

*На правах рукописи*

**ШВАРЦ**  
**Владимир Александрович**

**ДИНАМИКА КОМПОНЕНТОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ  
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОСЛЕ  
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

**14.01.05 – кардиология**

**Автореферат**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**

**Москва – 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

Бокерия Ольга Леонидовна - член - корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Киселев Антон Робертович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

Явелов Игорь Семенович - д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России

Дупляков Дмитрий Викторович - д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ФГБУ «Самарского ГМУ» Минздрава России

Сергиенко Игорь Владимирович - д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2019 года

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Газизова Д.Ш.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в России занимают первое место в ранжировании причин смерти [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2016; Социально-экономические градиенты..., 2015]. В настоящее время многочисленные исследования, как в направлении фармакологического лечения болезней системы кровообращения, так и в направлении хирургических и инвазивных вмешательств, значительно улучшили показатели средней продолжительности жизни населения в мире [Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., 2016]. Для дальнейшего качественного улучшения помощи больным ССЗ необходимо углублять знания и понимание фундаментальных механизмов работы системы кровообращения. Важным в решении этой проблемы является комплекс поисковых, фундаментальных исследований, направленных на максимально детальное описание процессов (вегетативных, метаболических, гормональных и т.д.) происходящих в сердечно-сосудистой системе (ССС), как в норме, так и при различных патологиях [Шляхто Е.В., Конради А.О., Галагудза М.М., 2016; Терещенко С.Н., Жиров И.В., Кочетов А.Г., 2016; Манак Н.А., 2014]. Изучение особенностей вегетативной регуляции у здоровых лиц, а также у лиц с определенной кардиальной патологией актуально и перспективно для развития диагностических методов в клинической практике [Breathing 100% oxygen during..., 2016; Accuracy of subject-specific prediction of end-systolic time..., 2017; The effects of baroreflex activation therapy..., 2017].

В любом организме сложно организованном, существует множество эндогенных биоритмов [Детари Л., Карцаги В., 1984; Афанасьева А.Д., 2016; Земскова Ю.А., 2014]. Результатом взаимодействия ритмически изменяющихся физиологических функций

отдельных клеток, тканей, органов и организма в целом является формирование уникальной интегративной темпоральной структуры живого существа, которую называют временной организацией биологической системы [Катинас Г.С., Моисеева Н.И., 1980]. В наиболее общем виде эта структура может быть представлена как упорядоченная совокупность синхронизированных колебательных систем [Катинас Г.С., 1980].

В организме человека существование различных колебательных процессов, таких как сердечный ритм, дыхание, колебания кровенаполнения периферических сосудов, предполагает функциональное взаимодействие между ними на различном уровне организации [Cohen M.A., Taylor J.A., 2002; Malpas S., 2002]. Одной из форм организации функциональных взаимоотношений между указанными колебательными процессами является их синхронизация между собой [Глас Л., Мэки М., 1991; Glass L., 2001].

Большой интерес представляют работы по исследованию возможности синхронизации ритмов с частотой 0,1 Гц, учитывая их важное значение в вегетативной регуляции CCC. Данные медленные колебания выявляются при анализе вариабельности ритма сердца (BCP) и колебаний артериального давления, а также динамики кровенаполнения дистального сосудистого русла и скелетных мышц [Relationship between changes in human..., 1989; Autonomic control of skin microvessels assessment..., 1996; Reduction of 0.1 Hz microcirculatory fluctuations..., 1997; Dynamic carotid baroreflex control..., 2004]. Под синхронизацией понимается подстройка частот и фаз основных колебательных процессов компонентов CCC при их динамическом взаимодействии [Glass L., 2001; Synchronization of low-frequency..., 2009]. Обнаружение синхронизации служит доказательством адекватного взаимодействия функциональных

компонентов системы кровообращения при адаптации к внешним и внутренним изменениям.

Практическое значение 0,1 Гц-колебаний для физиологии и клинической кардиологии было показано в ранее проведенных работах [Гриднев В.И., 2010; Киселев А.Р., 2014]. Было выявлено, что у здоровых людей 0,1 Гц-колебания в ВСР и вариабельности кровенаполнения сосудов дистального русла значительную часть времени синхронизованы между собой для обеспечения оптимальных адаптационных возможностей ССС. При развитии инфаркта миокарда (ИМ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдается выраженная системная вегетативная дисфункция, проявляющаяся значительным снижением качества синхронизации 0,1 Гц-колебаний и смещением вегетативного баланса в сторону симпатикотонии. Показатель синхронизованности 0,1 Гц-колебаний – важный прогностический критерий оценки пятилетнего риска развития летального исхода и развития повторного ИМ. Всех пациентов с ИМ со значением показателя синхронизации 0,1 Гц-колебаний менее 20% необходимо относить к категории пациентов с выраженной вегетативной дисфункцией, обуславливающей повышенный пятилетний риск летального исхода [Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms..., 2012].

**Цель исследования** - изучение особенностей нелинейных свойств вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы у здоровых лиц, у больных сердечно-сосудистой патологией и после кардиохирургических вмешательств.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности функционирования и функционального взаимодействия подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и

барорефлекторной регуляции артериального давления, при воздействии на них внешним сигналом вынужденного дыхания с линейно нарастающей частотой.

2. Изучить биофизические особенности взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у больных, перенесших ИМ.

3. Сопоставить углубленные статистические характеристики взаимодействия низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц и больных, перенесших ИМ.

4. Изучить динамику свойств двунаправленных связей между низкочастотными (LF) колебаниями в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла на фоне изменения суточной дозы метопролола (кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор) у больных ИБС, перенесших ИМ.

5. Исследовать особенности динамики показателей высокочастотного (HF) и низкочастотного (LF) диапазонов спектра ВСР у больных со стабильной ИБС с различной степенью поражения коронарных артерий в ходе нагрузочных проб.

6. Изучить особенности совместной динамики показателей вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы, включая синхронизацию низкочастотных (LF) колебаний в ВСР и фотоплетизмограмме, у пациентов после операций с искусственным кровообращением в раннем послеоперационном периоде.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. При проведении функциональной пробы с линейно меняющимся по частоте дыханием от 0,05 Гц до 0,25 Гц в течение 25 минут наблюдаются

длительные (до нескольких сотен секунд) интервалы фазовой и частотной синхронизации 0,1 Гц- колебаний в ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления. При этом ширина интервалов синхронизованности управляемого дыхания с 0,1 Гц-колебаниями в ритме сердца у большинства испытуемых шире, чем с таковыми в сигнале фотоплетизмограмме. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы об автоколебательной природе и функциональной автономности обеих исследуемых подсистем вегетативной регуляции, обуславливающих появление автоколебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления, наряду с выявленным фактом наличия фазового и частотного захвата сигналом дыхания исследуемых систем регуляции.

2. Фазовое взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в ВСР и variability кровенаполнения дистального сосудистого русла в норме характеризуется доминированием направления связи «сердце → дистальное сосудистое русло» с временем запаздывания около 1 секунды, тогда как время запаздывания по направлению связи «дистальное сосудистое русло → сердце» составляет 1,5–2,5 секунды. В острый период ИМ отмечается значительное разрушение взаимоотношений уровня «сердце → дистальное сосудистое русло» с преимущественным нарушением связи изучаемых 0,1 Гц-колебаний по направлению «сердце → дистальное сосудистое русло». Восстановление связи «дистальное сосудистое русло → сердце» до исходного уровня отмечается в течение первого месяца после развития ИМ, тогда как восстановление связи «сердце → дистальное сосудистое русло» происходит постепенно в течение всего первого года, но не достигает уровня, характерного для здоровых лиц. При этом у части пациентов (около 25%), перенесших ИМ, доминирующую роль во взаимодействии «сердце → дистальное

сосудистое русло» играют 0,1 Гц-колебания в вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла.

3. Взаимодействие низкочастотных механизмов вегетативной регуляции кровообращения характеризуется чередованием преимущественно достаточно коротких (длительностью от 30 до 70 секунд) временных участков синхронизации и десинхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла как у здоровых лиц, так и у пациентов, перенесших ИМ. Однако у последних система вегетативной регуляции кровообращения более подвержена влиянию различных внешних и внутренних факторов, что проявляется более высоким уровнем фазовых шумов в 0,1 Гц-колебаниях по сравнению со здоровыми лицами. Также пациенты, перенесшие ИМ, характеризуются существенно большей степенью несовпадения основных частот низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла, чем здоровые лица.

4. Повышение суточной дозы метопролола тартрата до максимально переносимой ассоциировано со значимым снижением времени задержки связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» в вертикальном положении тела у пациентов, перенесших ИМ, достигая в половине случаев даже более низких значений, относительно здоровых лиц. На запаздывание связи «сердце → дистальное сосудистое русло», так же как и на «дистальное сосудистое русло → сердце» в положении лежа, повышение суточной дозы метопролола существенно не влияло.

5. Значимое влияние на параметры вегетативной регуляции сердца оказывает наличие гемодинамически значимых стенозов и количество пораженных артерий. У больных стабильной ИБС при наличии гемодинамически значимого стеноза в коронарном русле наблюдается

усиление дыхательно-парасимпатических влияний на сердце на фоне относительной функциональной недостаточности 0,1 Гц-механизма вегетативной регуляции сердца, относительно больных стабильной ИБС без гемодинамически значимого стеноза. Вегетативная регуляция сердца у больных стабильной ИБС с трехсосудистым поражением коронарного русла характеризуется чрезвычайно низкими адаптационными возможностями.

6. Существует множественная зависимость динамики качества синхронизации низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла ( $\Delta S$ ) с рядом показателей, характеризующих исходный статус пациента ( $S$ ,  $HF\%$  и глюкоза крови), особенности оперативного вмешательства (наличие кардиopleгии) и динамики вегетативного статуса в раннем послеоперационном периоде ( $\Delta TP$  и  $\Delta HF\%$ ).

### **Научная новизна**

Получены доказательства в пользу гипотезы об автоколебательной природе и функциональной автономности подсистем вегетативной регуляции, обуславливающих появление автоколебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления, наряду с выявленным фактом наличия фазового и частотного захвата сигналом дыхания исследуемых систем регуляции.

Выявлены особенности фазового взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц. Они характеризуются доминированием направления связи «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло». В острый период ИМ отмечается значительное разрушение взаимоотношений уровня «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло», которое восстанавливается происходит

в течение всего первого года, но не достигает в итоге уровня здоровых лиц. Восстановление связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» до исходного уровня отмечается в течение первого месяца после развития ИМ.

Получены данные углубленного анализа динамических свойств взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц и у пациентов, перенесших ИМ. Выявлено, что низкочастотные механизмы вегетативной регуляции кровообращения характеризуется чередованием преимущественно достаточно коротких (длительностью от 30 до 70 секунд) временных участков синхронизации и десинхронизации 0,1 Гц-колебаний. У пациентов с перенесенным ИМ имеет место более высокий уровень фазовых шумов в 0,1 Гц-колебаниях по сравнению со здоровыми лицами. Также они характеризуются существенно большей степенью несовпадения основных частот низкочастотных колебаний.

Выявлено, что повышение суточной дозы  $\beta$ -адреноблокаторов до максимально переносимой ассоциировано со значимым снижением времени задержки связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» у пациентов, перенесших ИМ, достигая в половине случаев даже более низких значений, относительно здоровых лиц.

Изучены нелинейные свойства вегетативной регуляции в ССС у здоровых лиц и у пациентов с кардиологической и кардиохирургической патологией. Выявлено, что на параметры вегетативной регуляции сердца влияет наличие гемодинамически значимых стенозов и количество пораженных артерий. Если имеет место гемодинамически значимый стеноза в коронарном русле, то у пациентов наблюдается усиление дыхательно-парасимпатических влияний на сердце на фоне относительной функциональной недостаточности 0,1 Гц-механизма

регуляции. У больных с трехсосудистым поражением коронарного русла выражено низкие адаптационные возможности к нагрузкам.

У пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения, показана множественная зависимость динамики качества синхронизации низкочастотных колебаний с рядом показателей, характеризующих исходный статус пациента, особенности оперативного вмешательства и динамики вегетативного статуса в раннем послеоперационном периоде.

### **Практическая значимость работы**

Полученные результаты вносят вклад в развитие естественных наук в области изучения физиологии кровообращения и фундаментальных основ системной вегетативной регуляции ССС в норме и при сердечно-сосудистой патологии. Полученные разработки были апробированы в клинике и показали свою клиническую значимость. В частности, изучаемые оценки позволили контролировать эффективность и безопасность медикаментозной терапии у пациентов кардиологической и кардиохирургической патологией. Результаты данных исследований легли в основу создания целого ряда прикладных программ для ЭВМ для клинического использования предложенных подходов в диагностике и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации используются в практической работе отделения хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Фрагменты исследований в рамках данной работы были выполнены при поддержке нескольких научных грантов: грант Президента РФ для

молодых кандидатов наук на 2014-2015 гг. № МК-6306.2014.7. «Изучение динамики нелинейных свойств системы барорефлекторной регуляции кровообращения у больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования, и возможностей их применения для контроля эффективности послеоперационной реабилитации», грант Президента РФ для молодых кандидатов наук на 2016-2017 гг. № МК-5361.2016.7. «Влияние бета-адреноблокаторов на динамику низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и кровенаполнении дистального сосудистого русла у пациентов, перенесших инфаркт миокарда», грант Президента РФ для молодых докторов наук на 2015-2016 гг. № МД-4368.2015.7. «Разработка методологии инвазивного мониторинга вегетативной регуляции кровообращения на основе методов нелинейной динамики у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде».

Основные положения диссертации были доложены на российских и международных конференциях: 8<sup>th</sup> Asian-Pacific Congress of Hypertension (Taipei, Taiwan, 2011); VI Всероссийской конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2011); XVIII Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН со Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2014); XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2014); XIX Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН со Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2015); Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Практическая биофизика» (Саратов, 2015); VII Всероссийском симпозиуме и V Школе-семинаре с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты

нелинейной динамики в физиологии и медицине» (Новокузнецк, 2015); V Съезде физиологов СНГ, V Съезде биохимиков России, Конференции ADFLIM (Сочи, 2016); 25<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) in conjunction with the 10<sup>th</sup> AATS/ASCVTS Postgraduate Course and 31<sup>th</sup> Spring Meeting of the Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (Seoul, Korea, 2017); XXI Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2017); VI Международной научной конференции для молодых ученых «Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы» (Саратов, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, 2017); Форуме молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» - «Колебательные процессы в сердечно-сосудистой системе и их прикладное значение» (Красноярск, 2017).

Апробация работы проведена 20 июня 2018 года на заседании Ученого Совета ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 81 печатных работ, из них 35 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 21 – в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus; получены 18 охранных результатов интеллектуальной деятельности – свидетельств об официальной регистрации программы для ЭВМ Роспатента.

### **Объем и структура работы**

Текст диссертации изложен на 276 страницах машинописного текста

и состоит из введения, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 34 рисунками.

Список литературы содержит 644 источника, в том числе 225 отечественных и 419 иностранных.

## **СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование вошли следующие группы наблюдаемых:

- 1) 143 пациента мужского пола со стабильной ИБС, средний возраст которых составил  $49 \pm 8$  лет (от 38 до 63 лет);
- 2) 125 пациентов (72 мужчины и 53 женщины) с острым инфарктом миокарда в возрасте  $65 \pm 10$  лет (от 30 до 80 лет);
- 3) 48 здоровых испытуемых (39 мужчины и 9 женщин), в возрасте от 18 до 46 лет;
- 4) 40 пациентов с ИБС (21 мужчина и 19 женщин), перенесших ранее ИМ (более 6 месяцев назад), в возрасте  $63 \pm 7$  лет;
- 5) 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин), с перенесенным ИМ сроком около одного месяца назад, среднего возраста  $52 \pm 4$  года;
- 6) 119 пациентов (88 мужчин, 31 женщина), среднего возраста  $57,7 \pm 11,5$  лет, которым была выполнена операция в условиях искусственного кровообращения.

Общее число вошедших в исследование составило 498 человек.

Для спектрального анализа ВСР использовалась программа для ЭВМ №980656 на основе параметрического метода построения спектра временного ряда R-R интервалов. Вычислялись соответствующие диапазоны - высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц), в которых вычислялась частотная мощность спектра ВСР.

Во всех исследованиях отбирались ритмограммы, не содержащие помех, заметного линейного тренда и переходных процессов. Также проводили временной анализ с вычислением необходимых показателей ВСР (ЧСС средняя, SDNN, RMSSD, TP, PNN50, CV).

Синхронная запись ЭКГ и фотоплетизмограммы (ФПГ) проводилась для оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний: ЭКГ выполнялась во II стандартном отведении по Эйнтховену, колебания дистального сосудистого русла фиксировались с помощью ФПГ-датчика с дистальной фаланги указательного пальца левой руки. Во время регистрации сигналов дыхание у обследуемых было произвольным, в некоторых работах дыхание было управляемым.

Метод исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0,1 Гц в ССС включал следующие этапы обработки и анализа данных:

- одновременная регистрация сигналов ЭКГ и ФПГ;
- выделение из сигнала ЭКГ последовательности длительностей R-R интервалов (т.е. КИГ);
- расчет эквидистантной КИГ с частотой дискретизации 5 Гц с помощью аппроксимации;
- фильтрация сигналов эквидистантной КИГ и ФПГ в полосе [0,05; 0,15] Гц для выделения сигналов исследуемых контуров регуляции;
- прореживание фильтрованного сигнала ФПГ до частоты дискретизации 5 Гц;
- выделение с помощью преобразования Гильберта мгновенных фаз колебаний;
- расчет разности мгновенных фаз  $\Delta\phi(t)$ .

С целью сравнительного изучения интенсивности суммарного влияния внешних и внутренних факторов на взаимодействие

низкочастотных механизмов вегетативной регуляции кровообращения также изучалась дисперсия фазовых шумов для 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ: «Microsoft Excel» и «STATISTICA 8.0». Исходно определялась нормальность распределения как количественных, так и качественных полученных параметров. Дальнейшие исследования зависимостей производились методами как параметрической, так и методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (при нормальном распределении значений) или  $Me (Q1; Q3)$  при распределении значений, отличном от нормального. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

### **Результаты и их обсуждение**

#### ***1. Фазовый и частотный захват 0,1 Гц-колебаний в ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц***

Были изучены особенности функционирования и функционального взаимодействия подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления, обуславливающих появление в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла 0,1 Гц-колебаний, на основе воздействия на них внешним сигналом вынужденного дыхания с линейно нарастающей частотой. Исследовано 25 здоровых людей (6 женщин и 19 мужчин) среднего возраста 22 года. Форсированный вдох инициировался для испытуемых звуковыми сигналами с линейно нарастающей в указанном диапазоне частотой специальной компьютерной программой

«SynchroVeer» (Свидетельство о госрегистрации № 2010611340). Выдох был произвольным.

Для выявления интервалов синхронизованности три метода выявления синхронизованности: 1) построение зависимости положения основной частотной составляющей сигналов регуляторных подсистем от основной частоты дыхания с помощью оценки в скользящих окнах спектров мощности. [Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием, 2004]; 2) расчет и построение синхрограмм [Ming-Chya Wu, Chin-Kun Hu, 2006]; 3) расчет в скользящих окнах, предложенный в работе [Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J., 2001]. При этом вычисляется численная мера синхронизованности ( $S$ ) – коэффициента фазовой когерентности. Данная методика сопровождается оценкой статистической значимости ее результата на основе метода суррогатных данных.

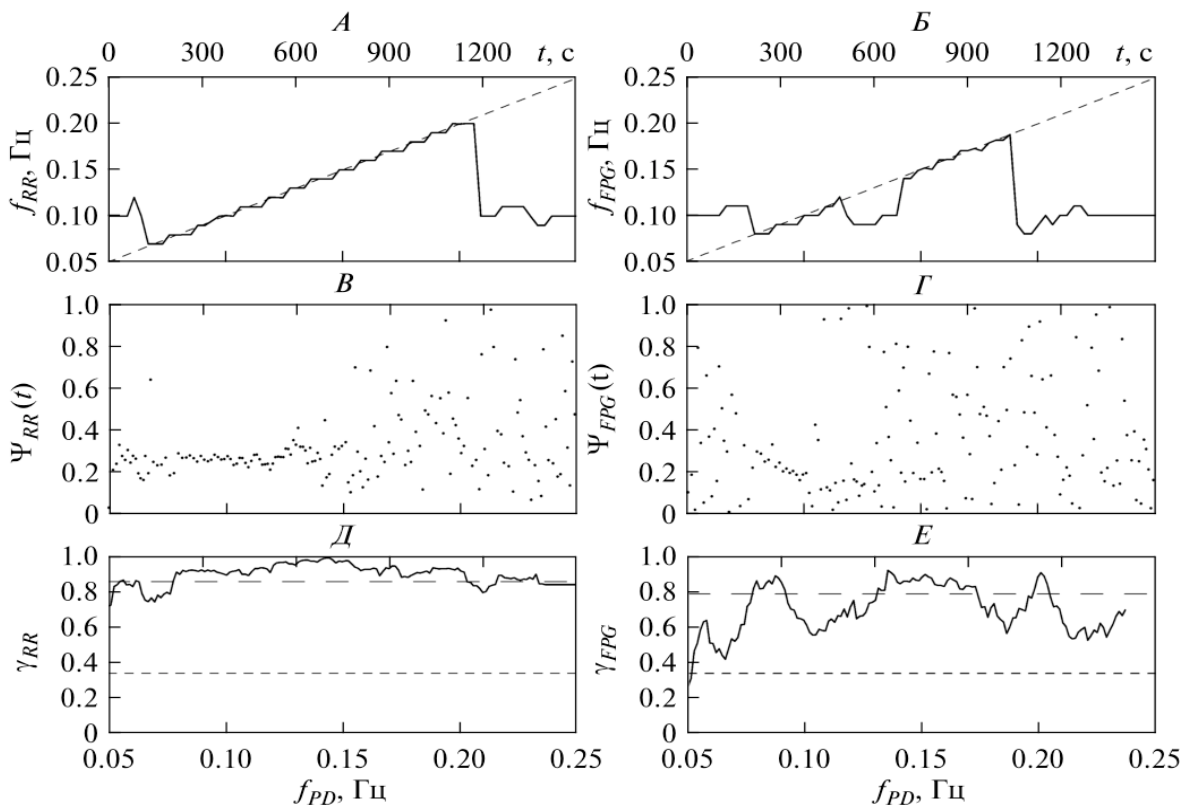


Рисунок 1. Результаты диагностики синхронизованности, демонстрирующие более широкий интервал синхронизации КИГ, чем ФПГ.

Полученные результаты свидетельствует в пользу гипотезы, предполагающей автоколебательный характер обеих регуляторных подсистем. Об этом свидетельствуют более широкие, по сравнению с ФПГ, области синхронизации в сигнале КИГ, что было бы невозможно в случае, если бы сигнал подсистемы 0,1 Гц регуляции ЧСС представлял собой просто пассивный отклик подсистемы 0,1 Гц регуляции кровенаполнения дистального сосудистого русла (рис. 1).

Следуя гипотезе о пассивном характере 0,1-Гц регуляции ВСР, возбуждаемой системой барорефлекторной регуляции артериального давления, можно ожидать, что границы диагностируемого интервала синхронизации 0,1 Гц составляющей ВСР не должны выходить за пределы такового при синхронизации 0,1 Гц составляющей в сигнале ФПГ. Дело в том, что захват мгновенной фазы и частоты колебаний возможен только для автоколебательной системы, то есть (в случае верности гипотезы о пассивном характере подсистемы 0,1 Гц регуляции ВСР) только подсистемы регуляции артериального давления.

Около половины (с учетом различных методов анализа) полученных нами результатов позволяют наблюдать для подсистемы 0,1 Гц регуляции ВСР более широкие интервалы синхронизации, чем для подсистемы 0,1 Гц барорефлекторной регуляции артериального давления. Такой экспериментальный факт не может быть объяснен в рамках гипотезы о пассивном характере подсистемы 0,1 Гц регуляции ВСР и свидетельствует об активном, автоколебательном характере поведения последней и о функциональной независимости механизмов вегетативной 0,1 Гц регуляции ритма сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления.

## **2. Взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла**

В данном разделе были изучены биофизические особенности взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц ( $n=33$ ) и у больных, перенесших ИМ ( $n=125$ ). Длительность наблюдения за включенными в исследование пациентами составила 12 месяцев, контрольные точки исследования по сроку давности ИМ: 2–5 сутки, 3 недели, 6 месяцев и 12 месяцев. Оценка времени запаздывания в связи между 0,1 Гц-колебаниями в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла осуществлялась на основе усредненных по ансамблю записей оценки силы воздействия со стороны одного элемента системы на другой ( $G_y$ ), полученных с помощью метода моделирования фазовой динамики, в частности, изучались варианты направления связи «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло» и «дистальное сосудистое русло  $\rightarrow$  сердце».

Выявлено, что в течение первой недели течения ИМ разброс средних значений  $G_y$  достаточно большой, и в случае воздействия со стороны 0,1 Гц-колебаний в ВСР на таковые в вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла (связь «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло») результаты оказываются незначимыми (рис. 2).

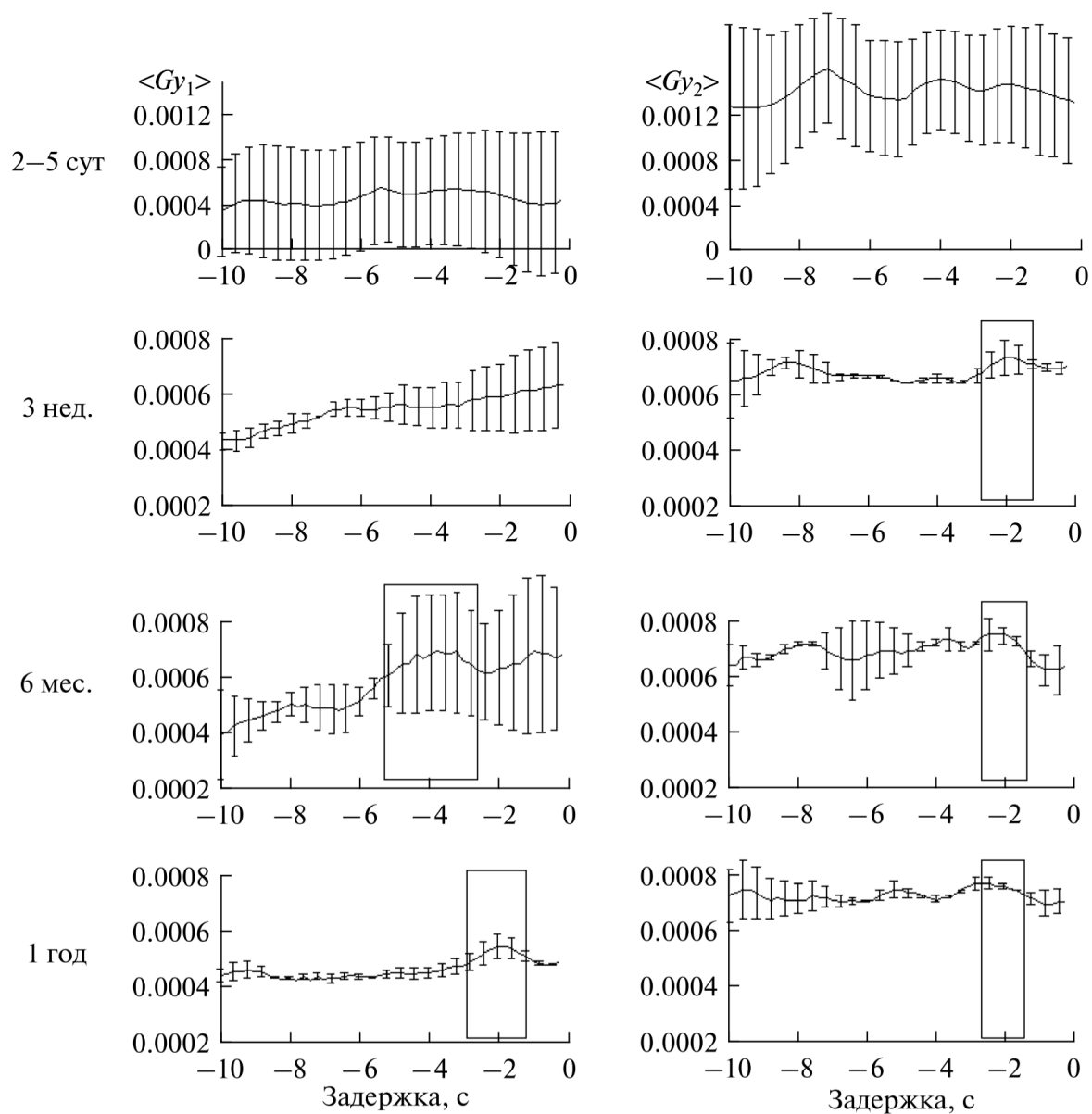
Результаты последующих периодов наблюдения (3 недели, 6 месяцев и 1 год после развития ИМ) за пациентами, являются значимыми, причем на графиках зависимости  $G_y$  от времени задержки в связи «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло» имеются максимумы. В частности, если на 3 неделе после ИМ на фоне общего повышения уровня значений параметра  $G_y$  отчетливого максимума не наблюдается, то к 6 месяцу

наблюдения по группе пациентов отмечается статистически значимый максимум на графике, указывающий на то, что время запаздывания со стороны 0,1 Гц-колебаний в вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла от таковых в ВСР составляет 2,5–4,5 секунды. К концу первого года наблюдения указанное время запаздывания в связи «сердце → дистальное сосудистое русло» уменьшилось до 1,5–2,5 секунд (рис. 2).

При анализе связи между 0,1 Гц-колебаниями по направлению «дистальное сосудистое русло → сердце» на первой неделе после развития ИМ также не выявляется значимых максимумов на графиках зависимости  $G_u$  от времени задержки. Однако на всех последующих этапах наблюдения (3 недели, 6 месяцев и 1 год после развития ИМ) отмечался устойчивый максимум на временах запаздывания в связи 1,5–2,5 секунды (рис. 2).

При изучении записей сигналов, зарегистрированных у здоровых испытуемых, выявлено, что в связи «сердце → дистальное сосудистое русло» можно выделить характерный максимум, соответствующий времени задержки порядка 1 секунды, что немного меньше, чем показатель, полученный для пациентов, перенесших ИМ к концу первого года. В связи же «дистальное сосудистое русло → сердце» отмечается максимум, соответствующий задержке порядка 2–2,5 секунд, что соответствует показателям, полученным для пациентов к концу первого года. То есть у здоровых людей направление связи «сердце → дистальное сосудистое русло» преобладает по быстроедействию относительно направления «дистальное сосудистое русло → сердце», что свидетельствует о доминировании 0,1 Гц-колебаний в ВСР.

*Лица с инфарктом миокарда*



*Здоровые лица*

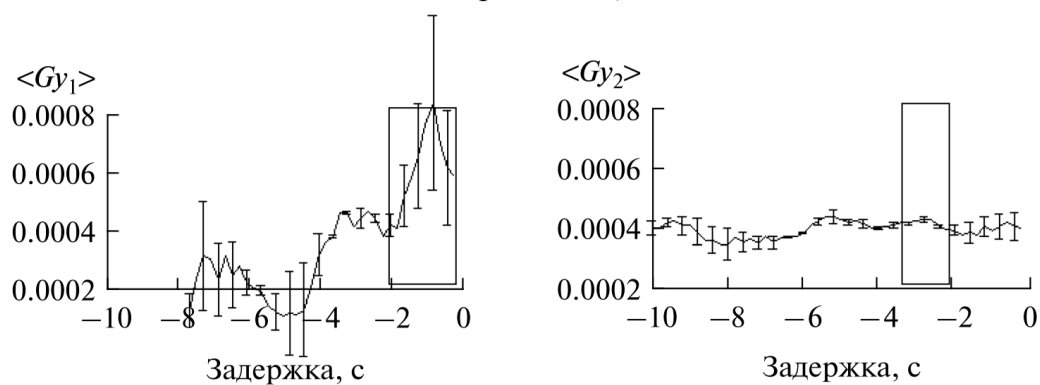


Рис. 2. Графики усредненной по ансамблю записей оценки силы воздействия ( $G_y$ ) со стороны одних 0,1 Гц-колебаний (в ВСР или вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла) на другие в зависимости от времени запаздывания в связи, полученные с помощью метода моделирования фазовой динамики, у больных ИБС на разных сроках после развития ИМ и у здоровых лиц. Зоны предполагаемых максимумов, соответствующие положениям времен задержек в связи между системами отмечены прямоугольными областями.

При развитии ИМ нарушаются связи между 0,1 Гц-колебаниями в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. Наибольшие нарушения связи наблюдаются по направлению «сердце  $\rightarrow$  дистальное сосудистое русло». При этом восстановление свойств данного направления связи происходит постепенно, достигая максимума к концу первого года после ИМ. Однако достигнутое время запаздывания (1,5–2,5 с) не достигает уровня здоровых лиц ( $\sim 1$  с). Направление же связи «дистальное сосудистое русло  $\rightarrow$  сердце» восстанавливается до исходного уровня, сопоставимого с таковым у здоровых лиц (то есть 1,5–2,5 с), в течение первых трех недель после развития ИМ.

### ***3. Изучение статистических характеристик взаимодействия низкочастотных колебаний в ВСР и кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц и пациентов, перенесших ИМ***

Суммарный процент фазовой синхронизации ( $S$ ) позволяет оценить долю времени, когда 0,1 Гц-колебания в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла синхронизованы, относительно общей длительности наблюдения. У здоровых лиц значения данного показателя варьируют в достаточно широких пределах (от 20 до 60%), статистически значимо, однако, отличаясь от пациентов с кардиальной патологией. Однако очевидно, что подобная оценка степени взаимодействия механизмов вегетативной регуляции разных отделов ССС является обобщенной и не позволяет изучать происходящие в системе

регуляторные процессы в деталях, таких как изменчивость длительности участков фазово-частотной синхронизации во времени, изменчивость длительности участков асинхронного поведения, степень десинхронии, значение влияния внешних факторов на регуляцию.

Для поискового изучения потенциальных возможностей углубленного анализа динамических свойств взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла можно использовать достаточно полярные по состоянию вегетативной регуляции кровообращения группы, такие как здоровые молодые лица и пациенты с ИБС, перенесшие ИМ. Поэтому сопоставление изучаемых статистических характеристик было выполнено на двух группах наблюдаемых: 1) 23 человека (20 мужчин и 3 женщины; возраст  $26 \pm 3$  года) без признаков сердечно-сосудистой патологии; 2) 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин; возраст  $52 \pm 4$  года), перенесших ИМ около 1 месяца назад.

Для детального изучения использовался анализ их фазовой динамики. Для обеих изучаемых групп испытуемых построены выборочные функции распределения длительностей синхронных (рисунок 3.а) и несинхронных (рисунок 3.б) участков записей с позиции взаимодействия 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. Выявлено, что в обеих группах преобладают относительно короткие временные участки синхронизации (около 30–70 секунд), которые чередуются с сопоставимыми по длительности участками десинхронизации. Значимых различий по распределениям длительностей участков синхронизации и десинхронизации изучаемых низкочастотных колебаний не выявлено.

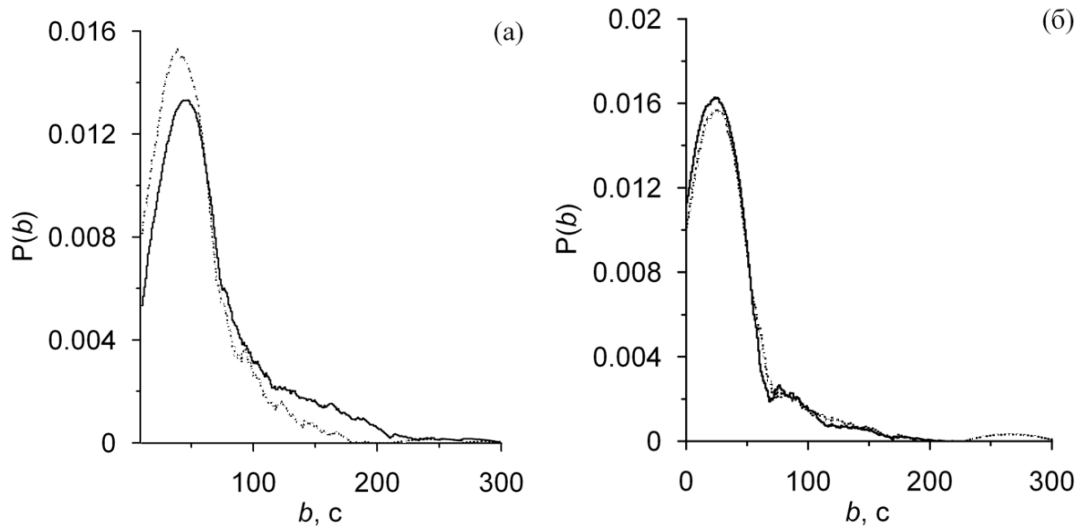


Рис. 3. Выборочные функции распределения плотности вероятностей ( $P(b)$ ) длительностей ( $b$ ) синхронных (а) и несинхронных (б) участков записей 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых обследуемых (сплошная линия) и больных, перенесших инфаркт миокарда (пунктир).

Изменчивость основной частоты низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла представлены на рис. 4. Выявлено, что пациенты, перенесшие ИМ, характеризуются существенно большей степенью несовпадения основных частот низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла, чем здоровые лица.

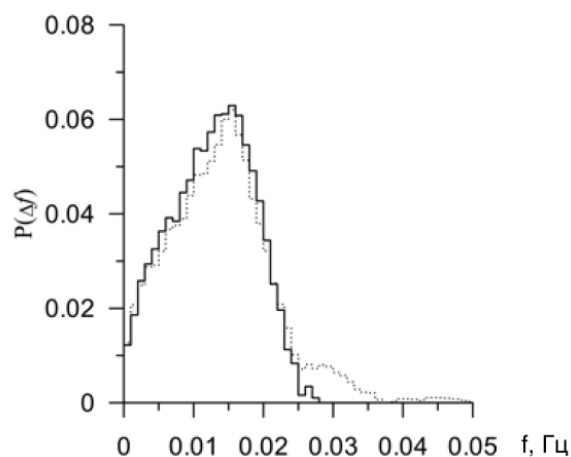


Рис. 4. Гистограммы распределения ( $P(\Delta f)$ ) разницы мгновенных частот колебаний ( $\Delta f$ ) исследуемых контуров вегетативной регуляции у здоровых лиц (сплошная линия) и пациентов, перенесших ИМ (пунктир).

Результаты сравнительного изучения интенсивности суммарного влияния неучтенных внешних и внутренних факторов на взаимодействие низкочастотных механизмов вегетативной регуляции кровообращения выявили интересный факт: у больных ИМ интенсивность фазового шума почти в 2 раза выше, чем у здоровых (рис. 5.).

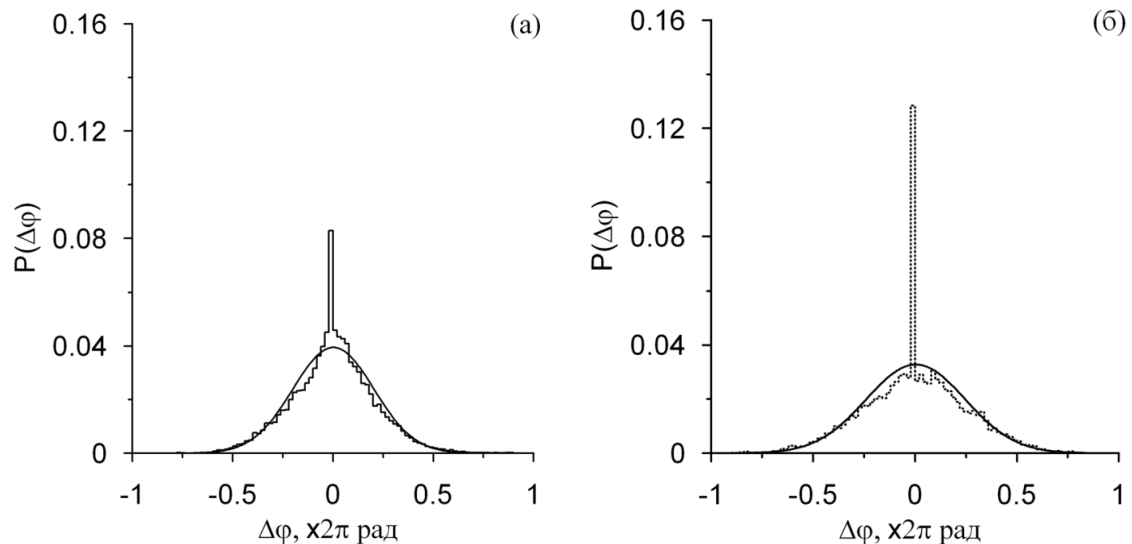


Рис. 5. Распределение фазового шума для выборки здоровых лиц (а) и больных с инфарктом миокарда (б), аппроксимированные Гауссовским распределением.

Качество взаимодействия низкочастотных механизмов вегетативной регуляции кровообращения ассоциировано со степенью модуляции основных частот данных колебаний под действием различных факторов, выражающихся в фазовых шумах. В частности, у пациентов, перенесших ИМ, доля фазового шума в 0,1 Гц-колебаниях в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла значимо выше, чем у здоровых лиц. Данный факт может быть обусловлен как повышенной чувствительностью вегетативной регуляции к внешним факторам у данных пациентов, так и влиянием более сильных факторов, связанных с патогенезом сердечно-сосудистого заболевания. Повышенная изменчивость основной частоты низкочастотных колебаний у пациентов

также может являться критерием общей функциональной нестабильности регуляторной системы под действием подобных внешних факторов.

#### ***4. Взаимодействие низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла на фоне применения метопролола у пациентов, перенесших ИМ***

В этом исследовании было оценена динамика свойств двунаправленных связей между НЧ-колебаниями в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла на фоне изменения суточной дозы метопролола у больных ИБС, перенесших ИМ. В исследование было включено 40 пациентов (21 мужчина и 19 женщин), перенесших ранее ИМ, в возрасте  $63 \pm 7$  лет. До включения в исследование все пациенты получали комплексную медикаментозную терапию в течение не менее 6 месяцев после ИМ. Изучение исследуемых параметров проводилось дважды – 1) через 6 месяцев после перенесенного ИМ на фоне приема метопролола в суточной дозе не более 50 мг, 2) – после проведенного лечения метопрололом в максимально индивидуально переносимых дозировках в течение 3 месяцев. Максимально переносимая суточная доза метопролола подбиралась индивидуальным титрованием для каждого пациента с учетом уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений по стандартной схеме. Суточная доза 200 мг метопролола была достигнута у 34 пациентов, у 6 человек – составила 100 мг.

Оценка времени запаздывания в связи между НЧ-колебаниями в ВСР и дистального сосудистого русла (по средством ФПГ) осуществлялась на основе усредненных по ансамблю записей оценки силы воздействия со стороны одного элемента системы на другой ( $G_y$ ), полученных с

помощью метода моделирования фазовой динамики, в частности, изучаются варианты направления связи «ВРС→ФПГ» и «ФПГ→ВРС».

Изучение характеристик связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ выявило достаточно высокую изменчивость времен запаздывания по каждому из направлений связи («ВРС→ФПГ» или «ФПГ→ВРС»). При этом в целом по группе не было выявлено статистически значимых исходных различий между распределениями времени запаздывания в оба направления связи во всех положениях тел испытуемых (лежа или стоя): « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ Г.П.}}$ » vs « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС Г.П.}}$ » ( $p=0,545$ ), « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ В.П.}}$ » vs « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС В.П.}}$ » ( $p=0,957$ ), « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ Г.П.}}$ » vs « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ В.П.}}$ » ( $p=0,397$ ), « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС Г.П.}}$ » vs « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС В.П.}}$ » ( $p=0,179$ ).

После увеличения суточной дозы метопролола и последующего его приема в течение 3 месяцев статистически значимая динамика наблюдалась только в значениях времени задержки по направлению связи «ФПГ→ВРС» в вертикальном положении тела испытуемых. Повышение дозы метопролола способствовало снижению данного времени запаздывания ( $p=0,049$ ).

В целом полученные в данном исследовании времена задержки связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ у пациентов, ранее перенесших ИМ, значимо больше аналогичных у здоровых лиц, связь «ВРС→ФПГ» у которых характеризуется задержкой порядка 1 секунды, а «ФПГ→ВРС» – 2,0–2,5 секунд.

Увеличение задержки в связи «ФПГ→ВРС» у пациентов, перенесших ранее ИМ (более чем у половины испытуемых задержка была более 4–5 с), обусловлено, вероятно, нарушением функциональной активности и стабильности вегетативных процессов барорефлекторной регуляции ЧСС по уровню АД, что может являться физиологической основой снижения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Несколько

сложнее интерпретировать увеличение задержки в обратном направлении связи («ВРС→ФПГ»), так как этот вопрос требует дополнительных исследований. Можно предположить снижение модулирующего влияния ЧСС на сердечный выброс, а также изменения эластических свойств сосудов артериального русла.

После повышения суточной дозы метопролола у данных пациентов в положении стоя отметилось преобладание по быстродействию направления связи «ФПГ→ВРС», что свидетельствует о доминировании НЧ-колебаний в ФПГ. Отметим, что у половины пациентов время задержки связи «ФПГ→ВРС» в положении ортостаза на фоне метопролола достигает уровня, характерного для здоровых лиц, или даже более низких значений –  $\leq 2,5$  секунды и менее.

### ***5. Динамика мощности LF и HF диапазонов спектра ВСР у больных ИБС с различной тяжестью коронарного атеросклероза в ходе нагрузочных проб***

Были изучены особенности динамики LF и HF диапазонов спектра ВСР у больных со стабильной ИБС с различной степенью поражения коронарных артерий в ходе нагрузочных проб. Для этого были выделены две группы: в первую группу (n=88) вошли пациенты, имеющие в наличии хотя бы один значимый стеноз в коронарных артериях; во вторую (n=55) вошли пациенты, у которых стенозы в коронарных артериях гемодинамически не значимые. Кроме того, первая группа была разделена еще на три группы: группа А (n=49) – наличие гемодинамически значимого стеноза в одной артерии; группа Б (n=29) – значимого стеноза в двух артериях; группа В (n=14) – наличие значимого стеноза в трех артериях. Всем пациентам выполнялась регистрация КИГ (рядов R-R-интервалов) в ходе велоэргометрических (ВЭМ) проб с

нагрузкой 25 и 50 Вт при спонтанном дыхании и дальнейший расчет спектральных характеристик ВСР. Выбор умеренного уровня нагрузки для изучения показателей ВСР обусловлен тем, что в ряде работ показана низкая информативность спектрального анализа ВСР при физических нагрузках высокой интенсивности.

При сравнительном анализе динамики в группах больных ИБС с наличием хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий и без такового (рис. 6) выявлен сопоставимый профиль динамики LF диапазона спектра, тогда как мощность HF диапазона спектра имела более низкие исходные значения и характеризовалась статистически значимо более низкой амплитудой динамического профиля в группе больных ИБС без гемодинамически значимых стенозов.

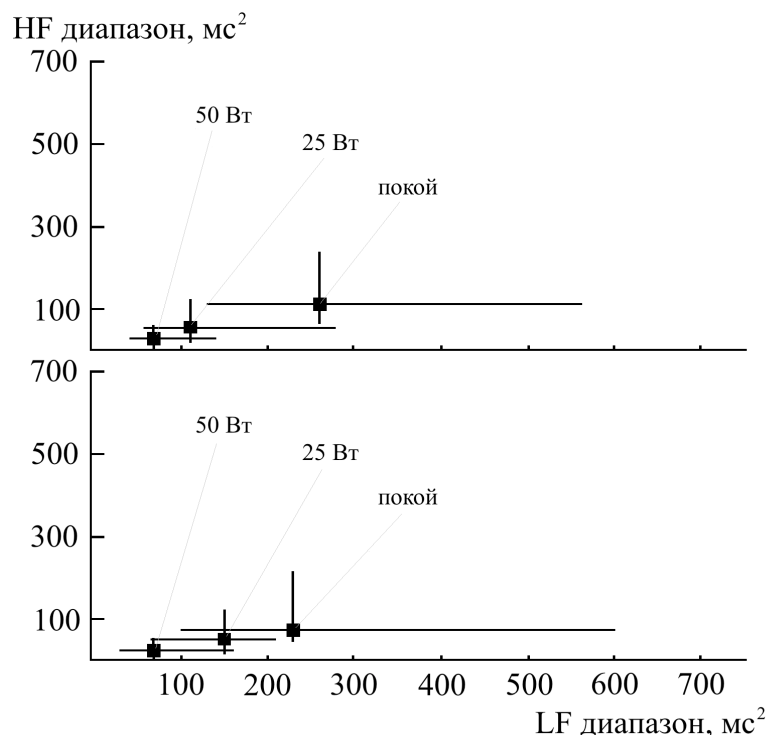


Рис. 6. Совместная динамика мощности низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) диапазонов спектра ВСР у больных ИБС с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (верхняя часть рисунка) и без них (нижняя часть рисунка) ходе ВЭМ проб в условиях спонтанного дыхания.

У больных ИБС с одно- и двухсосудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла мощность HF и LF диапазонов спектра ВСП была приблизительно идентична и имела статистически значимо большее значение (рис. 7), относительно группы с трехсосудистым поражением.

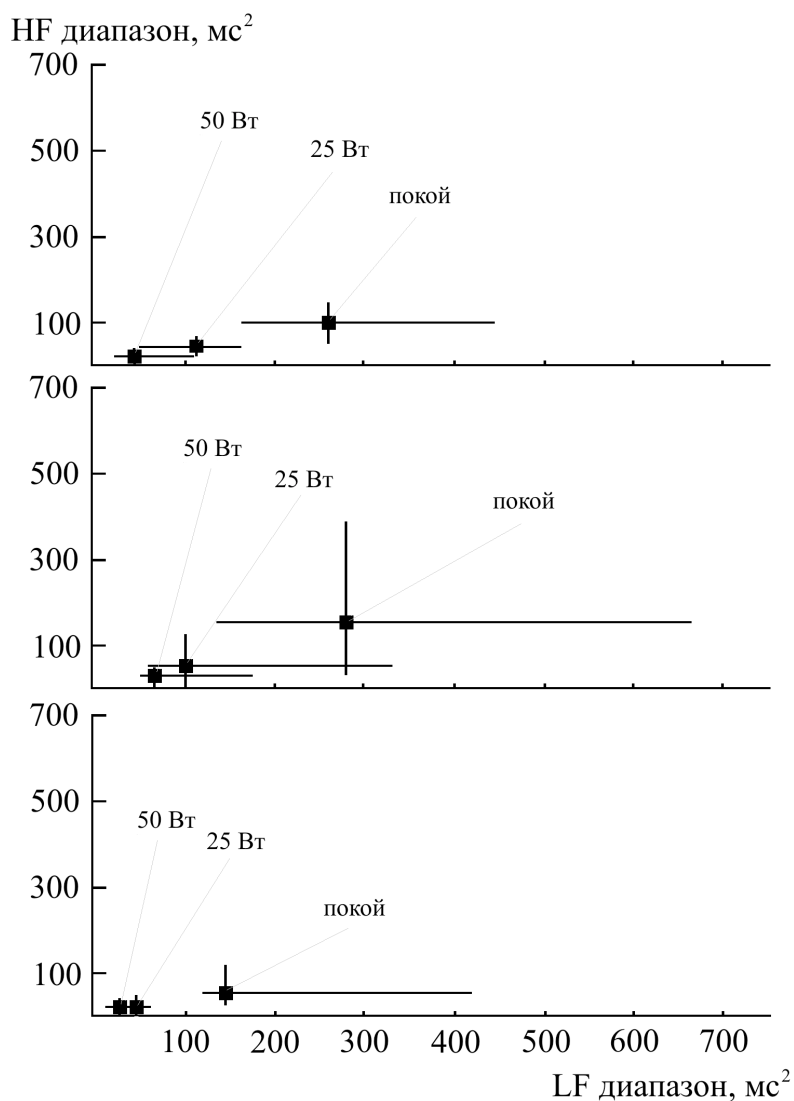


Рис. 7. Совместная динамика мощности LF и HF диапазонов спектра ВСП у больных ИБС с гемодинамически значимым стенозом одной (верхняя часть рисунка), двух (средняя часть рисунка), трех (нижняя часть рисунка) коронарных артерий в ходе ВЭМ проб в условиях спонтанного дыхания.

Полученные результаты показывают, что при увеличении количества гемодинамически значимо стенозированных артерий (трехсосудистое поражение) наблюдается одновременное нарушение

функции и центрального (0,1 Гц) механизма вегетативной регуляции, и автономных дыхательно-парасимпатических влияний на сердце, что может свидетельствовать о наличии у них общих функциональных структурных элементов, нарушающихся при увеличении числа коронарных стенозов. Учитывая статистически значимое усугубление дисфункции изучаемых механизмов регуляции только при трехсосудистом поражении коронарного русла, можно утверждать, что функциональная организация системы вегетативной регуляции сердца обеспечивает ей достаточные адаптационные возможности и позволяет поддерживать вегетативную регуляцию сердечной функции на стабильном уровне при одно- и двухсосудистых поражениях коронарного русла, а при стенотическом поражении третьей – наблюдается срыв адаптации вегетативной регуляции сердца.

***6. Совместная динамика синхронизации низкочастотных колебаний в вегетативной регуляции кровообращения и показателей вариабельности ритма сердца у пациентов после операций с искусственным кровообращением в раннем послеоперационном периоде***

Были изучены особенности совместной динамики показателей вегетативной регуляции кровообращения, включая синхронизацию низкочастотных колебаний в ВСР и ФПГ, у пациентов после операций с искусственным кровообращением (ИК) в раннем послеоперационном периоде. В исследование было включено 119 пациента (88 мужчин, 31 женщина, возраста  $57,7 \pm 11,5$  лет), перенесших операцию с ИК.

Был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями вегетативной регуляции, избранные результаты (с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ ) которого представлены в таблице 1.

Прежде всего, отметим значительную корреляцию между SDNN и TP ( $R=0,86-0,90$ ,  $p=0,008$ ), что свидетельствует о сходстве природы данных показателей: характеризуют общую ВСР (согласуется с данными других авторов). Оба показателя характеризуют суммарную мощность механизмов регуляции сердечного ритма, только SDNN вычисляют во временной области, а TP – в частотной. Поэтому в последующем анализе, в том числе при оценке корреляции с другими показателями, использовался только TP.

Таблица 1

Избранные результаты корреляционного анализа показателей вегетативной регуляции кровообращения у пациентов, перенесших операцию с ИК

| Показатель 1         | Показатель 2                | Исходно         | После операции  |
|----------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| S, %                 | TP, $мс^2$                  | <b>R= -0,41</b> | <b>R= -0,53</b> |
|                      | HF%                         |                 | <b>R= -0,40</b> |
|                      | Лейкоциты, $\times 10^9/мл$ | R= -0,29        |                 |
| SDNN, мс             | TP, $мс^2$                  | <b>R= 0,86</b>  | <b>R= 0,90</b>  |
| TP, $мс^2$           | HF%                         | <b>R= 0,47</b>  | R= 0,27         |
|                      | LF%                         |                 | R= 0,35         |
|                      | ЧСС, уд/мин                 |                 | <b>R= -0,48</b> |
| HF%                  | LF%                         | R= -0,22        | R= -0,24        |
| $\Delta S$ , %       | S, %                        | <b>R= -0,74</b> | <b>R= 0,72</b>  |
|                      | TP, $мс^2$                  |                 | <b>R= -0,39</b> |
|                      | HF%                         |                 | R= -0,29        |
|                      | LF%                         |                 | R= -0,27        |
|                      | Лейкоциты, $\times 10^9/мл$ | R= 0,36         |                 |
|                      | Глюкоза, ммоль/л            |                 | R= -0,27        |
|                      | $\Delta$ Глюкоза, ммоль/л   |                 | R= -0,33        |
|                      | $\Delta$ TP, $мс^2$         |                 | <b>R= -0,43</b> |
|                      | $\Delta$ HF%                |                 | R= -0,30        |
| $\Delta$ ЧСС, уд/мин | ЧСС, уд/мин                 | <b>R= -0,66</b> | <b>R= 0,77</b>  |
|                      | TP, $мс^2$                  | R= -0,25        | R= -0,34        |
| Время ИК, мин        | S, %                        |                 | R= -0,22        |
|                      | TP, $мс^2$                  |                 | <b>R= 0,37</b>  |
|                      | HF%                         |                 | R= 0,27         |
|                      | $\Delta$ TP, $мс^2$         |                 | R= 0,31         |
|                      | $\Delta$ HF%                |                 | R= 0,23         |

В ходе регрессионного анализа было выявлено четыре показателя, кроме собственного исходного значения индекса S, которые с высоким уровнем статистической значимости множественно связаны с динамикой показателя S после оперативного вмешательства, т.е. с  $\Delta S$  (таблица 2).

Данные показатели с достаточно высокой точностью описывают дисперсию  $\Delta S$  при учете исходного значения индекса S ( $\text{adjusted } R^2=0,85$ ,  $p<0,001$ ), без которого (при условии замены его на  $\Delta HF\%$ ) сила множественной связи в модели несколько снижется ( $\text{adjusted } R^2=0,56$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа связи между S и изучаемыми вегетативными и клиническими показателями с учетом исходного уровня индекса S (а) и без него (б)

| Показатель            | $\beta$ (а) | $\beta$ (б) | B (а)  | B (б)   | t (а) | t (б) | p (а)  | p (б) |
|-----------------------|-------------|-------------|--------|---------|-------|-------|--------|-------|
| S до операции         | -0,62       |             | -0,920 |         | -7,19 |       | <0,001 |       |
| Глюкоза до операции   | 0,43        | 0,51        | 6,772  | 8,036   | 5,36  | 3,54  | <0,001 | 0,002 |
| ТР                    | -0,26       | -0,51       | -0,001 | -0,001  | -2,93 | -3,43 | 0,007  | 0,002 |
| Кардиоплегия          | 0,22        | 0,27        | 8,602  | 10,705  | 2,72  | 2,11  | 0,012  | 0,046 |
| HF% до операции       | -0,22       | -0,56       | -0,171 | -0,444  | -2,06 | -2,75 | 0,049  | 0,011 |
| ЧСС до операции       | -0,14       | -0,16       | -0,113 | -0,098  | -1,74 | -1,63 | 0,094  | 0,103 |
| HF%                   | -0,18       | -0,43       | -0,123 | -0,298  | -1,61 | -2,13 | 0,119  | 0,044 |
| Длительность операции | -0,08       | -0,09       | -0,017 | -0,012  | -0,92 | -1,01 | 0,365  | 0,322 |
| и др.                 |             |             |        |         |       |       |        |       |
| Константа             |             |             | -5,244 | -28,756 |       |       |        |       |

Примечание: (а) –  $\text{adjusted } R^2=0,85$ ,  $p<0,001$ ; (б) –  $\text{adjusted } R^2=0,56$ ,  $p<0,001$ .

В целом синхронизация низкочастотных колебаний в ФПГ и КИГ обратно коррелирует с уровнем общей ВСР, которую характеризуют ТР и SDNN. Примечательно, что при попытке построения множественной регрессии без учета исходного значения индекса S лучшая модель получается при включении в нее дополнительного показателя –  $\Delta HF\%$ . Подобная ассоциация у пациентов, нуждающихся в кардиохирургическом вмешательстве, оценки синхронизации низкочастотных ритмов в ФПГ и КИГ с высокочастотными спектральными оценками ВСР (в частности, HF% и  $\Delta HF\%$ ), а не с низкочастотными (LF% и  $\Delta LF\%$ ), представляет интерес. Например, пациенты, у которых качество синхронизации низкочастотных колебаний в ФПГ и КИГ было практически неизменным после операции, характеризовались наибольшими исходными значениями показателя  $\Delta HF\%$ .

Основным результатом проведенного исследования является

выявление множественной ассоциации динамики качества синхронизации низкочастотных колебаний в ВСР и ФПГ ( $\Delta S$ ) с рядом показателей, характеризующих исходный статус пациента ( $S$ , HF% и глюкоза крови), особенности оперативного вмешательства (кардиоплегия) и динамику вегетативного статуса после операции с ИК ( $\Delta TP$  и  $\Delta HF\%$ ). Очевидно, динамика индекса  $S$  после операции зависит, прежде всего, от его исходного значения (парная регрессия  $\Delta S$  от исходного уровня индекса  $S$ : adjusted  $R^2=0,67$ ,  $p<0,001$ ), что является достаточно ожидаемым результатом. Однако использование исходного индекса  $S$  совместно с другими показателями повышает ценность регрессионной модели до  $R^2=0,85$ .

## ВЫВОДЫ

1. При проведении функциональной пробы с линейно меняющимся по частоте дыханием от 0,05 Гц до 0,25 Гц в течение 25 минут у здоровых лиц наблюдаются длительные (до нескольких сотен секунд) интервалы фазовой и частотной синхронизации колебаний 0,1 Гц составляющих ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления. При этом ширина интервалов синхронизованности управляемого дыхания с 0,1 Гц колебаниями в ритме сердца у большинства испытуемых шире, чем с таковыми в сигнале ФПГ. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы об автоколебательной природе и функциональной автономности обеих исследуемых подсистем вегетативной регуляции, обуславливающих появление автоколебаний с частотой около 0,1 Гц в ВСР и барорефлекторной регуляции артериального давления, наряду с выявленным фактом наличия фазового и частотного захвата сигналом дыхания исследуемых систем регуляции.

2. Фазовое взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц характеризуется доминированием направления связи «сердце → дистальное сосудистое русло» с временем запаздывания около 1 секунды, тогда как время запаздывания по направлению связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» составляет 1,5–2,5 секунды.

В острый период ИМ отмечается значительное разрушение взаимоотношений уровня «сердце → дистальное сосудистое русло» с преимущественным нарушением связи изучаемых 0,1 Гц-колебаний по направлению «сердце → дистальное сосудистое русло». Восстановление связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» до исходного уровня отмечается в течение первого месяца после развития ИМ, тогда как восстановление связи «сердце → дистальное сосудистое русло» происходит постепенно в течение всего первого года, но не достигает уровня, характерного для здоровых лиц. При этом у части пациентов (около 25%), перенесших ИМ, доминирующую роль во взаимодействии «сердце → дистальное сосудистое русло» играют 0,1 Гц-колебания в вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла.

3. Взаимодействие низкочастотных механизмов вегетативной регуляции кровообращения характеризуется чередованием преимущественно достаточно коротких (длительностью от 30 до 70 секунд) временных участков синхронизации и десинхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла как у здоровых лиц, так и у пациентов, перенесших ИМ. Однако у последних система вегетативной регуляции кровообращения более подвержена влиянию различных внешних и внутренних факторов, что проявляется более высоким уровнем фазовых шумов в 0,1 Гц-колебаниях, выявляемых в ВСР и вариабельности

кровенаполнения дистального сосудистого русла, по сравнению со здоровыми лицами. Также пациенты, перенесшие ИМ, характеризуются существенно большей степенью несовпадения основных частот низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла, чем здоровые лица.

4. Повышение суточной дозы метопролола тартрата до максимально переносимой ассоциировано со значимым снижением времени задержки связи «дистальное сосудистое русло» → сердце» в вертикальном положении тела у пациентов, перенесших ИМ, достигая в половине случаев даже более низких значений, относительно здоровых лиц. На запаздывание связи «сердце → дистальное сосудистое русло», так же как и на «дистальное сосудистое русло → сердце» в положении лежа, повышение суточной дозы метопролола существенно не влияло.

5. Значимое влияние на параметры вегетативной регуляции сердца оказывает наличие гемодинамически значимых стенозов и количество пораженных артерий. У больных стабильной ИБС при наличии гемодинамически значимого стеноза в коронарном русле наблюдается усиление дыхательно-парасимпатических влияний на сердце на фоне относительной функциональной недостаточности 0,1 Гц-механизма вегетативной регуляции сердца, относительно больных стабильной ИБС без гемодинамически значимого стеноза. Вегетативная регуляция сердца у больных стабильной ИБС с трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла характеризуется чрезвычайно низкими адаптационными возможностями.

6. Выявлена множественная зависимость динамики качества синхронизации низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла ( $\Delta S$ ) с рядом показателей, характеризующих исходный статус пациента (S, HF% и

глюкоза крови), особенности оперативного вмешательства (наличие кардиоплегии) и динамики вегетативного статуса в раннем послеоперационном периоде ( $\Delta TP$  и  $\Delta HF\%$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Оценка особенностей динамики показателей высокочастотного (HF) и низкочастотного (LF) диапазонов спектра ВСП у больных со стабильной ИБС в ходе нагрузочных проб может быть использована в клинической практике в качестве неинвазивной диагностики степени выраженности вегетативной дисфункции прямо коррелирующей со степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. У больных ИБС с одно- и двухсосудистым стенозом коронарных артерий выраженность дисфункции изучаемых механизмов вегетативной регуляции сердца приблизительно идентична и менее значительна, чем в группе с трехсосудистым поражением. При трехсосудистом коронарном поражении наблюдается дисфункция всех механизмов вегетативной регуляции, что обуславливает чрезвычайно низкие адаптационные возможности сердца у этих больных.
2. Повышение суточной дозы  $\beta$ -адреноблокаторов пациентам со стабильной ИБС, ранее перенесших ИМ целесообразно проводить под контролем оценки системной вегетативной дисфункции с учетом индивидуальных особенностей. В случае, если повышение дозы  $\beta$ -адреноблокаторов сопровождается повышением выраженности системной вегетативной дисфункции, необходимо отказаться от увеличения дозы, при уменьшении выраженности системной вегетативной дисфункции рекомендуется повышать дозу до максимально переносимой с учетом клинических показателей (например, ЧСС). В случае отсутствия какой-либо динамики в выраженности системной вегетативной дисфункции,

рекомендуется ориентироваться в выборе дозы исключительно с учетом только клинических показателей.

3. Показатели вегетативной регуляции (S, HF%), включая синхронизацию низкочастотных колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла ( $\Delta S$ ) в дополнение к клиническим параметрам, могут быть использованы с диагностической целью для оценки вегетативного статуса ( $\Delta TP$  и  $\Delta HF\%$ ) в послеоперационном периоде при операциях с искусственным кровообращением.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Shvartz V.A.**, Kiselev A.R., Karavaev A.S., Vulf K.A., Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Petrosyan A.D., Bockeria O.L. Comparative study of short-term cardiovascular autonomic control in cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting or correction of valvular heart disease. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2018; 10(1): 28-35. doi:10.15171/jcvtr.2018.05.
2. Киселев А.Р., Вульф К.А., **Шварц В.А.**, Караваев А.С., Боровкова Е.И., Бокерия О.Л. Сравнительная оценка вегетативной регуляции кровообращения у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или коррекцию приобретенных пороков сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14(1): 45–49.
3. **Шварц В.А.**, Киселев А.Р., Караваев А.С., Вульф К.А., Боровкова Е.И., Петросян А.Д., Бокерия О.Л. Совместная динамика синхронизации низкочастотных колебаний в вегетативной регуляции кровообращения и показателей вариабельности ритма сердца у пациентов после операций с

- искусственным кровообращением в раннем послеоперационном периоде. Новости хирургии. 2018; 26(1): 24-33. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.6
4. Киселев А.Р., Хорев В.С., **Шварц В.А.**, Караваев А.С., Миронов С.А., Посненкова О.М., Бокерия О.Л., Гриднев В.И. Взаимодействие низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла на фоне применения метопролола у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Креативная кардиология. 2017; 11 (4): 315-325. DOI:10.24022/1997-3187-2017-11-4-315-325
  5. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Бутенко А.А., Галушко Т. А, **Шварц В.А.** Медленная динамика степени синхронизованности контуров вегетативной регуляции ритма сердечно-сосудистой системы. Информационно-управляющие системы. 2017; (6): 113-121.
  6. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Миронов С.А., **Шварц В.А.**, Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бокерия О.Л. Моделирование вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления при вегетативной блокаде и артериальной гипертензии. Клиническая физиология кровообращения. 2017; 14 (4): 202-210.
  7. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., **Шварц В.А.** Оценка периода медленных колебаний сумарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения здоровых испытуемых в покое. Кардио-ИТ. 2017; 4(1): e0103. DOI: 10.15275/cardioit.2017.0103.
  8. Боровкова Е.И., Сказкина В.В., Киселев А.Р., Миронов С.А., **Шварц В.А.**, Попов И.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Бокерия О.Л., Караваев А.С. Ультранизкочастотная динамика подсистем вегетативной регуляции

- ритма сердца и сосудистого тонуса у здоровых лиц. *Анналы аритмологии*. 2017; 14(2): 114-120. doi: 10.15275/annaritmol.2017.2.7.
9. Бокерия О.Л., Вульф К.А., **Шварц В.А.** Вариабельность ритма сердца при дефекте межпредсердной перегородки. *Новости хирургии*. 2017; 25 (4): 421-430. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.421.
  10. Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Mironov S.A., **Shvartz V.A.**, Gridnev V.I., Bezruchko B.P. A Model of Human Cardiovascular System Containing a Loop for the Autonomic Control of Mean Blood pressure. *Human Physiology*. 2017; 43(1): 61–70. DOI: 10.1134/S0362119716060098.
  11. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Миронов С.А., **Шварц В.А.**, Гриднев В.И., Безручко Б.П. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления. *Физиология человека*. 2017; 43(1): 70-80. DOI: 10.7868/S0131164616060096.
  12. Хорев В.С., Киселев А.Р., **Шварц В.А.**, Лапшева Е.Е., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Караваев А.С. Исследование запаздывания в связи между контурами регуляции сердечно-сосудистой системы у здорового человека методом моделирования фазовой динамики // *Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика*. 2016. Т. 16. В 4. С. 227-237.
  13. Anton R. Kiselev, **Vladimir A. Shvartz**, Olga L. Bockeria. Novel results and future perspectives of study of cardiovascular autonomic control in prediabetic patients. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16(10): 770-771. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.199 58.
  14. **Shvartz VA**, Karavaev AS, Borovkova EI, Mironov SA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Ishbulatov YM, Lapsheva EE, Gridnev VI, Kiselev AR. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-

frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients. Russian Open Medical Journal 2016; 5: e0203. DOI: 10.15275/rusomj.2016.0203.

15. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Боровкова Е.И., **Шварц В.А.**, Посненкова О.М., Безручко Б.П. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме. Кардио-ИТ 2016; 3(1): e0101. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0101
16. Kiselev AR, Mironov SA, Karavaev AS, Kulminskiy DD, Skazkina VV, Borovkova EI, **Shvartz VA**, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. *Physiol Meas.* 2016; 37(4): 580-95. doi: 10.1088/0967-3334/37/4/580.
17. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Borovkova EI, **Shvartz VA**, Ishbulatov YM, Posnenkova OM, Bezruchko BP. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. Russian Open Medical Journal 2016; 5: e0101. doi: 10.15275/rusomj.2016.0101.
18. Kiselev A.R., **Shvartz V.A.**, Karavaev A.S., Mironov S.A., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. Correlations between Cardiovascular Autonomic Control Indices During the Two-hour Immobilization Test in Healthy Subjects. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2016, 10, 35-43. doi: 10.2174/1874192401610010035.
19. **Шварц В.А.**, Караваев А.С., Боровкова Е.И., Миронов С.А., Пономаренко В.И. Прохоров М.Д., Бутенко А.А., Гриднев В.И., Киселев А.Р. Изучение статистических характеристик взаимодействия

низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц и пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015; 11(4): 537-542.

20. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., **Шварц В.А.**, Безручко Б.П. Модель нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы с автономным контуром барорефлекторного контроля. В сборнике: Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине 2015. С. 101-109.
21. Kiselev AR, **Shvartz VA**, Karavaev AS, Prokhorov MD. Methods to increase clinical applicability of heart rate variability analysis for noninvasive detecting severity of coronary lesions in patients with coronary heart disease. Anatol J Cardiol. 2015; 15(5): 431-2. DOI: 10.5152/akd.2015.6219.
22. Боровкова Е.В., Караваев А.С., Киселев А.Р., **Шварц В.А.**, Миронов С.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени. Анналы аритмологии 2014; 11(2): 120-124. DOI:10.15275/annaritm.2014.2.7.
23. **Шварц В.А.**, Киселев А.Р., Караваев А.Р., Бокерия О.Л., Хугаев С.Г., Боровкова Е.И. Изучение динамики нелинейных свойств системы барорефлекторной регуляции кровообращения у больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования (дизайн исследования). Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2014; 4(9): 1042-1048.
24. Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P, **Shvartz V.A.** Phase and frequency locking of 0.1-Hz oscillations in heart rate and baroreflex

- control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Human Physiology* 2013; 39(4): 416–425.
25. Караваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., **Шварц В.А.** Фазовый и частотный захват 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц. *Физиология человека* 2013; 39(4): 93–104.
  26. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., **Шварц В.А.**, Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией на основе комбинированной терапии атенололом и амлодипином. *Российский кардиологический журнал*. 2012; (6): 66-71.
  27. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., **Shvartz V.A.** Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17(3): 204–213.
  28. Kiselev A.R., Khorev V.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., **Shvartz V.A.** Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Human Physiology* 2012; 38(3): 303–309.
  29. Киселев А.Р., Хорев В.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., **Шварц В.А.** Взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. *Физиология человека* 2012; 38(3): 92-99.

30. Gridnev V.I., Kiselev A.R., Posnenkova O.M., **Shvartz V.A.** Using of spectral analysis of heart rate variability for increasing reliability of bicycle ergometry results. *Health* 2011; 3(8): 477-481.
31. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П., **Шварц В.А.** Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6(2): 328-338.
32. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Посненкова О.М., **Шварц В.А.**, Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертонией. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6(1): 61-72.
33. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., **Шварц В.А.**, Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2009; (3): 55-61.
34. Гриднев В.И., Киселев А.Р., Посненкова О.М., Струнина А.Н., **Шварц В.А.** Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма для повышения диагностической значимости нагрузочных проб. *Вестник Санкт-Петербургского университета, Серия 11.* 2008; (2): 18-31.
35. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Strunina A.N., **Shvarts V.A.**, Dovgalevskii Ya.P. Changes in the power of the low- and high-

frequency bands of the heart rate variability spectrum in coronary heart disease patients with different severities of coronary atherosclerosis in the course of load tests. *Human Physiology* 2008; 34(3): 312-318.

36. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Струнина А.Н., **Шварц В.А.**, Довгалецкий Я.П. Динамика мощности низко- и высокочастотного диапазонов спектра вариабельности сердечного ритма у больных ИБС с различной тяжестью коронарного атеросклероза в ходе нагрузочных проб. *Физиология человека* 2008; 34(3): 57-64.
37. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Шевченко О.В., Посненкова О.М., **Шварц В.А.**, Струнина А.Н., Довгалецкий Я.П. Сравнительная оценка влияния иАПФ (фозиноприл) и  $\beta$ -адреноблокатора (атенолол) на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертонией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; (1): 10-13.
38. Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Гриднев В.И., Киселев А.Р., Безручко Б.П., Посненкова О.М., Струнина А.Н., **Шварц В.А.** Методика реконструкции модели системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления по экспериментальным временным рядам. *Технологии живых систем* 2007; 4(4): 34-41.
39. Киселев А.Р., Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., **Шварц В.А.** Моделирование повышенного среднего артериального давления в системе вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений у человека. В кн.: Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» (14-15 марта 2018 года, г. Москва): 47-48.
40. **Шварц В.А.**, Киселев А.Р., Караваев А.С., Вульф К.А., Боровкова Е.И., Петросян А.Д., Бокерия О.Л. Изучение влияния кардиоплегии на показатели вегетативной регуляции кровообращения у кардиохирургических пациентов, перенесших искусственное

кровообращение. В кн.: Материалы конгресса Российского национального конгресса кардиологов 2017 (с международным участием) «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». 24.10.2017 - 27.10.2017. Санкт-Петербург, Россия: 852.

41. Сказкина В.В., **Шварц В.А.** Сравнительный анализ медленной динамики ритмов в сигнале артериального давления и фотоплетизмограммы. Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы: сб. материалов VI Междунар. науч. конф. для молодых ученых. Саратов, 2017 г. Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2017. 174 с. ISBN 978-5-7433-3165-9. стр. 116-120.
42. Сказкина В.В., **Шварц В.А.** Низкочастотная динамика подсистем вегетативной регуляции сердца и сосудов у здоровых лиц. Материалы итоговой студенческой научной конференции, г. Саратов 18.05.2017. Издательство Саратовского университета, 2017. стр. 4-5.
43. Вульф К.А., **Шварц В.А.**, Киселев А.Р., Караваев А.С., Боровкова Е.И., Петросян А.Д., Бокерия О.Л. Особенности динамики вегетативной регуляции кровообращения после операций с искусственным кровообращением в раннем послеоперационном периоде. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017. Т. 18. № S3. С. 126.
44. **Vladimir Shvartz**, Anton Kiselev, Olga Bockeria, Anatoly Karavaev, Andrey Petrosyan, Ekaterina Borovkova, Cristina Woolf. Nonlinear Dynamics of Cardiovascular Autonomic Control in Patients with Cardiovascular Diseases before and after Surgical Operations with Cardiopulmonary Bypass. The 25th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) in conjunction with the 10th AATS/ASCVTS Postgraduate Course and 31th Spring Meeting of the Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Coex, Seoul, Korea, 2017. PS 02-A-505(NP-0438).

45. Сказкина В.В., Боровкова Е.И., **Шварц В.А.** Анализ фазовой синхронизации и спектральных составляющих регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью двухчасовых записей. Нано- и биомедицинские технологии. Управление качеством. Проблемы и перспективы. Редакторы: О.Ю. Кондратьева, Д.В. Терин, Е.М. Ревзина; отв. ред. д.ф.-м.н. проф. С.Б. Вениг. – Саратов, СГУ, 2016 - 160 с.: ил. ISBN 978-5-9908612-1-3.
46. Сказкина В.В., **Шварц В.А.** Динамика индекса фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции сердца и сосудов. Научные исследования студентов Саратовского государственного университета: материалы итоговой студенческой научной конференции. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2016. С. 8-9.
47. Галушко Т.А., **Шварц В.А.**, Миронов С.А., Киселев А.Р. Оценка возможности диагностики взаимодействия контуров вегетативной регуляции кровообращения в условиях плегии и искусственного кровообращения. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016: материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр: 217-220.
48. Галушко Т.А., Ишбулатов Ю.М., Манафова Э.А., **Шварц В.А.** Исследование синхронизации ритмов контуров вегетативной регуляции кровообращения при анализе сигналов артериального давления. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016 : материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр: 150-153.
49. Сказкина В.В., **Шварц В.А.**, Миронов С.А., Безручко Б.П. Статистический анализ динамики контуров вегетативной регуляции

кровообращения при анализе двухчасовых записей здоровых лиц. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016 : материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр: 140-142.

50. Плуталова А.В., Ишбулатов Ю.М., Миронов С.А., **Шварц В.А.**, Хорев В.С., Безручко Б.П. Сопоставление методов диагностики связанности по динамике мгновенных фаз при анализе сигналов подсистем вегетативной регуляции кровообращения. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016 : материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр:126-128.
51. Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р., **Шварц В.А.**, Безручко Б.П. Разработка регистратора сигнала артериального давления инвазивным одноразовым датчиком Braun Combitrans Monitoring Set. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016 : материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр: 93-95.
52. Кузнецова Ю.С., **Шварц В.А.**, Сысоев И.В., Хорев В.С., Безручко Б.П. Исследование связанности между контурами регуляции кровообращения пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2016 : материалы Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. - Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2016. - 227 с.: ил. ISBN 978-5-91879-636-8. Стр: 36-39.