

ID: 2014-09-4020-R-4097

Краткое сообщение

Шварц В.А.¹, Киселев А.Р.², Караваев А.Р.³, Бокерия О.Л.¹, Хугаев С.Г.¹, Боровкова Е.И.⁴

Изучение динамики нелинейных свойств системы барорефлекторной регуляции кровообращения у больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования (дизайн исследования)

¹ ФГБНУ Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева² ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России³ Саратовский филиал ФГБУН ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН⁴ ФГБОУ ВПО СГУ им. Н.Г. Чернышевского

Резюме

В статье представлен дизайн исследования, проводимого в рамках Гранта 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». Работа посвящена важной проблеме современной физиологии и кардиологии – изучению роли и значения низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Исследование является проспективным, однолетним. Целью исследования является изучение динамики синхронизации 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе у больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования.

Ключевые слова: 0,1 Гц-колебания, вегетативная регуляция сердца, вегетативная дисфункция, барорефлекторная регуляция, синхронизация, вариабельность ритма сердца, дистальное сосудистое русло, сердечно-сосудистые заболевания, аорто-коронарное шунтирование

Введение

Сердечно-сосудистая система – одна из наиболее важных физиологических систем организма человека, в биологических сигналах которой выявляются различные колебательные процессы, отражающие активность подсистем ее регуляции (в частности, вегетативной), активно взаимодействующих друг с другом [1-5]. Изучение взаимодействий между данными колебательными процессами привлекает к себе внимание исследователей в последнее время, поскольку нарушения вегетативной регуляции кровообращения позиционируются как фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [6-10], а также применимы и в других областях медицины [11]. Методология изучения колебательных процессов в вегетативной регуляции кровообращения активно развивается [12-14].

Имеются данные, что низкочастотные (около 0,1 Гц) колебания в сердечно-сосудистой системе, выявляемые, в частности, на уровне вариабельности сердечного ритма (ВСР), вариабельности артериального давления (АД) и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла (ДСР), имеют важное значение для клинической кардиологии [7, 15-18]. Природа данных колебаний сложна и определяется в той или иной мере как центральными, так и барорефлекторными механизмами регуляции кровообращения [19-22]; отметим, что роль барорефлекторной составляющей в генерации 0,1 Гц-колебаний представляется более очевидной [23-26]. В наших ранее проведенных исследованиях было показано, что в норме 0,1 Гц-колебания, выявляемые в ВСР и ДСР, могут длительное время находиться в состоянии синхронизации [27], тогда как при развитии патологий системы кровообращения качество синхронизации данных колебаний снижается, что имеет диагностическое и прогностическое значение у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе перенесших инфаркт миокарда [28, 29].

Таким образом, исследование взаимодействия низкочастотных колебательных процессов с частотой около 0,1 Гц, выявляемых в различных отделах сердечно-сосудистой системы, в частности, ВСР и кровотоке ДСР, представляет значительный фундаментальный и клинический интерес. При этом особенности синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов кардиохирургического профиля до сих пор не изучались.

Поэтому нашим авторским коллективом был разработан проект исследования по изучению динамики синхронизации 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе у больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в течение 12 месяцев после операции, который был поддержан грантом Президента РФ для молодых кандидатов наук на 2014-2015 гг. (№МК-6306.2014.7) и реализуется в настоящее время на базе отделения хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева». Ожидаемый срок получения результатов: вторая половина 2015 года. В представленной статье описаны основные положения дизайна данного исследования.

Задачи исследования:

- изучить особенности нелинейных свойств 0,1 Гц-регуляции кровообращения у больных ИБС в зависимости от выраженности поражения коронарного русла;
- изучить особенности нелинейных свойств 0,1 Гц-регуляции кровообращения у больных до и после операции АКШ;
- изучить динамику синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе у больных, перенесших операцию АКШ через 6 месяцев;
- изучить динамику синхронизованности 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе у больных, перенесших операцию АКШ через 12 месяцев;
- изучить возможности применения показателей 0,1 Гц-регуляции кровообращения для повышения эффективности и безопасности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных, перенесших операцию АКШ.

Критерии включения в исследование:

- показания для хирургического лечения ИБС (выполнения АКШ);
- возможность наблюдения пациента в дальнейшем, минимум 12 месяцев;
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нарушения ритма, препятствующие регистрации и анализу изучаемых параметров;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- кардиомиопатия;
- гипер- или гипопункция щитовидной железы;
- злокачественные новообразования;
- органические поражения центральной нервной системы;
- поражения периферической нервной системы, препятствующие регистрации изучаемых параметров (например, полинейропатия или схожие состояния);
- любые психические заболевания;
- любые гормональные заболевания;
- прием лекарственных препаратов, не связанных с ИБС, потенциально влияющих на вегетативную регуляцию.

Отбор пациентов

В проспективное исследование планируется включить не менее 100 пациентов с изолированным АКШ. Отбор происходит среди всех пациентов, запланированных на данное оперативное вмешательство в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева». Ограничениями в отборе является обширная географическая распространённость проживания пациентов, поступающих в ОХЛИП. Это затруднит дальнейшее наблюдение за их динамикой состояния и повторные визиты на контрольных точках исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

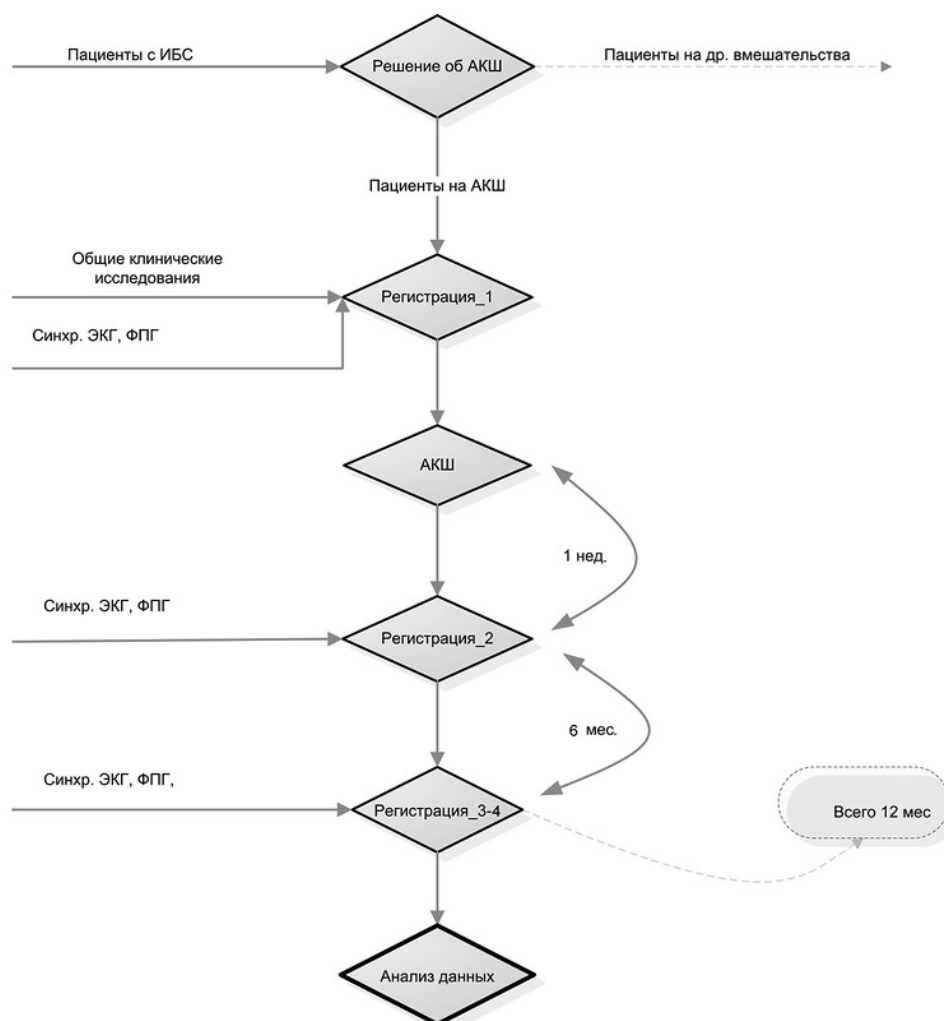


Рис. 1. Дизайн исследования

Оценка показателей вегетативной регуляции кровообращения до операции АКШ

Для регистрации изучаемых явлений используется портативный переносной датчик (опытный образец) для синхронной записи электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) с дистальной фаланги любого пальца руки. Длина записи необходимая для ее анализа выбрана на основе предыдущего опыта, и составляет не менее 15 минут. При этом планируются записи и большей продолжительности (выбраны эмпирически) – 30, 40, 60 минут. Это позволит продолжить дальнейшую поисковую работу в этом направлении для изучения оптимального времени и режима регистрации параметров при изучении вегетативной регуляции. Записи проводятся за сутки до вмешательства или в день вмешательства, если операция запланирована во 2-ю/3-ю очередь.

Условия регистрации биологических сигналов

Пациентам в дневное время вешается датчик на различные временные промежутки. Минимум за час до этого пациент не должен принимать пищу, выходить на улицу, выполнять какие либо физические нагрузки. Регистрация биосигналов происходит в положении лежа. Исключаются посторонние отвлекающие звуки, шумы и т.п.

Оценка вегетативной регуляции после операции происходит сроки на 5-7 сутки в зависимости от благоприятности течения послеоперационного периода. Последующие регистрации происходят через 6 месяцев и через 1 год. Условия регистрации те же, что и до операции.

Анализ записей (рисунки 2 и 3)

Происходит выделение 0,1 Гц-колебаний из сигналов ЭКГ и ФПГ методом полосовой фильтрации. Вычисляются фазы выделенных 0,1 Гц-колебаний; вычисляются разности фаз 0,1 Гц-колебаний в ВСР и ДСР; вычисляется индекс фазово-частотной синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и ДСР; оценивается функция когерентности сигналов ЭКГ и ФПГ.

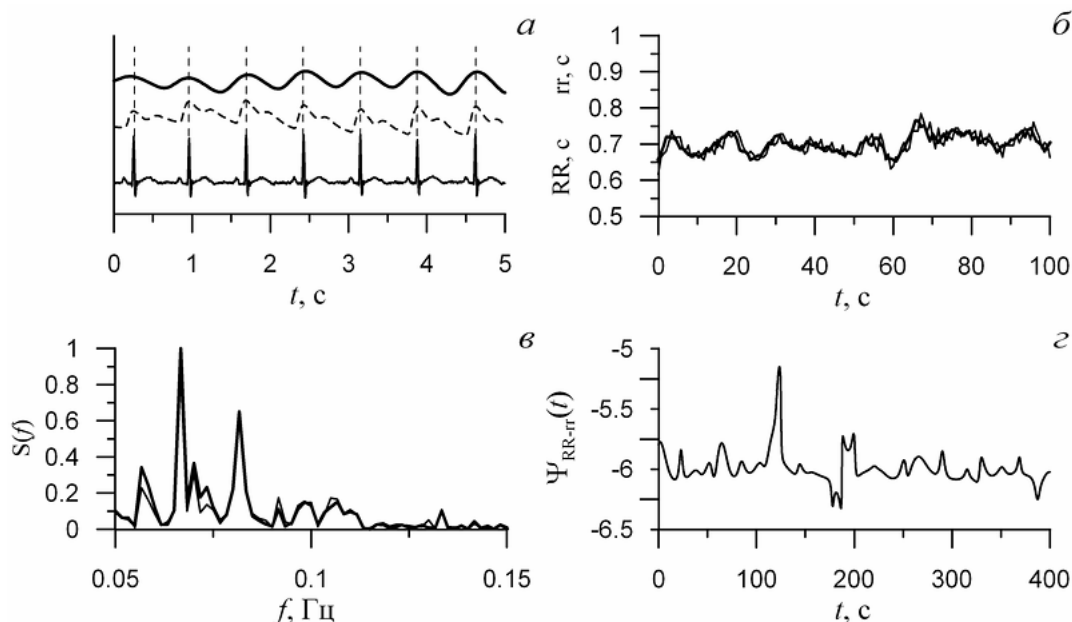


Рис. 2. Иллюстрация методики выделения сигнала КИГ из ФПГ. (а) одновременные записи ФПГ (пунктирная линия), ЭКГ (тонкая сплошная линия), фильтрованный ФПГ (толстая сплошная линия), вертикальные пунктирные линии – моменты сердечных сокращений, детектированные по сигналу ЭКГ. (б) – неэквидистантные КИГ, полученные по сигналу ФПГ (тонкая линия) и ЭКГ (толстая линия). (в) – разность неэквидистантных реализаций КИГ, полученных предложенным и стандартным методами выделения R-пиков. (г) – спектры сигналов КИГ, полученные по сигналу ФПГ (тонкая линия) и ЭКГ (толстая линия). (д) – разность мгновенных фаз КИГ, полученных из ФПГ (тонкая линия) и ЭКГ (толстая линия).

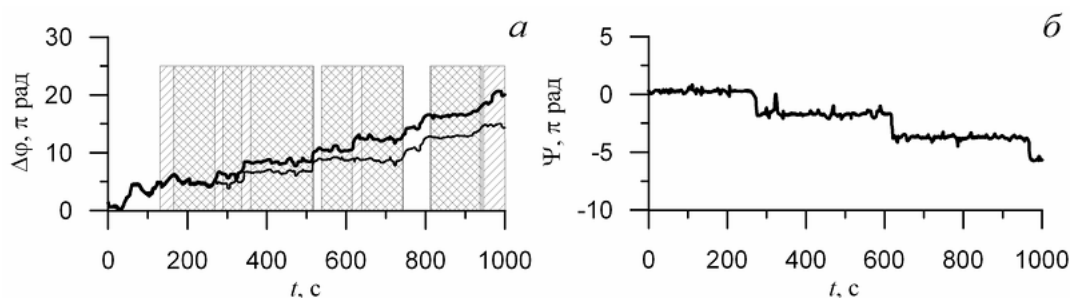


Рис. 3. (а) – разности фаз, полученные с помощью МФС по ФПГ и ЭКГ (тонкая линия) и адаптированного для работы в реальном времени метода (толстая линия) для добровольца В. Штриховкой слева-снизу направо-наверх отмечены участки фазовой синхронизации, детектированные по разности фаз, полученной в реальном времени. Штриховка слева-сверху направо-вниз – участки фазовой синхронизации, детектированные МФС. Интервалы времени, в которых пересекаются области фазовой синхронизованности, детектированные обоими методами, заштрихованы наклонными клетками. (б) – разность сигналов мгновенных разностей фаз, полученная МФС и разработанным методом.

Таблица 1. Перечень показателей, используемый при сборе информации для клинической характеристики пациентов, включаемых в исследование

Показатели	Формат данных	Единицы измерения/статус
Возраст	числовое	лет
Пол	выбор категории	мужчина, женщина
Вес	числовое	кг
Рост	числовое	см
САД	числовое	мм рт ст
ДАД	числовое	мм рт ст
ЧСС	числовое	уд/минуту
Класс стенокардии	числовое	класс
Перенесенный ИМ	логическое	имеется/отсутствует
Поражение экстракоронарных артерий	логическое	имеется/отсутствует
Предшествующие кардиохирургические вмешательства	логическое	имеется/отсутствует
Сахарный диабет	логическое	имеется/отсутствует
ХОБЛ	логическое	имеется/отсутствует
Артериальная гипертензия	логическое	имеется/отсутствует
ОНМК/Мозговой инсульт	логическое	имеется/отсутствует
Курение	логическое	имеется/отсутствует
Индекс курение	числовое	Ед
Общий белок	числовое	г/л
Глюкоза крови	числовое	ммоль/л
Na+	числовое	ммоль/л
K+	числовое	ммоль/л
Гематокрит	числовое	Ед
Фибриноген	числовое	ммоль/л
АлАТ	числовое	Ед
АсАТ	числовое	Ед
МНО	числовое	Ед
Креатинин	числовое	ммоль/л
ФВ	числовое	%
КДР	числовое	мм
КСР	числовое	мм
КСО	числовое	мл
КДО	числовое	мл
Повышенное давление ЛА	логическое	имеется/отсутствует
ТМЖП	числовое	мм
Аневризма ЛЖ	логическое	имеется/отсутствует
Гипертрофия ЛЖ	логическое	имеется/отсутствует
Прием бета-блокаторов	логическое	имеется/отсутствует
Прием инг АПФ	логическое	имеется/отсутствует
Прием болкаторов Ca++ каналов	логическое	имеется/отсутствует
Прием диуретиков	логическое	имеется/отсутствует
Прием статинов	логическое	имеется/отсутствует
Показатель S _{сум}	числовое	%
EuroScore2	числовое	Ед
SYNTAX Score	числовое	Ед
Длительность операции	числовое	мин
Длительность искусственного кровообращения	числовое	мин
Длительность ИВЛ после операции	числовое	час
Уровень лактата крови после операции	числовое	ммоль/л
Осложнения	выбор категории	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствуют • Смерть • ФП • ОСН • ДН • Кровотечение
Койко-день после операции	числовое	дней

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ОСН – острая сердечная недостаточность (классификация по T.Killip), ДН – дыхательная недостаточность (принималась в случае нахождения больного после операции более 2 дней на искусственной вентиляции легких).

Клиническо-лабораторно-инструментальное описание группы

Структура учитываемых показателей при сборе клинической информации о включаемых в исследование пациентах представлена в таблице 1.

Использование шкал EuroScore2 и SYNTAX Score в исследовании применяется для лучшей объективности определения тяжести состояния пациентов перед операцией и степени поражения коронарного русла.

Определения и понятия, используемые в дизайне исследования

Изолированное АКШ – вмешательство, при котором выполняется только аорто-коронарное шунтирование, и не сочетается одновременно с другими хирургическими процедурами на сердце, сосудах. Например, с одномоментной коррекцией клапанов сердца, или одномоментной эндартерэктомией в сонной артерии и т.п.

ФПГ – регистрация колебаний давления кровенаполнения в сосудах дистального русла датчиком ближнего инфракрасного диапазона, работающего в отраженном свете.

Показатель $S_{\text{сум}}$ – суммарный процент синхронизации - время, на протяжении которого 0,1 Гц-ритмы были синхронизованы во время записи ЭКГ и ФПГ, к общему времени записи.

SYNTAX Score – шкала оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (<http://www.syntaxscore.com>).

EuroScore2 – шкала оценки риска при кардиохирургических вмешательствах (<http://www.euroscore.org/calc>).

Предшествующие кардиохирургические вмешательства – учитывались любые вмешательства на коронарных артериях, а также вмешательства связанные со вскрытием перикарда.

Поражение экстракардиальных артерий – как минимум одно из перечисленных явлений:

- клиническая «перемежающаяся» хромота;
- окклюзия или стеноз >50% сонной артерии;
- имеющиеся или запланированные вмешательства на брюшной аорте, артериях конечностей или сонных артериях.

ХОБЛ – заболевания легких, сопровождающиеся длительным приемом бронходилаторов и/или стероидов.

ФК ХСН – функциональный класс по Нью-Йоркской классификации, на основании теста 6-ти минутной ходьбы.

Класс стенокардии – класс нагрузки (клинически), при которой возникает типичный ангинозный приступ согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов (CCS).

Определения для расчета EuroScore2

ХПН – 3 категории тяжести почечной недостаточности, основанные на расчёте клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault. В предыдущей модели EuroScore учитывался непосредственно уровень креатинина в сыворотке крови.

Активный эндокардит – прием антибиотиков по поводу эндокардита в период вмешательства.

Критическое состояние перед операцией – желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, эпизод/эпизоды внезапной сердечной смерти, предоперационный массаж сердца, предоперационная вентиляция легких, предоперационная инотропная поддержка или внутриаортальная балонная контрпульсация, предоперационная острая почечная недостаточность (анурия или олигурия <10 мл/ч).

Легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии. 2 категории тяжести:

- средняя: систолическое давление 31-55 мм рт. ст.,
- тяжелая: систолическое давление >55 мм рт. ст.;

Срочность операции - 4 категории срочности:

- плановая – запланированное вмешательство в установленный день;
- срочная – выполнение необходимо выполнить в ближайшее время, но такие пациенты могут быть отпущены домой;
- экстренная – вмешательство необходимо выполнить до начала следующего рабочего дня с момента принятия решения о необходимости ее проведения;
- по жизненным показаниям - вмешательство, требующее сердечно-легочной реанимации (наружного массажа сердца) по пути в операционную;

Ограничение подвижности пациента - тяжелое нарушение подвижности по причине неврологических расстройств или патологии костно-мышечного аппарата.

Тяжесть вмешательства – сочетание нескольких вмешательств на сердце, таких как:

- АКШ
- Пластика и/или протезирование клапанов сердца
- Протезирование аорты
- Реконструкция любых дефектов
- «лабиринт»
- резекция опухоли сердца

Ожидаемые результаты исследования

Предполагается установить связь между выраженностью заболевания, то есть поражением коронарного русла (шкала SYNTAX Score) и степенью дисфункции вегетативной регуляции в системе кровообращения (показатель $S_{\text{сум}}$). Вероятно чем сильнее поражение коронарных артерий, тем выраженнее степень вегетативной дисфункции. Ранее нами были получены результаты, в которых значение показателя $S_{\text{сум}} < 20\%$ при остром ИМ (острой выраженной ишемии) – являлось чувствительным индикатором повышенного риска смерти в течение пяти лет, характеризующийся лучшей прогностической значимостью относительно таких

общепринятых клинических показателей, как возраст, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения и перенесенного ранее инфаркта миокарда, артериальной гипертонии, инсульта и др.

После хирургической реваскуляризации миокарда практически полностью восстанавливается коронарный кровоток, соответственно восстанавливается перфузия миокарда и уменьшается степень выраженности хронической ишемии. В настоящее время непонятно, связана ли дисфункция вегетативной регуляции со сниженной перфузией, то есть хронической ишемией миокарда или непосредственно с поражением коронарных артерий – как одного из звеньев регуляции сосудистого тонуса. Интерес представляет и динамика показателя синхронизации в течение периода наблюдения: как изменится состояние вегетативной регуляции сосудистого тонуса через 6 месяцев, и через 12 месяцев.

Конфликт интересов

Авторы заинтересованы в комментариях и отзывах по дизайну исследования всех коллег, занимающихся работой в данной области. Статья написана в рамках Гранта Президента РФ для молодых кандидатов наук на 2014-2015 гг. №МК-6306.2014.7. Просьба направлять отзывы на E-mail: shvartz.va@ya.ru

Литература

1. Cohen M.A., Taylor J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol* 2002; 542(Pt 3): 669-683.
2. Buchner T., Zebrowski J.J. Oscillations in the cardiovascular system--physical models for the interpretation of physiological phenomena. *Kardiol Pol* 2010; 68, Suppl 5: S391-S399.
3. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 34-39.
4. Computing complexity in cardiovascular oscillations: Selected papers from the 6th Conference of the ESGCO. *Computers in Biology and Medicine* 2012; 42: 265-266.
5. Lehrer P., Eddie D. Dynamic processes in regulation and some implications for biofeedback and biobehavioral interventions. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013; 38(2): 143-155.
6. Huikuri H.V., Makikallio T.H., Peng C.K., et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(1): 47-53.
7. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R., et al. Short-term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild essential hypertension. *Clin Sci (Lond.)* 2003; 105(5): 609-614.
8. Kiviniemi A.M., Tulppo M.P., Wichterle D., et al. Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med* 2007; 39(1): 54-62.
9. Kiviniemi A.M., Tiinane S., Hautala A.J., et al. Frequency of slow oscillations in arterial pressure and R-R intervals during muscle metaboreflex activation. *Auton Neurosci* 2010; 152(1-2): 88-95.
10. Faes L., Porta A., Rossato G., et al. Investigating the mechanisms of cardiovascular and cerebrovascular regulation in orthostatic syncope through an information decomposition strategy. *Auton Neurosci Basic Clin* 2013; 178: 76-82.
11. Moorman J.R., Delos J.B., Flower A.A., et al. Cardiovascular oscillations at the bedside: early diagnosis of neonatal sepsis using heart rate characteristics monitoring. *Physiol Meas* 2011; 32(11): 1821-1832.
12. Porta A., Zebrowski J. Inferring cardiovascular control from spontaneous variability. *Auton Neurosci* 2013; 178(1-2): 1-3.
13. Волчкова Е.А., Затеишикова А.А., Шаврин И.В. и др. Влияние вегетативного баланса на развитие фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Анналы аритмологии* 2014; 11(1): 24-31.
14. Боровкова Е.И., Ишбулатов Ю.М., Миронов С.А. Методика оценки синхронизованности ритмов регуляторных систем для анализа сигналов в реальном времени. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(3): 390-395.
15. Van de Borne P., Montano N., Pagani M., et al. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95(6): 1449-1454.
16. La Rovere M.T., Bigger Jr J.T., Marcus F.I., et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
17. Takalo R., Korhonen I., Majahalme S., et al. Circadian profile of low-frequency oscillations in blood pressure and heart rate in hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(9 Pt 1): 874-881.
18. Kiviniemi A.M., Tiinane S., Hautala A.J., et al. Low-frequency oscillations in R-R interval and blood pressure across the continuum of cardiovascular risk. *Auton Neurosci* 2010; 158(1-2): 92-99.
19. Pagani M., Montano N., Porta A., et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95(6): 1441-1448.
20. Julien C., Chapuis B., Cheng Y., Barres C. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(4): R834-R841.
21. Gridnev V.I., Kiselev A.R., Kotelnikova E.V., et al. Influence of external periodic stimuli on heart rate variability in healthy subjects and in coronary heart disease patients. *Human Physiology* 2006; 32(5): 565-573.
22. Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., et al. 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.
23. De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 1987; 253(3 Pt 2): H680-H689.
24. Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 1996; 93: 1527-1532.
25. Bertram D., Barres C., Cuisinaud G., Julien C. The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *J Physiol* 1998; 513(Pt 1): 251-261.
26. Julien C., Chapuis B., Cheng Y., Barres C. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(4): R834-R841.
27. Kiselev A.R., Bespyatov A.B., Posnenkova O.M., et al. Internal Synchronization of the Main 0.1-Hz Rhythms in the Autonomic Control of the Cardiovascular System. *Human Physiology* 2007; 33(2): 188-193.
28. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. 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.

29. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив* 2007; 79(4): 23-31.