

УДК 612.53+616.831-005.4

ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА ГЕРАСИМОВА

доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии человека и животных медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
gerasimova@petrsu.ru

СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА БЕРЛОГИНА

аспирант кафедры физиологии человека и животных медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
sharparsv@yandex.ru

МЕХАНИЗМЫ ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ В ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ

В группе пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, выявлена усиленная холод-индуцированная вазоконстрикция, которая возникает преимущественно за счет гуморально-клеточных факторов при недостаточном участии нейрогенных механизмов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, холод-индуцированная вазоконстрикция, локальный холодовой тест, вариабельность ритма сердца, вызванный кожный вегетативный потенциал

Сохранение здоровья в неблагоприятных климатических условиях Европейского Севера, вызывающих значительное напряжение функций организма, представляет собой комплекс медицинских, социальных и экологических проблем. Среди факторов, действующих на организм человека в северных регионах, холод рассматривают как влияние, вызывающее наибольший дискомфорт [10], [15], [30]. Адаптация к холоду, направленная на сохранение и поддержание гомеотермии, сопровождающаяся значительными изменениями нейрогуморальной регуляции и метаболизма, затрагивает практически все системы организма человека. Длительное воздействие низкой температуры окружающей среды приводит к общим нарушениям в организме в виде повышенной гемоконцентрации, склонности к развитию артериального тромбоза и увеличивает риск гипотермии [24], [31]. Считается, что для молодых здоровых людей указанные механизмы редко представляют опасность, однако в более старшей возрастной группе они служат предпосылкой к развитию и прогрессированию ряда заболеваний именно в холодный период года, а также серьезно увеличивают риск смерти от нарушений кровообращения [24], в том числе от инсультов [12], [25], [27].

Высокая частота заболеваний системы кровообращения на Севере во многом обусловлена ее активным участием в адаптационных реакциях организма при длительном действии холодного климата, регуляторное звено которых составляет увеличение адренореактивности тканей [13]. Поэтому функциональное состояние сердечно-сосудистой системы является одним из ключевых звеньев реактивности организма в условиях холодного климата.

Напряжение регуляторных систем организма, связанное с адаптацией к Северу, проявляется склонностью к сосудистым реакциям вазоспастического характера [3], [4], [28], что составляет патогенетическую основу проявлений большого спектра так называемых «холод-ассоциированных симптомов», включая феномен Рейно, или усиленную холод-индуцированную вазоконстрикцию, боли, нарушения чувствительности и изменения цвета открытых частей тела [5], [19], [20], [22], [26].

Начальный ангиоспазм как главное проявление феномена Рейно возникает в результате сложного взаимодействия трех основных факторов: изменения нервной регуляции тонуса сосудов, вазомоторной формы дисфункции эндотелия и свойств гладкомышечных элементов [21]. Значение нервной регуляции проявляется в повышении α_2 -адренореактивности сосудов кожи [18], [21], [23]. Помимо этого, возникновение первичного феномена Рейно связывают с постденервационной гиперчувствительностью гладкомышечных элементов сосудов к циркулирующим адреналину и норадреналину [14].

Ранее нами было выявлено повышение частоты холод-ассоциированных симптомов, в том числе феномена Рейно, и другие признаки высокой чувствительности к холоду у пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [6]. Учитывая данные многочисленных эпидемиологических исследований по увеличению частоты инсультов в северных регионах Российской Федерации [8] и в холодное время года [12], [25], [27], [29], а также сходство некоторых механизмов развития холод-индуцированных сосудистых реакций и нарушений мозгового кровообращения, целью прове-

денного исследования было изучение особенностей холод-индуцированных реакций кистей рук у пациентов, перенесших ОНМК, а также особенностей вегетативной регуляции холод-индуцированной вазоконстрикции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 50 человек (18 мужчин, 32 женщины). Исследуемая группа пациентов, перенесших ОНМК по ишемическому типу, включала 35 человек, прошедших лечение в отделении ОНМК Республиканской больницы им. В. А. Баранова. Диагноз ОНМК верифицирован с помощью компьютерной томографии мозга при поступлении в стационар. Референтную группу составили 15 практически здоровых лиц. Исследованные группы были идентичны по возрасту (средний возраст $55,7 \pm 1,01$ года) и антропометрическим показателям (средний рост $166,03 \pm 1,63$ см, средняя масса тела $75,65 \pm 2,23$ кг, индекс массы тела $27,62 \pm 0,80$).

Разделение на подгруппы ОНМК произведено на основании МКБ-10 по продолжительности сохранения неврологической симптоматики: транзиторная ишемическая атака (ТИА, $n = 10$), завершившийся инсульт с малым неврологическим дефицитом (микроинсульт, МИ, $n = 16$), завершившийся инсульт с грубым неврологическим дефицитом (инсульт, И, $n = 9$). Оценка неврологического статуса, включая уровень сознания, очаговую неврологическую симптоматику в форме двигательного дефицита, чувствительных, речевых, зрительных, атактических нарушений, высших корковых функций, проведена по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS [32] при поступлении в стационар и на 21-е сутки от развития заболевания. Для оценки степени нарушения жизнедеятельности на 28-е сутки от момента развития заболевания использована модифицированная шкала Рэнкина [33]. Характеристики исследованных групп ОНМК приведена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристики неврологического статуса в группе ОНМК

Исследуемая группа ОНМК	NIHSS при поступлении	NIHSS на 21-е сутки	Модифицированная шкала Рэнкина
ТИА, $n = 10$	$1,60 \pm 0,95$	0	0
МИ, $n = 16$	$3,44 \pm 0,73$	$0,50 \pm 0,18$	$0,31 \pm 0,12$
И, $n = 9$	$20,00 \pm 1,61$	$11,11 \pm 0,90$	$4,00 \pm 0$

Функциональные тесты выполнены в лаборатории при температуре воздуха $23,68 \pm 0,92$ °C после 30-минутной экспозиции. Локальный холодный тест проведен путем погружения кисти одной руки в холодную воду с тающим льдом температурой $4,09 \pm 1,33$ °C на 3 мин с после-

дующей термометрией кожи (Тк) в течение 15 мин с интервалом в 3 мин в симметричных точках обеих рук на уровне кисти, середины предплечья и локтя. В группе ОНМК холодная проба проводилась дважды в разное время с охлаждением паретичной конечности и интактной конечности.

Для оценки вегетативной регуляции организма с помощью прибора «ВНС-спектр» («Нейрософт», Иваново) выполнен анализ временных и спектральных характеристик variability ритма сердца (BPC). Оценка параметров BPC выполнена на 5-минутных стационарных отрезках записей ЭКГ в покое и при проведении дыхательной и ортостатической проб, отражающих реактивность автономной нервной системы [2], [9].

Временной анализ BPC включал определение следующих показателей: RRNN, мс (средняя длительность интервалов R-R), R-R min и R-R max, мс (минимальное и максимальное значения R-R интервала), SDNN, мс (стандартное отклонение R-R-интервалов, указывает на суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы), RMSSD, мс (квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных R-R интервалов, отражающий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции), pNN50, % (процент последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс, отражающий влияние парасимпатического звена вегетативной регуляции), CV, % (коэффициент вариации показателя variability ритма сердца). Анализ спектральных характеристик BPC включал оценку TP, мс² (общей спектральной мощности в диапазоне от 0,003 до 0,4 Гц, отражающей суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм), и компонентов спектра в абсолютных (мс²) и относительных (%) величинах в диапазоне очень низких частот (VLF), отображающих влияние надсегментарного уровня регуляции, тест центральных эрготропных и гуморально-метаболических факторов; низких частот (LF), связанных с колебаниями активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, высоких частот (HF), соответствующих уровню активности парасимпатического звена регуляции. Проба с глубоким управляемым дыханием с частотой 6 мин⁻¹ дополнительно включала определение индекса кардиореспираторной синхронизации (KPC), при анализе активной ортостатической пробы дополнительно определяли коэффициент K30/15, который характеризует реактивность парасимпатического отдела [9].

Исследование параметров вызванного кожного вегетативного потенциала (ВКВП) ладоней обеих рук проводилось при однократной зрительной стимуляции (серия из 5–7 стимулов длительностью 20 мс) [2]. Для оценки использовались следующие показатели ВКВП: L – латентный период, A₁ – амплитуда первой фазы, S₁ – длительность первой фазы, A₂ – амплитуда

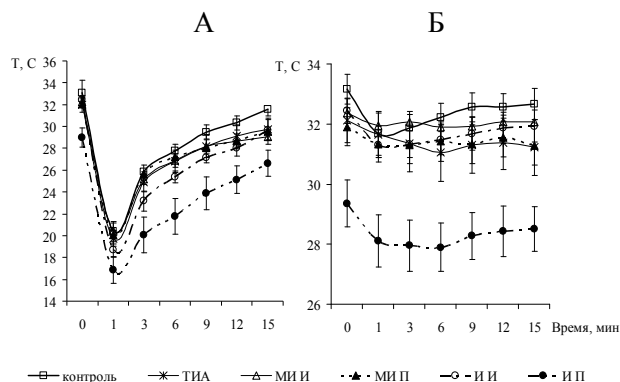
второй фазы, S_{2A} – длительность восходящей фазы, S_{2B} – длительность нисходящей фазы.

Анализ результатов выполнен с использованием методов вариационной статистики [7]. Для сравнения совокупностей использованы непараметрические критерии оценки (критерий знаков, Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни). Влияние факторов оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), непараметрического корреляционного анализа. Достоверными считали результаты при уровне значимости p менее 0,05. Статистическая обработка результатов выполнена программой «Statistica 5.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании температуры кожи рук во время проведения локального холодового теста были получены следующие результаты. В контрольной группе исходные значения T_k на кисти составляли $33,05 \pm 0,53$ °C, на предплечье – $32,65 \pm 0,42$ °C, в области локтя – $32,73 \pm 0,42$ °C. В группе ОНМК выявлены более низкие исходные значения T_k кистей по сравнению с контрольной группой, особенно в паретичной конечности в группе ИИ ($31,00 \pm 0,55$ °C, $p < 0,05$) (см. рисунок).

После проведения локального холодового теста более глубокое снижение T_k наблюдалось в группе И в паретичной конечности во всех исследуемых точках. Изменения выявлены как при охлаждении соответствующей кисти, так и при проведении холодовой пробы на интактной конечности ($p < 0,05$). В период восстановления в контрольной группе изменения T_k происходили в пределах охлаждаемой конечности, что, по нашему мнению, свидетельствует о сохранности сегментарных механизмов управления сосудистым тонусом. В группе ОНМК в период восстановления в целом регистрировались более низкие значения T_k . Существенные отклонения T_k наблюдались в группе И в паретичной руке при проведении холодовой пробы на интактной конечности ($p < 0,05$). К концу исследования низ-



Температура кожи охлаждаемой (А) и контралатеральной (Б) кисти при выполнении локального холодового теста: ТИА – транзиторная ишемическая атака, МИ И, И И – пациенты с микроинсультом и инсультом, интактная конечность, МИ П, И П – пациенты с микроинсультом и инсультом, паретичная конечность. Достоверность отличий от контрольной группы * – $p < 0,05$.

кие значения T_k сохранялись в группе ОНМК в целом ($p < 0,01$), особенно в группах МИ и И в паретичной руке при выполнении холодовой пробы на интактной конечности ($p < 0,05$).

Показатели временных и спектральных характеристик контрольной группы соответствовали возрастной норме [1]. При оценке временных и спектральных характеристик ВРС в покое выявлено, что в различных группах ОНМК наблюдается преобладание гуморально-метаболического фактора, а в нервной регуляции – преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 2, 3). В группе ТИА при оценке кардиоритмограмм выявлена большая вариабельность индивидуальных временных и спектральных характеристик ВРС, которые указывают на проявления дистонии вегетативной нервной системы [16]. В структуре спектра в группе ТИА прослеживается практически равное влияние парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы.

Таблица 2

Показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма в покое
(данные представлены в формате Ме (25%; 75%))

Параметр	Контроль	ТИА	МИп	МИл
ЧСС, /мин	66 (62; 71)	64 (59; 68)	67 (55; 70)	64 (64; 68)
NQRS	325 (305; 352)	295 (261; 319)	277 (246; 345)	318 (312; 332)
RRMIN, мс	800 (748; 840)	795 (683; 828)	865 (783; 983)	835 (790; 855) **#+
RRMAX, мс	995 (935; 1060)	1125 (955; 1190)	955 (912,5; 1173)	995 (940; 1040)
RRNN, мс	910 (849; 967)	944 (878; 1031)	901 (858; 1098)	934 (887; 941)
SDNN, мс	31 (23; 36)	42 (32; 53)*	22 (19; 30)	26 (16; 32) ***##++
RMSSD, мс	19 (14; 22)	30 (21; 39)	12 (10,5; 20)	15 (11; 19)*+
PNN50, %	1,3 (0,1; 3,7)	2,8 (1,1; 8,2)*	0,3 (0,1; 1,7)#	0,3 (0; 2,0)+
CV, %	3,4 (2,4; 3,8)	4,3 (3,4; 5,6)*	2,5 (2,1; 3,0)	2,6 (1,8; 3,7) ***##++++
KPC	5,3 (4,3; 10,9)	9,2 (6,3; 15,5) ***	7,5 (6; 8,8)###	11,8 (9,6; 15,7) ***++

Примечание. МИп – группа пациентов с микроинсультом в правом каротидном бассейне, МИл – группа пациентов с микроинсультом в левом каротидном бассейне; достоверность отличий от контрольной группы: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; от ТИА: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; от МИп: + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$, +++ – $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в покое
(данные представлены в формате Ме (25%; 75%))

Параметр	Контроль	ТИА	МИ
TP	1112 (400; 1595)	1651 (767; 5139)*	865 (341; 260)##
VLF	378 (222; 648)	1099 (291; 1379)**	371 (199; 714)##
LF	180 (120; 430)	348 (229; 1595)*	153,5 (80; 290)#
HF	119 (69; 201)	377 (185; 1965)*	134 (55; 302)
LFNORM	63,9 (47,3; 80,9)	46,5 (41,6; 68,4)	57,5 (43; 62)
HFNORM	36,1 (19,1; 52,7)	53,5 (31,6; 58,4)	42,5 (38; 57)
LF-HF	1,77 (0,87; 4,23)	0,87 (0,71; 2,16)	1,36 (0,77; 1,62)
% VLF	48,4 (32,4; 59,4)	44,2 (27,5; 60,9)	56,2 (45,3; 67,1)
% LF	26,4 (12,9; 45,5)	23,3 (18,5; 34,8)	24,9 (18; 27)
% HF	15,3 (8,23; 31,3)	22,8 (10,1; 40)	18,7 (15; 25)

Примечание. Достоверность отличий от контрольной группы: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; от ТИА: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$.

Для группы МИ характерно снижение вариабельности сердечного ритма по сравнению с контрольной группой и группой ТИА (табл. 2). Выявлены различия временных показателей ВРС между пациентами с ишемическим инсультом в правом и левом каротидных бассейнах: прослеживаются достоверно более низкие показатели вариабельности (SDNN, RMSSD, CV) при локализации ишемического очага в правом каротидном бассейне по сравнению с левым, что согласуется с результатами исследования ВРС у пациентов в остром периоде ишемического инсульта [11], [17]. При спектральном анализе ВРС в группе МИ выявлены более низкие значения спектральной мощности (табл. 3). Эти данные коррелируют с изменениями в резидуальном периоде ишемического инсульта в вертебробазилярном и каротидном бассейнах, описанными в литературе [11], [17]. Помимо этого в группе МИ происходило снижение уровня вегетативных влияний: в структуре спектра определялась значительная доля VLF-компонента, что указывает на большой вклад в регуляцию гуморально-метаболических факторов и недостаток сегментарного звена автономной регуляции [9], [16], [17].

При проведении функциональных тестов с произвольной гипервентиляцией и во время ортостатической пробы в группах ОНМК также наблюдалось недостаточное участие сегментарных

механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма: сниженные показатели кардиореспираторной синхронизации ($p < 0,001$), уменьшение параметра K30/15 ($p < 0,01$). Полученные нами результаты подтверждают дефицит автономной регуляции деятельности сердца и являются прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о неполноценности неспецифических адаптационных систем [16], [17].

При анализе ВКВП в группах ОНМК выявлено увеличение параметров ВКВП, характеризующих активность эрготропных центров (табл. 4). В группе МИ выявлены асимметричные изменения параметров ВКВП. Отмечены более высокие показатели амплитуды первой фазы ВКВП (A_1) на интактной конечности, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и на паретичной конечности ($p < 0,001$). Также наблюдались более высокие значения амплитуды второй фазы ВКВП (A_2) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и паретичной конечностью ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о сохранности вегетативной регуляции на интактной конечности у пациентов с МИ, в то время как в паретичной конечности наблюдаются низкие значения обеих фаз ВКВП, что может расцениваться как автономная дисфункция, возникшая вследствие ишемического инсульта.

Таблица 4

Параметры ВКВП у пациентов с разными формами ОНМК

Группы	Контроль	ТИА	МИ И	МИ П
L,c	1,42±0,05	1,42±0,05	1,33±0,07	1,39±0,06
A ₁ ,мВ	1,13±0,17	1,04±0,11	2,04±0,18***###	1,03±0,15□□□
S ₁ ,с	1,25±0,12	1,00±0,09	1,49±0,09##	1,29±0,11
A ₂ ,мВ	1,61±0,18	2,75±0,41*	3,33±0,52**	2,03±0,37□
S _{2A} ,с	2,40±0,40	1,94±0,16	3,39±0,47#	2,79±0,47*
S _{2B} ,с	2,36±0,19	3,43±0,35**	2,70±0,25#	2,30±0,26##

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака, МИ И – пациенты с микроинсультом, интактная конечность; МИ П – пациенты с микроинсультом, паретичная конечность; достоверность отличий от контрольной группы: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; от ТИА: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; от МИ инт. □ – $p < 0,05$; □□ – $p < 0,01$; □□□ – $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление результатов проведенного нами комплексного исследования позволяет сделать вывод о том, что усиленная холод-индуцированная вазоконстрикция у пациентов, перенесших ОНМК, реализуется с преимущественным участием гуморально-клеточных механизмов при недостатке нейрогенных факторов. Таким образом, выявление данного признака свидетельствует

о перестройке системы вегетативной регуляции организма, предрасполагающей к возникновению нарушений мозгового кровообращения. Полученные экспериментальные данные соответствуют ранее сформулированной гипотезе о значении усиленной холод-индуцированной вазоконстрикции в качестве донозологического признака при дезадаптации к холоду [4], [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С. А. Возрастные особенности изменения показателей variability сердечного ритма у практически здоровых лиц // Вестник аритмологии. 2002. № 26. С. 57–60.
2. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. 752 с.
3. Герасимова Л. И. Влияние длительности проживания на Европейском Севере на частоту холод-ассоциированных симптомов // Вестник РУДН. 2000. № 3. С. 35–38.
4. Герасимова Л. И. Усиленная холод-индуцированная вазоконстрикция (феномен Рейно) как признак аварийного регулирования функций организма при адаптации к холоду // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6. № 1. С. 40–42.
5. Герасимова Л. И. Усиленная холод-индуцированная вазоконстрикция как донозологический признак при адаптации к условиям Севера // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер. «Естественные и технические науки». 2008. № 4 (96). С. 69–71.
6. Герасимова Л. И., Берлогина С. Ю. Холод-индуцированная реактивность у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4. № 2. С. 32–33.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 8. С. 4–10.
9. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002. 288 с.
10. Потапов А. И., Истомина А. В., Шушкова Т. С. и др. Гигиенические проблемы сохранения здоровья населения в экстремальных условиях Севера // Вестник Российской АМН. 2005. № 3. С. 19–23.
11. Самохвалова Е. В., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. Инфаркты мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли // Неврологический журнал. 2009. № 4. С. 10–15.
12. Сахаров В. Ю., Пенина Г. О. Региональный регистр инсульта в Республике Коми – предварительная оценка // Bulletin of the International Scientific Surgical Association. 2008. Vol. 3. № 2–3. С. 48–50.
13. Степанова Г. К. Физическая работоспособность и ее связь с морфофункциональными характеристиками у различных этносов Якутии // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 3. С. 124–130.
14. Табеева Р. Т. Неврологические аспекты феномена Рейно // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 8. С. 433–442.
15. Хаснулин В. И., Собакин А. К., Хаснулин П. В., Бойко Е. Р. Подходы к районированию территорий России по условиям дискомфорта окружающей среды для жизнедеятельности населения // Бюллетень СО РАМН. 2005. Т. 117. № 3. С. 106–111.
16. Хаспекова Н. Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца // Вестник аритмологии. 2003. № 32. С. 15–23.
17. Уточкина И. М., Шамуров Ю. С., Миронов В. А. Прогностическое значение автономной дисрегуляции сердца при церебральных инсультах // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 5. С. 188–192.
18. Bailey S. R., Mitra S., Flavahan S., Flavahan N. A., Bailey S. R. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2005. Vol. 289. № 1. P. H243–50.
19. Block J. A., Sequeira W. Raynaud's phenomenon // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 2042–2049.
20. Campbell D. A., Kay S. P. What is cold intolerance? // J. Hand. Surg. (Br). 1998. Vol. 23. № 1. P. 3–5.
21. Cooke J. P., Marshall J. M. Mechanism of Raynaud's disease // Vascular Medicine. 2005. Vol. 10. P. 293–307.
22. Hassi J., Raatikka V. P., Huurre M. Health-check questionnaire for subjects exposed to cold // Int. J. Circumpolar Health. 2003. Vol. 62. № 4. P. 436–443.
23. Kanagy N. L. Alpha(2)-adrenergic receptor signaling in hypertension // Clin. Sci. 2005. Vol. 109. № 5. P. 431–437.
24. Keatinge W. R. Winter mortality and its causes // Int. J. Circumpolar Health. 2002. Vol. 61. P. 292–299.
25. Makinen T. M., Hassi J. Health Problems in Cold Work // Industrial Health. 2009. Vol. 47. P. 207–220.
26. Maricq H. R., Carpentier P. H., Weinrich M. C. et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: A 5 region comparison // J. Rheumatol. 1997. Vol. 24. P. 879–889.
27. Matsumoto M., Ishikawa S., Kajii E. Cumulative Effects of Weather on Stroke Incidence: A Multi-Community Cohort Study in Japan // J. epidemiology. 2010. № 1. P. 1–7.
28. Maximov A. L., Koscheyev V. S. Thermal profile of the hands as an indicator of the human adaptation to extreme environments // VIII World congress International society for adaptive medicine. 2006. P. 25–26.
29. McArthur K., Dawson J., Walters M. What is it with the weather and stroke? // Expert Rev. Neurother. 2010. Vol. 10. № 3. P. 243–249.
30. McGeehin M. A., Mirabelli M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States // Environ Health Perspect. 2001. 109 (Suppl. 2). P. 185–189.
31. Näyhä S. Cold and the risk of cardiovascular diseases // Int. J. Circumpolar Health. 2002. 61. P. 373–380.
32. Spilker J., Kongable G., Barch C. et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group // J. Neurosci Nurs. 1997. Vol. 29. № 6. P. 384–392.
33. Van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // Stroke. 1988. Vol. 19. P. 604–607.