

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.9>**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР**

Обзор

Иванова Е.Г.^{1,*}¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (neon1080[at]mail.ru)

Аннотация

В данном обзоре рассмотрены известные механизмы развития холод-индуцированных патологий сердечно-сосудистой системы и вклад индивидуальных особенностей организма и условий жизнедеятельности в адаптивные ответы на воздействие экстремальных температур. Понимание особенностей компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы в условиях холодного стресса с поправкой на пол, возраст, длительность и качество проживания в абиотических условиях, может послужить важным аспектом разработки персонализированных стратегий защиты организма от неблагоприятного воздействия окружающей среды. Адресный подход к реализации превентивных мер по укреплению сердечно-сосудистой системы и минимизации дезадаптивных эффектов холодного стресса способствует обеспечению безопасности здоровья населения северных регионов.

Ключевые слова: холод-индуцированные заболевания, холодный стресс, холодная гипертония, холодная вазоконстрикция, персонализированная медицина, сердечно-сосудистая патология.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DURING EXPOSURE TO LOW TEMPERATURES

Review article

Ivanova Y.G.^{1,*}¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Corresponding author (neon1080[at]mail.ru)

Abstract

This review examines the known mechanisms of development of cold-induced pathologies of the cardiovascular system and the contribution of individual characteristics of the organism and living conditions to adaptive responses to exposure to extreme temperatures. Understanding of the features of compensatory-adaptive mechanisms of cardiovascular system adaptation in conditions of cold stress with adjustment for gender, age, duration and quality of residence in abiotic conditions can serve as an important aspect of the development of personalized strategies to protect the organism from adverse environmental effects. A targeted approach to the implementation of preventive measures to strengthen the cardiovascular system and minimize the maladaptive effects of cold stress will contribute to the health security of the population of the northern regions.

Keywords: cold-induced diseases, cold stress, cold hypertension, cold vasoconstriction, personalized medicine, cardiovascular pathology.

Введение

Температура окружающей среды оказывает всеобъемлющее влияние на физиологию человека, от уровня кратковременных локальных процессов до широкомасштабных структурно-функциональных изменений [1]. Холодовой стресс является причиной развития холодной крапивницы, феномена Рейно, артериальной гипертонии [2], [3], [4]. Холодовая реактивность повышается у людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения, холод-индуцированная вазоконстрикция усугубляет напряжение адаптивных систем у данной клинической группы [5].

Сердечно-сосудистая система, будучи ключевым органом кровообращения, имеет возможность корректировать свою работу и структуру для обеспечения оптимального функционирования при изменениях окружающей среды, в том числе при воздействии низких температур [6]. Сердечно-сосудистая система демонстрирует широкий спектр физиологических реакций на острое и хроническое изменение температуры [7]. С климатическими условиями связывают избыточную заболеваемость и смертность в зимний период, и существенную долю вносят сердечно-сосудистые заболевания [8]. Даже в странах с «мягкими зимами», смертность в зимний период выше, чем летом. К примеру, в Португалии отмечено зимнее нарастание смертности на 28%, в Испании и Ирландии на 21% [9]. Баланова и др., выявили избыточный уровень смертности в Москве в зимний период. Средний индекс избыточной зимней смертности в Москве, согласно анализу авторов, за 8 лет составил 5,1%, что было сопоставимо с данными по Архангельской области (5,3%). Так же, как при анализе индекса избыточной зимней смертности в трех регионах РФ (Саратовской, Ивановской и Архангельской областях), этот показатель был равен 13,9% [10].

Сегодня имеется несколько теорий механизмов развития холод-индуцированных патологий: теория местного нарушения кровообращения в тканях; нервно-рефлекторная теория; и нейрогуморальная теория. Воздействие низких температур на ранних этапах компенсируется возможностями местной терморегуляции [11]. Истощение местных адаптивных резервов сопровождается замедлением биохимических и биологических процессов в охлажденном участке, с последующим снижением функционирования систем, обеспечивающих тканевое дыхание, обмен веществ,

нервную регуляцию. Пусковым моментом в развитии обширных патогенных процессов является спазм сосудов, наступающий в результате активации симпато-адреналовой системы, в направлении от сосудов кожи к магистральным сосудам [11], [12]. Последующее угнетение противосвертывающей системы крови и нарушение тканевого дыхания за счет обратимого ингибирования окислительно-восстановительных процессов, уменьшение скорости кровотока в тканях приводит к торможению метаболических процессов и гипоксии тканей [11].

Необходимо отметить, что ткани при гипотермии способны сохранять жизнеспособность в течение длительного времени, и нельзя точно установить температурную границу гибели клеток. Основные патологические изменения в тканях развиваются при их внешнем согревании в раннем реактивном периоде [11], [12], [13]. Повышение потребности в кислороде, активация обменных процессов в поверхностных тканях, при отсутствии адекватного кровообращения приводит к тяжелой гипоксии. Кроме того, холодовая вазоконстрикция при согревании сменяется паретическим расширением, стазом и резким ухудшением кровотока как в микроциркуляторном русле, так и в магистральных сосудах, что вызывается агрегацией форменных элементов и тромбозом [11], [13].

Таким образом, длительные периоды тканевой гипотермии чередуются с периодами кратковременного и неполного отогревания, после которого не происходит восстановления нормального функционирования тканей. Так, последующее охлаждение наслаивается на уже существующие нарушения. Вторичная гипотермия усугубляет уже имеющиеся нарушения кровообращения, путем ухудшения венозного оттока, повышения проницаемости сосудистой стенки и выпотевания жидкой части крови. Повышение проницаемости сосудов обуславливается действием вазоактивных веществ, прежде всего гистамина и серотонина, высвобождающихся при разрушении клеток. Развивается набухание стенок и сужение просвета капилляров, развивается тромбообразование и повреждаются эндотелий. Таким образом, воздействие холода сопровождается расстройствами микроциркуляции, изменением реологических свойств крови и нарушением трофики тканей [11], [12], [13].

Согласно ряду работ, компенсаторно-приспособительные ответы системы кровообращения в условиях холодового стресса реализуются в несколько стадий, ограниченных по продолжительности [14]. Для первого года климатической адаптации характерно увеличение функционирования (напряжения) сердечно-сосудистой системы, преимущественно в ночное время суток. Данные приспособительные климатические реакции объединяются в фазу мобилизации или дестабилизации. Далее, на протяжении четырех лет реализуется стадия стабилизации, с установлением хронического напряжения кардиогемодинамических функций. Последующие 5-7 лет, в переходную фазу, наблюдается относительное снижение сердечно-сосудистой функции, с замедлением кровотока, некоторым изменением гемодинамических показателей (снижение минутного и объема кровотока, увеличение периферического сопротивления сосудов и системного артериального давления), урежением частоты сердечных сокращений. Спустя 10 лет и более, в ответ на продолжающиеся климатические нагрузки развивается устойчивое истощение адаптивных возможностей кардиогемодинамики (фаза истощения), с клинической манифестацией симптоматики холод-индуцированных заболеваний сердечно-сосудистой системы [15].

Цель данного обзора – рассмотреть известные механизмы развития холод-индуцированных патологий, вклад гендерных, возрастных, генетических особенностей организма в адаптивные ответы на воздействие экстремальных температур, с последующим определением агентов, на которые должны быть нацелены стратегии, направленные на минимизацию риска сердечно-сосудистых заболеваний и побочных эффектов холодового стресса.

Основные результаты

2.1. Актуальные механизмы развития холодовой гипертензии

Сдвиги гомеостатических систем органов кровообращения, сопровождающих длительное пребывание в абиотических условиях (более 10 лет) выражаются в развитии гипертензивных и ишемических явлений, структурных изменений сердца и сосудов [2]. Первичной адаптивной реакцией организма на воздействие холода является повышение артериального давления [6]. Значительное увеличение среднего систолического артериального давления/диастолического артериального давления примерно на 10/4 мм рт. ст. наблюдается в зимнее время у популяций, проживающих в более щадящих климатических зонах относительно абиотических условий [16]. Следует отметить, что повышение артериального давления служит важным сердечно-сосудистым ответом на воздействие холода, обеспечивающим усиление функции кровообращения для увеличения несократительного термогенеза и скорости обмена веществ с целью поддержания температуры тела [17]. Воздействие холодового стресса на организм, с последующим снижением средней температуры кожи и внутренней температуры, сопровождается активацией регуляторных механизмов для поддержания необходимого кровотока, в частности, рефлекторным увеличением активности эфферентных симпатических нервов кожи [18]. Следующее за этим адаптивное сужение периферических кровеносных сосудов и снижение кожного кровотока в некоторой степени минимизируют потерю тепла [17]. При этом повышение артериального давления, вызванное более длительным воздействием холода, может быть необратимым после возвращения к термонеutralной температуре [7]. Кроме того, распространенность кардиоваскулярной патологии напрямую коррелирует с продолжительностью пребывания в абиотических условиях [19], [20]. К примеру, van Bergen и др. установили зависимость между количеством часов периодического воздействия холода в день и уровнем систолическим артериальным давлением [21].

Недавние исследования демонстрируют, что в механизме холод-индуцированной гипертонии преимущественно участвуют симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, оксид азота и эндотелин-1 [22]. При этом превалирующая роль той или иной системы в реализации холод-индуцированной артериальной гипертензии еще устанавливается [23]. Активация симпато-адреналовой системы при воздействии холода играет ключевую роль в акклимации организма [24]. Реакция симпато-адреналовой системы в некоторой степени зависит от длительности акклиматизации к низким температурам, однако первичной является повышенная экскреция катехоламинов, индуцирующая кратковременные явления кожной вазоконстрикции, с последующим повышением уровня базального потребления кислорода [13], [25]. Установлено, что данные сосудистые сократительные реакции

реализуются за счет α_2 рецепторов [26], [27]. Помимо этого, вазоконстрикция опосредуется неадренергическими симпатическими паттернами, к примеру, при холодовой гипертензии наблюдается усиленная рефлекторная кожная вазоконстрикция, вызванная адренергической чувствительностью сосудов, так и большим вкладом таких неадренергических симпатических котрансмиттеров, как нейропептид Y и АТФ [28]. Следующие за этим явления артериальной гипертензии, как правило, носят транзиторный характер [29]. Изменения нейрососудистой функции при холодовом стрессе в первую очередь выражаются суррогатными показателями симпатической активности – колебаниями частоты сердечных сокращений, вариабельностью показателей артериального давления [30].

В патогенез холод-индуцированной гипертензии активно вовлекаются ренин-ангиотензин-альдостероновая система и эндотелиальный оксид азота [31]. Экспериментальное снижение ренина, блокада рецепторов ангиотензина I, ангиотензин I-превращающего фермента устраняют вызванное холодом повышение артериального давления, что свидетельствует о решающей роли ренина в патогенезе холод-индуцированной гипертензии [22]. Кроме того, ключевым патогенным фактором служит повышение уровня эндотелина-1 в мелких сосудах, сердце и почках [22], [32]. Эндотелин-1 является наиболее мощным сосудосуживающим средством за счет связывания с рецепторами, расположенными на гладкомышечных клетках [33]. Эндотелиальная дисфункция индуцирует снижение продукции вазодилататора – оксида азота (NO), что дополнительно стимулирует вазоконстрикцию [34]. Самостоятельное снижение продукции оксида азота при холодовом стрессе, при нормальном уровне основных вазоконстрикторов – ангиотензина II и эндотелина-1, в некоторой степени также провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции и способствует стойкому повышению артериального давления [35].

Таким образом, в контексте терморегуляции и поддержания внутренней температуры выражен симпатически-опосредованный контроль сосудистой сети кожи, который не только сохраняется, но и усиливается при гипертензии [27]. Кроме того, индуцируемая холодом дисфункция эндотелия с активацией сосудистых вазоконстрикторов и снижением продукции вазодилататора оксида азота вызывает стойкое повышение артериального давления и служит предиктором последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий [13].

Помимо влияния эндотелиальных факторов и роли адренергических и неадренергических симпатических комедиаторов в опосредовании вазоконстрикторного ответа на холодовой стресс при гипертензии, в патогенезе холодовой гипертензии рассматривается дисфункция кишечного барьера [2]. Согласно экспериментальным данным Zhang и др., воздействие холода вызывает сосудистую дисфункцию из-за снижения экспрессии белка фосфорилированной эндотелиальной синтазы оксида азота в аорте, повышает уровень кишечных воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α и выработку интерлейкина-6 в аорте, что приводит к воспалению сосудов. Кроме того, воздействие холода также увеличивает проницаемость кишечника, ингибируют экспрессию белков плотных соединений в проксимальном отделе толстой кишки и приводит к дисфункции кишечного барьера. Исследователями продемонстрировано успешное обращение вспять вызванного холодом воспаления сосудов, путем фармакологического ингибирования воспалительных цитокинов кишечника [20]. Кроме того, воздействие холода уменьшает разнообразие микробиоты кишечника, увеличивает численность потенциально – и условно-патогенных бактерий (например, родов *Quinella*, *Rothia* и *Senegalimassilia*), снижает содержание масляной кислоты, что может быть связано с повышением артериального давления. Причем, перекрестная трансплантация фекальных бактерий меняла состав микробиоты кишечника и отрегулировала уровень артериального давления [2].

2.2. Структурные и функциональные изменения сердца в ответ на непрерывное и периодическое охлаждение

Несмотря на способность миокарда к гибернации (очаговая обратимая дисфункция миокарда, путем снижения внутриклеточного энергетического метаболизма, и угнетения сократительного состояния кардиомиоцита, повышающая устойчивость миокарда к ишемии при воздействии холода) [22], холодовой стресс вызывает патологическое ремоделирование сердца, характеризующееся изменением структурных и функциональных параметров [36], [15]. В экспериментальных условиях, выявлено, что левый желудочек подвергается перегрузке давлением в ответ на воздействие холода [37], а острое воздействие холода (20 минут при температуре 15°C) повышало системное артериальное давление, одновременно увеличивая нагрузку на стенку левого желудочка [38]. Кроме того, другие исследования, проведенные в тех же условиях (20 минут при 15°C), показали увеличение сердечной преднагрузки у пожилых людей [21]. При кратковременном воздействии холода (~7 °C в течение 2 часов) у здоровых людей регистрируются нарушения проводимой способности сердца, что может повысить предрасположенность к аритмиям и фибрилляции [16].

Экстремальный температурный режим внешней среды способствует развитию неблагоприятного ремоделирования сердца, с последующим изменением функциональных свойств сердца (сердечного выброса, ударного объема и фракции выброса) [15], [11]. Кроме того, у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца воздействие холода ухудшает работоспособность миокарда, что характеризуется задержкой расслабления и снижением сократимости. В основе сердечных изменений на воздействие холодового стресса, лежит симпатическая гиперактивность с последующим высоким и устойчивым уровнем артериального давления, изменениями в метаболизме и процессах аутофагии, усилением окислительного стресса и апоптоза [23]. Хроническая перегрузка давлением, дополняется пагубным воздействием активированных свободных радикалов и активацией сенсорных ионных каналов [38]. Локализованный в левом желудочке неселективный катионный белковый канал TRPV1, активируется под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов, физического и химического характера, в том числе при воздействии высоких и низких температур [39]. Повышенная экспрессия канала, характерная для гипертрофированного сердца, дополнительно способствует увеличению сердечных аутофагосом (двухмембранные системы внутриклеточной деградации цитоплазматического содержимого) [40]. Открытие ионного канала TRPV1 также запускает процесс биогенеза митохондрий с целью их восстановления. Поврежденные митохондрии, являются основным местом производства свободных радикалов в условиях окислительного фосфорилирования, а также основной мишенью

окислительного повреждения при стрессе вызванной перегрузкой давлением [41]. Выработка активных форм кислорода, с последующим развитием окислительного стресса, повреждением митохондрий, активацией сенсорного белка температуры TRPV1, запуском процесса аутофагии в сердечной мышце, в комплексе с хронической перегрузкой давлением, провоцируют гипертрофию сердца, повышают риск развития инфаркта миокарда, приводят к обострению сердечной недостаточности и увеличивают тяжесть холодовой гипертонии [42].

2.3. Особенности адаптивных реакций системы кровообращения на воздействие низких температур у различных групп населения

Степень преобладания тех или иных компенсаторно-регуляторных реакций организма в ответ на воздействие низких температур отличается в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, генетических особенностей и других факторов. К примеру, холодное воздействие усугубляет ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, значительно нарушает функцию и перфузию миокарда в более короткие сроки у людей с хроническими заболеваниями других органов и систем, чем у здоровых людей [43]. Кроме того, диапазон чувствительности симпатического рефлекторного контроля кожной вазоконстрикции опосредованный адренергическими, так и неадренергическими нейромедиаторами имеет значительные возрастные градации [44]. Рефлекторная вазоконстрикция кожных кровеносных сосудов в ответ на охлаждение, призванная эффективно минимизировать конвективные потери тепла в окружающую среду достаточно хорошо выражена у молодых людей; однако способность снижать кожный кровоток в ответ на охлаждение с возрастом снижается [45]. Помимо этого, с возрастом ухудшаются адаптивные функции, опосредованные нейропептидом Y. По сравнению людьми молодого возраста, пептидергическая иннервация в сосудистом русле стремительно снижается после 60 лет [46]. Предполагается, что старение может поставить под угрозу выработку и/или активность котрансмиттеров, по причине возрастного снижения скорости синтеза котрансмиттеров внутри нейрона, тем самым ухудшая пептидергическую иннервацию сосудистой стенки. Дополнительно, снижается количество рецепторов котрансмиттера и нижестоящих внутриклеточных регуляторов [46]. Таким образом, снижение качества периферической вазоконстрикции в ответ на охлаждение, представляет риск для здоровья пожилых людей, делая их более восприимчивыми к быстрому истощению адаптивных резервов [29], что подтверждается высокой смертностью людей старше 65 лет с гипертонической болезнью именно в зимний период [47].

Жизнедеятельность детей и подростков в суровых климатических условиях Крайнего Севера, также имеет отпечатки непрерывного воздействия низких температур, в виде отличительного конституционального типа [2], [48]. У детей северных регионов наблюдается усиление мезоморфных черт в телосложении, преобладает мышечный тип, отсутствуют крайние формы изменчивости, повышен весоростовой индекс [49]. Сердечно-сосудистая система данной возрастной группы реагирует на экстремальные условия внешней среды напряженным характером адапционного ответа, с ранних лет демонстрируя перестройку функциональной деятельности сердца, посредством увеличения сердечного выброса. Кроме того, приблизительно с семилетнего возраста, значительно возрастает интенсивность периферического кровотока, которое влечет за собой расширение просвета капилляров [1]. К 14–16 годам, при хроническом воздействии низких температур регистрируются высокие показатели диастолического давления, на фоне повышенного тонуса прекапилляров и периферических сосудов, формируется гиперкинетический тип кровообращения, повышение активности симпатической и парасимпатической вегетативной регуляции сердца [50].

Несмотря на полученные ранее данные об отсутствии половых различий в рефлекторных сосудистых реакциях между мужчинами и женщинами молодого возраста, согласно скрининговым исследованиям, мужчины уступают женщинам в функциональных резервах, а значит подвержены более высокому уровню напряжения адаптивных систем в неблагоприятных климатогеографических условиях [14], [17]. Профессиональная деятельность мужчин в северных регионах, сопряженная с высокими физическими нагрузками, нарастание социально-бытовых проблем при смене привычного образа жизни, также обеспечивает срыв адаптивных механизмов у мужского населения в более короткие сроки [14].

Кроме того, установлен различный стереотип адаптации к условиям Крайнего Севера пришлого населения и коренных жителей. Психоэмоциональные дезадаптивные процессы более активно протекают среди северных аборигенов, тогда как пришлое население менее чувствительно к прогрессирующим изменениям природно-климатических условий [5]. Несмотря на более выраженную психоэмоциональную уязвимость коренного населения, адаптационное напряжение физиологических систем, в том числе, сердца и сосудов, в большей степени выражено у пришлого населения, что объясняется большей устойчивостью функциональных механизмов организма коренных жителей к изменчивым условиям окружающей среды [4], [6].

Таким образом, низкая температура является независимым фактором риска, способствующим высокой заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в холодных регионах или зимой, с дополнительной поправкой на возраст, пол, и другие факторы [51].

Заключение

Несмотря на профилактические меры, направленные на устранение традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данная группа патологий, по-прежнему занимает лидирующие позиции в списке причин смертности во всем мире. Внимание мирового сообщества переключается на нетрадиционные факторы риска в природной и социальной среде, которые в совокупности вносят существенный вклад в бремя болезней. Эти сложные факторы взаимодействуют между собой непредсказуемым образом, часто усиливая пагубные последствия, связанные с одним или совокупностью этих факторов, следствием чего является срыв адаптивных механизмов с развитием сердечно-сосудистых патологий. В новой парадигме, учитывающей всю совокупность пагубных влияний на сердечно-сосудистую функцию, уделяется особое внимание неблагоприятному влиянию длительного воздействия низких температур. Понимание роли индивидуальных особенностей организма, наследственной составляющей, позволит разработать потенциальные персонализированные стратегии защиты сердечно-сосудистой системы при

долговременной адаптации к воздействию низких температур. Персонализированный подход к профилактике холоду-индуцированных патологий, с учетом гендерных, возрастных особенностей, а также в зависимости от предполагаемой длительности пребывания в новых климатических условиях пришлого населения, является неотъемлемой частью борьбы со снижением смертности по причине гемодинамических нарушений в абиотических климатогеографических условиях. Расширение превентивных мер в отношении сердечно-сосудистой патологии в экстремально низких условиях, посредством дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, разработка новых подходов, стимулирующих плавную акклиматизацию сердечной функции в условиях изменения температуры, позволит в значительной мере снизить смертность среди жителей и трудовых мигрантов северных регионов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климатогеографическими характеристиками / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, А. В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9. — № 6. — С. 627–632.
2. Гребенчиков О. А. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор развития критического состояния / О. А. Гребенчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев // Вестник СурГУ. Медицина. — 2021. — № 3(49).
3. Гридин Л. А. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера / Л. А. Гридин, М. В. Дворников // Здоровье населения и среда обитания. — 2014. — № 4(253). — С. 4–6.
4. Ионова Т. И. Популяционное исследование качества жизни населения Чукотского автономного округа / Т. И. Ионова, В. Н. Киринов, А. С. Шейдорова [и др.] // Экология человека. — 2019. — № 8. — С. 41–49.
5. Медведков А. А. Адаптация к климатическим изменениям: глобальный эколого-экономический тренд и его значение для России / А. А. Медведков // Вестник Московского университета. Серия: Естественные науки. — 2018. — № 4. — С. 11–19. — DOI: 10.18384/2310-7189-2018-4-11-19
6. Медико-биологические проблемы в Арктике : сборник тезисов I Всероссийской научно-практической конференции (Апатиты, 15–17.04.2019). — Апатиты : ФИЦ КНЦ РАН, 2019. — 75 с.
7. Лозовская С. А. Территориальные особенности адаптации населения Восточной Арктики России / С. А. Лозовская, А. Б. Косолапов, Е. В. Изергина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2021. — № 12. — С. 94–99.
8. Литовченко О. Г. Особенности адаптации организма человека в климатогеографических условиях Севера России / О. Г. Литовченко // Северный регион: наука, образование, культура. — 2011. — № 2(24). — С. 7–15.
9. Токарев С. А. Популяционная оценка факторов, формирующих здоровье детей Крайнего Севера / С. А. Токарев, А. А. Буганов // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 5. — № 1. — С. 15–17.
10. Burkart K. G. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study / K. G. Burkart, M. Brauer, A. Y. Aravkin [et al.] // Lancet. — P. 685–697.
11. Choi Y. Adipose Lipolysis Regulates Cardiac Glucose Uptake and Function in Mice under Cold Stress / Y. Choi, H. Sin, Z. Tang [et al.] // International journal of molecular sciences. — 2021. — № 22(24). — P. 13361. — DOI: 10.3390/ijms222413361
12. Dinunno F. A. Aging and forearm postjunctional α -adrenergic vasoconstriction in healthy men / F. A. Dinunno, N. M. Dietz, M. J. Joyner // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 1349–1354.
13. Li N. Maternal exposure to cold spells during pregnancy is associated with higher blood pressure and hypertension in offspring later in life / N. Li, L. Cai, M. Heizhati [et al.] // Journal of clinical hypertension. — № 22(10). — P. 1884–1891.
14. Pettersson H. Occupational exposure to noise and cold environment and the risk of death due to myocardial infarction and stroke / H. Pettersson, D. Olsson, B. Järnholm // International archives of occupational and environmental health. — № 93(5). — P. 571–575.
15. Putra M. A. Transport viable heart tissue at physiological temperature yielded higher human cardiomyocytes compared to the conventional temperature / M. A. Putra, N. Sandora, R. W. Suwanti // Cell and tissue banking. — 2022. — № 23(4). — P. 717–727. — DOI: 10.1007/s10561-021-09978-w
16. Raiko J. R. H. Changes in electrocardiogram parameters during acute nonshivering cold exposure and associations with brown adipose tissue activity, plasma catecholamine levels, and brachial blood pressure in healthy adults / J. R. H. Raiko, T. Saari, J. Orava [et al.] // Physiological reports. — № 9(3). — P. 14718. — DOI: 10.14814/phy2.14718
17. Stephens D. P. Sympathetic nonnoradrenergic cutaneous vasoconstriction in women is associated with reproductive hormone status / D. P. Stephens, L. A. T. Bennett, K. Aoki [et al.] // Am J Physiol. — 2002. — № 282. — P. 264–272.
18. Tang L. L. Aldosterone-stimulated endothelial epithelial sodium channel (EnNaC) plays a role in cold exposure-induced hypertension in rats / L. L. Tang, X. Yang, S. Q. Yu [et al.] // Frontiers in pharmacology. — № 13. — P. 970812.

19. Bergen P. The effect of intermittent exposure to cold on the development of hypertension in the rat / P. van Bergen, M. J. Fregly, F. Rossi [et al.] // *Am J Hypertens.* — № 5. — P. 548–555.
20. Wang B. Cold exposure, gut microbiota, and hypertension: A mechanistic study / B. Wang, J. Liu, R. Lei [et al.] // *The Science of the total environment.* — № 833. — P. 155199. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155199
21. Wilson A. J. Myocardial mesostructure and mesofunction. *American journal of physiology* / A. J. Wilson, G. B. Sands, I. J. LeGrice [et al.] // *Heart and circulatory physiology.* — № 323(2). — P. 257–275.
22. Zhang S. Atorvastatin Attenuates Cold-Induced Hypertension by Preventing Gut Barrier Injury / S. Zhang, Y. Zhang, M. Z. Ahsan [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology.* — № 74(2). — P. 143–151.
23. Zeng Y. Autophagy and pressure overload-induced cardiac hypertrophy / Y. Zeng, Ren Wei-Qiong, Wen Ai-Zhen [et al.] // *Journal of Asian Natural Products Research.* — № 24. — P. 12. — DOI: 10.1080/10286020.2021.2024810
24. Das U. N. Potential Role of TRPM8 in Cold-Induced Hypertension and Its Clinical Implications / U. N. Das // *Discovery medicine.* — 2023. — № 35(177). — P. 451–457. — DOI: 10.24976/Discover.Med.202335177.46
25. Маслов Л. Н. Роль симпатoadреналовой системы в адаптации к холоду / Л. Н. Маслов, Л. Н. Вычужанова // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* — 2015. — Т. 101. — № 2. — С. 145–162.
26. Ikäheimo T. M. Cardiovascular diseases, cold exposure and exercise / N. M. Ikäheimo // *Temperature.* — 2018. — № 5(2). — P. 123–146. — DOI: 10.1080/23328940.2017.1414014
27. Bryar B. A. Changes in vascular responsiveness following chronic exposure to cold in the rat / B. A. Bryar, M. J. Fregly, F. P. Field // *J Appl Physiol.* — 1983. — № 55. — P. 823–829.
28. Jesus R. L. C. Targeting temperature-sensitive transient receptor potential channels in hypertension: far beyond the perception of hot and cold / R. L. C. Jesus, F. A. Araujo, Q. L. Alves [et al.] // *Journal of hypertension.* — 2023. — № 41(9). — P. 1351–1370. — DOI: 10.1097/HJH.0000000000003487
29. Greaney J. L. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension / J. L. Greaney, W. Larry Kenney, A. M. Lacy // *J Physiol.* — 2017. — № 5. — P. 1687–1698. — DOI: 10.1113/JP273487
30. Kim J. Y. The relationship between cold exposure and hypertension / J. Y. Kim, K. Y. Jung, Y. S. Hong [et al.] // *Journal of occupational health.* — 2003. — № 45(5). — P. 300–306. — DOI: 10.1539/joh.45.300
31. Hintsala H. E. Hypertension does not alter the increase in cardiac baroreflex sensitivity caused by moderate cold exposure / H. E. Hintsala, A. M. Kiviniemi, M. P. Tulppo [et al.] // *Front Physiol.* — 2016. — № 7. — P. 204.
32. Goel H. Temperature, cardiovascular mortality, and the role of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone axis in seasonal adversity: a narrative review / H. Goel, K. Shah, A. Kumar [et al.] // *Journal of human hypertension.* — 2022. — № 36(12). — P. 1035–1047. — DOI: 10.1038/s41371-022-00707-8
33. Wang X. RNAi silencing of brain klotho potentiates cold-induced elevation of blood pressure via the endothelin pathway / X. Wang, Z. Sun // *Physiological genomics.* — 2010. — № 41(2). — P. 120–126. — DOI: 10.1152/physiolgenomics.00192.2009
34. Chen P. G. AAV Delivery of Endothelin-1 shRNA Attenuates Cold-Induced Hypertension / P. G. Chen, Z. Sun // *Human gene therapy.* — 2017. — № 28(2). — P. 190–199. — DOI: 10.1089/hum.2016.047
35. Chan H. TRPM8 and RAAS-mediated hypertension is critical for cold-induced immunosuppression in mice / H. Chan, H. S. Huang, F. S. Sun [et al.] // *Oncotarget.* — 2018. — № 9(16). — P. 12781–12795. — DOI: 10.18632/oncotarget.24356
36. Kong X. Unraveling the Mystery of Cold Stress-Induced Myocardial Injury / X. Kong, H. Liu, X. He [et al.] // *Frontiers in physiology.* — 2020. — № 11. — P. 580811. — DOI: 10.3389/fphys.2020.580811
37. Portes A. M. A systematic review of the effects of cold exposure on pathological cardiac remodeling in mice / A. M. Portes // *Journal of Thermal Biology.* — 2023. — № 114. — P. 103598. — DOI: 10.1016/j.jtherbio.2023.103598
38. Ruperez C. Autophagy is Involved in Cardiac Remodeling in Response to Environmental Temperature Change / C. Puperez, A. Blasco-Roset, D. Kular [et al.] // *Frontiers in physiology.* — 2022. — № 13. — P. 864427. — DOI: 10.3389/fphys.2022.864427
39. Songhe Lu. Cold stress accentuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: Role of TRPV1/AMPK-mediated autophagy / Lu Songhe, Xu Dezhong // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* — 2013. — № 442. — P. 8–15. — DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.128.
40. Tu Y. Mild hypothermia alleviates diabetes aggravated cerebral ischemic injury via activating autophagy and inhibiting pyroptosis / Y. Ty, G. Cen, F. Song // *Brain Research Bulletin.* — 2019. — № 150. — P. 1–12. — DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.003.
41. Yin Zh. Beclin1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury / Zh. Tin, Ding Gangbing, Chen Xu [et al.] // *Metabolism* — 2022. — № 113. — P. 154397. — DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154397.
42. Shmakov D. N. Combined Effects of Hypokinesia and Ambient Temperature on Heart Remodeling in Normotensive and Hypertensive Rats / D. N. Shmakov, V. P. Nizhny, N. A. Kibler // *Bulletin of experimental biology and medicine.* — 2013. — № 167(6). — P. 720–722. — DOI: 10.1007/s10517-019-04607-9
43. Sánchez-Gloria José L. Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6 / L. Sánchez-Gloria José, Roxana Carbó, Mabel Buelna-Chontal [et al.] // *Life Sciences.* — 2021. — № 287. — P. 120091. — DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120091
44. Sheth T. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age / T. Sheth, Cyril Nair, James Muller [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 1999. — № 33, 7. — P. 1916–1919. — DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00137-0

45. Stanhewicz A. E. Oral sopropterin augments reflex vasoconstriction in aged human skin through noradrenergic mechanisms / A. E. Stanhewicz, L. M. Alexander, W. L. Kenney // *J Appl Physiol.* — 1985. — № 115. — P. 1025–1031.
46. Thompson C. S. Altered neurotransmitter control of reflex vasoconstriction in aged human skin / C. S. Thompson, W. L. Kenney // *The Journal of physiology.* — 2004. — № 558(2). — P. 697–704. — DOI: 10.1113/jphysiol.2004.065714
47. Woodhouse P. R. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population / P. R. Woodhouse, K. T. Khae, M. Plummer // *Journal of hypertension.* — 1993. — № 11(11). — P. 1267–1274.
48. Жвавый Н. Ф. Влияние различных климатогеографических условий на формирование соматотипа населения Тюменской области / Н. Ф. Жвавый, С. А. Орлов, Д. Г. Сосин // *Тюменский медицинский журнал.* — 2001. — № 2. — С. 51–52.
49. Койносов П. Г. Адаптивный экотип как условие сохранения здоровья человека в неблагоприятной среде / П. Г. Койносов, А. П. Койносов, Н. В. Толстикова // *Материалы международного научного симпозиума «Югра-гео».* — Ханты-Мансийск : Полиграфист, 2004. — С. 77–80.
50. Волокитина Т. В. Вариабельность сердечного ритма у детей младшего школьного возраста / Т. В. Волокитина, А. В. Грибанов. — Архангельск : Изд-во Поморского ун-та, 2004. — 194 с.
51. Sun Z. Cardiovascular responses to cold exposure / Z. Sun // *Frontiers in bioscience (Elite edition).* — 2010. — № 2(2). — P. 495–503. — DOI: 10.2741/e108

Список литературы на английском языке / References in English

1. Boytsov S. A. Osobennosti sezonnoj smertnosti naseleniya ot boleznej sistemy krovoobrashcheniya v zimnij period v regionah Rossijskoj Federacii s razlichnymi klimatogeograficheskimi harakteristikami [Features seasonal mortality of the population from diseases of the circulatory system in winter in regions of the Russian Federation with different climatic and geographical characteristics] / S. A. Boytsov, M. M. Luk'yanov, A. V. Koncevaya [et al.] // *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology].* — 2013. — Vol. 9. — № 6. — P. 627–632. [in Russian]
2. Grebenchikov O. A. Endotelial'naya disfunkciya kak patogeneticheskij faktor razvitiya kriticheskogo sostoyaniya [Endothelial dysfunction as a pathogenetic factor in the development of critical condition] / O. A. Grebenchikov, V. T. Dolgih, M. D. Prokof'ev // *Vestnik SurGU. Medicina [Bulletin of SurSU. Medicine].* — 2021. — № 3(49). [in Russian]
3. Gridin L. A. Osobennosti adaptacionnyh reakcij cheloveka v usloviyah Krajnego Severa [Features of human adaptive reactions in the conditions of the Far North] / L. A. Gridin, M. V. Dvornikov // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya [Population health and habitat].* — 2014. — № 4(253). — P. 4–6. [in Russian]
4. Ionova T. I. Populyacionnoe issledovanie kachestva zhizni naseleniya CHukotskogo avtonomnogo okruga [Population study of the quality of life of the population of the Chukotka Autonomous Okrug] / T. I. Ionova, V. N. Kirin, A. S. SHEjdorova [et al.] // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology].* — 2019. — № 8. — P. 41–49. [in Russian]
5. Medvedkov A. A. Adaptaciya k klimaticheskim izmeneniyam: global'nyj ekologo-ekonomicheskij trend i ego znachenie dlya Rossii [Adaptation to climate change: global environmental and economic trend and its significance for Russia] / A. A. Medvedkov // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki [Bulletin of Moscow University. Series: Natural Sciences].* — 2018. — № 4. — P. 11–19. — DOI: 10.18384/2310-7189-2018-4-11-19 [in Russian]
6. Mediko-biologicheskie problemy v Arktike [Medical and biological problems in the Arctic] : collection of abstracts of the 1st All-Russian Scientific and Practical Conference (Apatity, 15–17.04.2019)]. — Apatity : Federal Research Center KSC RAS, 2019. — 75 p. [in Russian]
7. Lozovskaya S. A. Territorial'nye osobennosti adaptacii naseleniya Vostochnoj Arktiki Rossii [Territorial features of adaptation of the population of the Eastern Arctic of Russia] / S. A. Lozovskaya, A. B. Kosolapov, E. V. Izergina // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [International Journal of Applied and Basic Research].* — 2021. — № 12. — P. 94–99. [in Russian]
8. Litovchenko O. G. Osobennosti adaptacii organizma cheloveka v klimatogeograficheskikh usloviyah Severa Rossii [Features of adaptation of the human body in the climatic and geographical conditions of the Russian North] / O. G. Litovchenko // *Severnyj region: nauka, obrazovanie, kul'tura [Northern region: science, education, culture].* — 2011. — № 2(24). — P. 7–15. [in Russian]
9. Tokarev S. A. Populyacionnaya ocenka faktorov, formiruyushchih zdorov'e detej Krajnego Severa [Population assessment of factors shaping the health of children of the Far North] / S. A. Tokarev, A. A. Baganov // *Voprosy sovremennoj pediatrii [Issues of modern pediatrics].* — 2007. — Vol. 5. — № 1. — P. 15–17. [in Russian]
10. Burkart K. G. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study / K. G. Burkart, M. Brauer, A. Y. Aravkin [et al.] // *Lancet.* — P. 685–697.
11. Choi Y. Adipose Lipolysis Regulates Cardiac Glucose Uptake and Function in Mice under Cold Stress / Y. Choi, H. Sin, Z. Tang [et al.] // *International journal of molecular sciences.* — 2021. — № 22(24). — P. 13361. — DOI: 10.3390/ijms222413361
12. Dinunno F. A. Aging and forearm postjunctional α -adrenergic vasoconstriction in healthy men / F. A. Dinunno, N. M. Dietz, M. J. Joyner // *Circulation.* — 2002. — № 106. — P. 1349–1354.
13. Li N. Maternal exposure to cold spells during pregnancy is associated with higher blood pressure and hypertension in offspring later in life / N. Li, L. Cai, M. Heizhati [et al.] // *Journal of clinical hypertension.* — № 22(10). — P. 1884–1891.
14. Pettersson H. Occupational exposure to noise and cold environment and the risk of death due to myocardial infarction and stroke / H. Pettersson, D. Olsson, B. Järholm // *International archives of occupational and environmental health.* — № 93(5). — P. 571–575.

15. Putra M. A. Transport viable heart tissue at physiological temperature yielded higher human cardiomyocytes compared to the conventional temperature / M. A. Putra, N. Sandora, R. W. Suwarti // *Cell and tissue banking*. — 2022. — № 23(4). — P. 717–727. — DOI: 10.1007/s10561-021-09978-w
16. Raiko J. R. H. Changes in electrocardiogram parameters during acute nonshivering cold exposure and associations with brown adipose tissue activity, plasma catecholamine levels, and brachial blood pressure in healthy adults / J. R. H. Raiko, T. Saari, J. Orava [et al.] // *Physiological reports*. — № 9(3). — P. 14718. — DOI: 10.14814/phy2.14718
17. Stephens D. P. Sympathetic nonnoradrenergic cutaneous vasoconstriction in women is associated with reproductive hormone status / D. P. Stephens, L. A. T. Bennett, K. Aoki [et al.] // *Am J Physiol*. — 2002. — № 282. — P. 264–272.
18. Tang L. L. Aldosterone-stimulated endothelial epithelial sodium channel (EnNaC) plays a role in cold exposure-induced hypertension in rats / L. L. Tang, X. Yang, S. Q. Yu [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. — № 13. — P. 970812.
19. Bergen P. The effect of intermittent exposure to cold on the development of hypertension in the rat / P. van Bergen, M. J. Fregly, F. Rossi [et al.] // *Am J Hypertens*. — № 5. — P. 548–555.
20. Wang B. Cold exposure, gut microbiota, and hypertension: A mechanistic study / B. Wang, J. Liu, R. Lei [et al.] // *The Science of the total environment*. — № 833. — P. 155199. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155199
21. Wilson A. J. Myocardial mesostructure and mesofunction. *American journal of physiology* / A. J. Wilson, G. B. Sands, I. J. LeGrice [et al.] // *Heart and circulatory physiology*. — № 323(2). — P. 257–275.
22. Zhang S. Atorvastatin Attenuates Cold-Induced Hypertension by Preventing Gut Barrier Injury / S. Zhang, Y. Zhang, M. Z. Ahsan [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. — № 74(2). — P. 143–151.
23. Zeng Y. Autophagy and pressure overload-induced cardiac hypertrophy / Y. Zeng, Ren Wei-Qiong, Wen Ai-Zhen [et al.] // *Journal of Asian Natural Products Research*. — № 24. — P. 12. — DOI: 10.1080/10286020.2021.2024810
24. Das U. N. Potential Role of TRPM8 in Cold-Induced Hypertension and Its Clinical Implications / U. N. Das // *Discovery medicine*. — 2023. — № 35(177). — P. 451–457. — DOI: 10.24976/Discover.Med.202335177.46
25. Maslov L. N. Rol' simpatoadrenalovoj sistemy v adaptacii k holodu [The role of the sympathoadrenal system in adaptation to cold] / L. N. Maslov, L. N. Vychuzhanova // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova* [Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov]. — 2015. — Vol. 101. — № 2. — P. 145–162. [in Russian]
26. Ikäheimo T. M. Cardiovascular diseases, cold exposure and exercise / N. M. Ikäheimo // *Temperature*. — 2018. — № 5(2). — P. 123–146. — DOI: 10.1080/23328940.2017.1414014
27. Bryar B. A. Changes in vascular responsiveness following chronic exposure to cold in the rat / B. A. Bryar, M. J. Fregly, F. P. Field // *J Appl Physiol*. — 1983. — № 55. — P. 823–829.
28. Jesus R. L. C. Targeting temperature-sensitive transient receptor potential channels in hypertension: far beyond the perception of hot and cold / R. L. C. Jesus, F. A. Araujo, Q. L. Alves [et al.] // *Journal of hypertension*. — 2023. — № 41(9). — P. 1351–1370. — DOI: 10.1097/HJH.0000000000003487
29. Greaney J. L. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension / J. L. Greaney, W. Larry Kenney, A. M. Lacy // *J Physiol*. — 2017. — № 5. — P. 1687–1698. — DOI: 10.1113/JP273487
30. Kim J. Y. The relationship between cold exposure and hypertension / J. Y. Kim, K. Y. Jung, Y. S. Hong [et al.] // *Journal of occupational health*. — 2003. — № 45(5). — P. 300–306. — DOI: 10.1539/joh.45.300
31. Hintsala H. E. Hypertension does not alter the increase in cardiac baroreflex sensitivity caused by moderate cold exposure / H. E. Hintsala, A. M. Kiviniemi, M. P. Tulppo [et al.] // *Front Physiol*. — 2016. — № 7. — P. 204.
32. Goel H. Temperature, cardiovascular mortality, and the role of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone axis in seasonal adversity: a narrative review / H. Goel, K. Shah, A. Kumar [et al.] // *Journal of human hypertension*. — 2022. — № 36(12). — P. 1035–1047. — DOI: 10.1038/s41371-022-00707-8
33. Wang X. RNAi silencing of brain klotho potentiates cold-induced elevation of blood pressure via the endothelin pathway / X. Wang, Z. Sun // *Physiological genomics*. — 2010. — № 41(2). — P. 120–126. — DOI: 10.1152/physiolgenomics.00192.2009
34. Chen P. G. AAV Delivery of Endothelin-1 shRNA Attenuates Cold-Induced Hypertension / P. G. Chen, Z. Sun // *Human gene therapy*. — 2017. — № 28(2). — P. 190–199. — DOI: 10.1089/hum.2016.047
35. Chan H. TRPM8 and RAAS-mediated hypertension is critical for cold-induced immunosuppression in mice / H. Chan, H. S. Huang, F. S. Sun [et al.] // *Oncotarget*. — 2018. — № 9(16). — P. 12781–12795. — DOI: 10.18632/oncotarget.24356
36. Kong X. Unraveling the Mystery of Cold Stress-Induced Myocardial Injury / X. Kong, H. Liu, X. He [et al.] // *Frontiers in physiology*. — 2020. — № 11. — P. 580811. — DOI: 10.3389/fphys.2020.580811
37. Portes A. M. A systematic review of the effects of cold exposure on pathological cardiac remodeling in mice / A. M. Portes // *Journal of Thermal Biology*. — 2023. — № 114. — P. 103598. — DOI: 10.1016/j.jtherbio.2023.103598
38. Ruperez C. Autophagy is Involved in Cardiac Remodeling in Response to Environmental Temperature Change / C. Ruperez, A. Blasco-Roset, D. Kular [et al.] // *Frontiers in physiology*. — 2022. — № 13. — P. 864427. — DOI: 10.3389/fphys.2022.864427
39. Songhe Lu. Cold stress accentuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: Role of TRPV1/AMPK-mediated autophagy / Lu Songhe, Xu Dezhong // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2013. — № 442. — P. 8–15. — DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.128.
40. Tu Y. Mild hypothermia alleviates diabetes aggravated cerebral ischemic injury via activating autophagy and inhibiting pyroptosis / Y. Ty, G. Cen, F. Song // *Brain Research Bulletin*. — 2019. — № 150. — P. 1–12. — DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.003.

41. Yin Zh. Beclin1 haploinsufficiency rescues low ambient temperature-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through inhibition of ferroptosis and mitochondrial injury / Zh. Tin, Ding Gangbing, Chen Xu [et al.] // *Metabolism* — 2022. — № 113. — P. 154397. — DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154397.
42. Shmakov D. N. Combined Effects of Hypokinesia and Ambient Temperature on Heart Remodeling in Normotensive and Hypertensive Rats / D. N. Shmakov, V. P. Nizhny, N. A. Kibler // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2013. — № 167(6). — P. 720–722. — DOI: 10.1007/s10517-019-04607-9
43. Sánchez-Gloria José L. Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6 / L. Sánchez-Gloria José, Roxana Carbó, Mabel Buelna-Chontal [et al.] // *Life Sciences*. — 2021. — № 287. — P. 120091. — DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120091
44. Sheth T. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age / T. Sheth, Cyril Nair, James Muller [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1999. — № 33, 7. — P. 1916–1919. — DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00137-0
45. Stanhewicz A. E. Oral sapropterin augments reflex vasoconstriction in aged human skin through noradrenergic mechanisms / A. E. Stanhewicz, L. M. Alexander, W. L. Kenney // *J Appl Physiol*. — 1985. — № 115. — P. 1025–1031.
46. Thompson C. S. Altered neurotransmitter control of reflex vasoconstriction in aged human skin / C. S. Thompson, W. L. Kenney // *The Journal of physiology*. — 2004. — № 558(2). — P. 697–704. — DOI: 10.1113/jphysiol.2004.065714
47. Woodhouse P. R. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population / P. R. Woodhouse, K. T. Khae, M. Plummer // *Journal of hypertension*. — 1993. — № 11(11). — P. 1267–1274.
48. Zhvavyi N. F. Vliyaniye razlichnykh klimatogeograficheskikh usloviy na formirovaniye somatotipa naseleniya Tyumenskoj oblasti [The influence of various climatic and geographical conditions on the formation of the somatotype of the population of the Tyumen region] / N. F. Zhvavyi, S. A. Orlov, D. G. Sosin // *Tyumenskij medicinskij zhurnal [Tyumen Medical Journal]*. — 2001. — № 2. — P. 51–52. [in Russian]
49. Koinosov P. G. Adaptivnyy ekotip kak usloviye sohraneniya zdorov'ya cheloveka v neblagopriyatnoj srede [Adaptive ecotype as a condition for maintaining human health in an unfavorable environment] / P. G. Kojnosov, A. P. Kojnosov, N. V. Tolstikova // *Materialy mezhdunarodnogo nauchnogo simpoziuma «YUgra-gemo» [Materials of the international scientific symposium “Ugra-gemo”]*. — Khanty-Mansiysk : Polygraphist, 2004. — P. 77–80. [in Russian]
50. Volokitina T. V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u detej mladshego shkol'nogo vozrasta [Heart rate variability in children of primary school age] / T. V. Volokitina. — Arkhangelsk : Pomeranian University Publishing House, 2004. — 194 p. [in Russian]
51. Sun Z. Cardiovascular responses to cold exposure / Z. Sun // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. — 2010. — № 2(2). — P. 495–503. — DOI: 10.2741/e108