г. Чтобы защитить сердце. М.: Медицина, 1986. 62 с.
60. Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н., Романова Н.Г. Регуляция артериального давления в онтогенезе человека // Тр. IV Физиол. конгр. Болгарии. Благоевград, 1986. С. 51-52.

Поступила в редакцию 27 мая 1996 г.