

## О ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОГО ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. В.П. Нестеров\*, #, А.И. Бурдыгин\*, К.Б. Иванов\*, С.М. Коротков\*, К.В. Соболев\*, С.И. Сороко\*, И.В. Шемарова\*

\*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
просп. Тореза, 44, Санкт-Петербург, 194223, Россия

#E-mail: nesterov@iephb.ru

Поступила в редакцию 02.09.2022 г.

После доработки 26.09.2022 г.

Принята к публикации 27.09.2022 г.

Оценена возможность применения разработанного метода артериальной пьезопульсометрии для неинвазивного изучения особенностей функционирования периферических механизмов автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов, отличающихся по возрасту и состоянию своего здоровья. Акцентируется значимость определения variability параметров пульсовых волн артериального давления крови в качестве меры оценки участия и роли компонентов нейроэндокринного (симпато-адреналового) эфферентного звена в формировании быстрой и хорошо регулируемой ответной реакции системной гемодинамики, использующей в качестве эффекторов миоциты левого желудочка сердца. Обсуждается целесообразность персонализированного использования метода артериальной пьезопульсометрии при пульсометрической диагностике функционального состояния и характера автономной регуляции функций сердечно-сосудистой системы у пациентов для раннего выявления патологических состояний и нарушений деятельности периферических механизмов, обеспечивающих адекватное кровоснабжение у человека.

*Ключевые слова:* автономная регуляция сердца, variability, спектральный анализ.

DOI: 10.31857/S0006302922060179, EDN: OBNKE

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) находятся на первом месте среди причин смертности населения в развитых странах мира. При естественном старении организма человека в условиях воздействия на него патофизиологических факторов функциональное состояние этой системы постепенно ухудшается. Важнейшую роль в жизнеобеспечении его организма играют механизмы автономной (вегетативной и эндокринной) регуляции ССС. Ухудшение нормаль-

ного функционирования этих механизмов нарушает соответствие системного кровотока потребностям организма в кислороде и питательных веществах и снижает сложившуюся в процессе эволюции человека способность его функциональных систем к саморегуляции и адаптации к непрерывно изменяющимся условиям среды. Поэтому еще со времен древней китайской медицины большое внимание уделялось пульсовой диагностике как основе неинвазивного контроля за состоянием здоровья человека при его лечении. С этой целью в мире постоянно совершенствуются и разрабатываются новые способы функциональной диагностики, выявляющие патофизиологические изменения ССС на ранних стадиях развития, еще в отсутствие клинической картины, когда возможна наиболее эффективная терапия.

Методом, сочетающим в себе простоту и точность неинвазивной оценки получаемой информации, является компьютерная пульсометрическая диагностика ССС. Среди вариантов этого метода наиболее распространенными стали спо-

*Сокращения:* ССС – сердечно-сосудистая система, ПАДК – пульсовое артериальное давление крови, ЛЖС – левый желудочек сердца,  $V_{pp}$  – скорость роста пульсового давления крови, АПП – артериальная пьезопульсометрия, АДК – артериальное давление крови,  $V_{maxPP}$  – максимальная скорость прироста пульсового давления крови, RW – отраженная волна, PPn – нормализованное пульсовое давление крови, TNN – длительность кардиоцикла, AIx – индекс аугментации, HF – высокочастотный диапазон, LF – низкочастотный диапазон, ULF – ультранизкочастотный диапазон, ГК – гуморальные катехоламины, ВНС – вегетативная нервная система,  $*TP_r$  – спектральная мощность колебаний параметров волны ПАДК, ЧСС – частота сердечных сокращений.

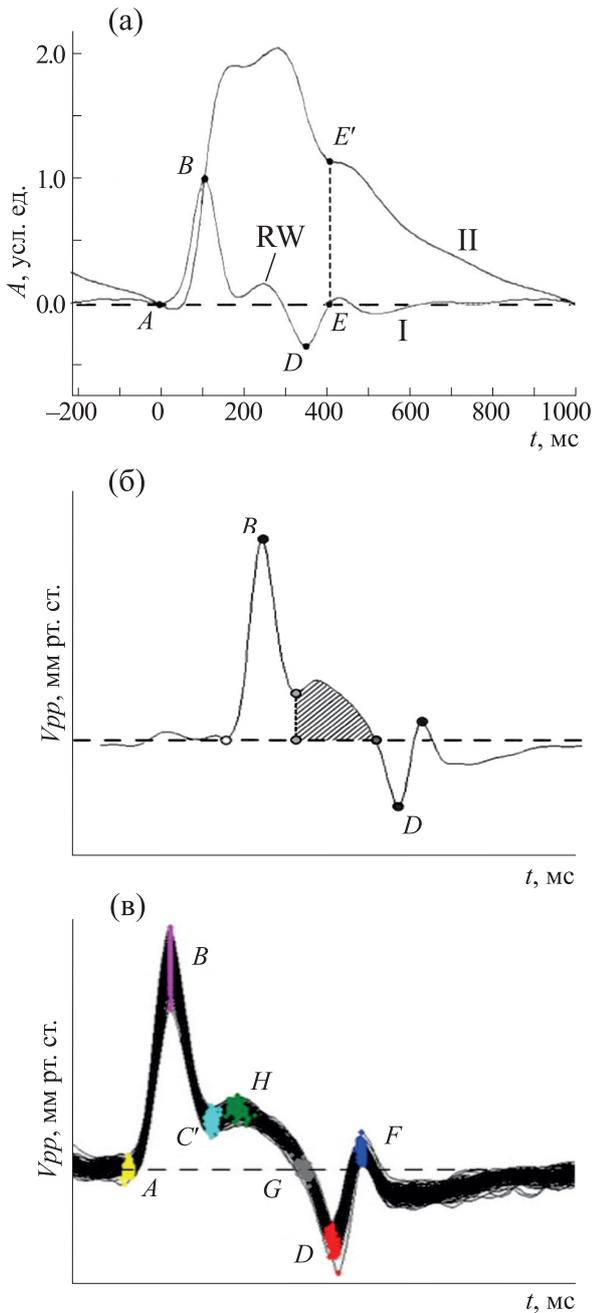
собы, использующие регистрацию колебаний объема пульсовых волн артериального давления крови (ПАДК) – «объемная сфигмография» [1]. Плетизмографический датчик устанавливается на поверхности пульсирующего участка тела над близко прилегающей артерией. Однако регистрируемый при этом сигнал включает дополнительную составляющую, обусловленную колебаниями капиллярного и венозного кровенаполнения, а также неуправляемыми изменениями объема структурных компонентов тканей, находящихся между пульсирующей артерией и прижатым датчиком. Это сглаживает контур графика волны ПАДК, что снижает точность анализа и информативность метода. Литературные и наши собственные данные показали перспективность использования для такого анализа технологии дифференциальной сфигмографии [2] на основе пьезодатчиков, что обеспечивало бы более высокую точность диагностики по сравнению с объемной сфигмографией. Исходя из этого, нами были разработаны новые пульсометрические способы (Патенты РФ на изобретения, 2006–2020 гг.; руководитель и основной разработчик – д.б.н. В.П. Нестеров) неинвазивного изучения функционального состояния ССС и характера ее регуляции у человека. Важным постулатом для нас при этом было то, что нагнетательная функция сердца, обеспечивающая адекватное кровоснабжение органов и тканей у пациента, определяется не только центральным нервным контролем, но и зависит от характера регуляции сократительной способности и активности мышечных эффекторов ССС – в основном кардиомиоцитов левого желудочка сердца (ЛЖС). При этом учитывали, что сократительные характеристики мышечных эффекторов не только отражают особенности возбуждения со стороны эфферентного звена системы автономной (нейрогуморальной) регуляции, но и сами количественно отражаются в величинах функциональных параметров пульсовых волн артериального давления крови. Существенным являлось и то, что дифференциальная функция скорости роста пульсового давления крови ( $V_{pp}$ ) от аргумента  $t$  не зависела от неуправляемых колебаний объема тканей под датчиком. Эти и другие представления легли в основу нашего выбора дифференциальной сфигмографии как перспективного аналитического способа, на основе которого можно было разработать новую версию неинвазивного метода для оценки *in vivo* функциональных характеристик кардиомиоцитов ЛЖС, а также выявления специфики формирования активности периферических механизмов автономной регуляции мышечных эффекторов ССС у человека. К настоящему моменту времени завершен определенный этап НИОКР, накоплен опыт проведения обследования разных по возрасту и состоянию здоровья па-

циентов, полученные результаты по частям опубликованы в центральных научных журналах и представлены на разных форумах. Возникла необходимость собрать их вместе и в виде новых биотехнологических наработок изложить их в разделе «Материалы и методы» соответствующего научного журнала, акцентируя новые диагностические возможности метода артериальной пьезопульсометрии (АПП). Такие исследования открывали перспективу неинвазивного изучения физиологических механизмов, участвующих в обеспечении оптимального и устойчивого динамического равновесия кровоснабжения органов и тканей обследуемых лиц. В данной работе рассматриваются и анализируются основные результаты, полученные в последнее время нашим коллективом в ходе разработки инновационного метода АПП с целью неинвазивного анализа периферических механизмов автономной регуляции насосной (инотропной) функции ССС у человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано более 140 условно здоровых (без патологии ССС в анамнезе) мужчин и женщин в возрасте 18–86 лет в нормальных условиях физического и эмоционального покоя. Было выполнено более 220 сеансов спектрального анализа, в каждом из которых регистрация длилась (в основном) от 5 до 10 мин после предварительного отдыха. При анализе параметров волны ПАДК оценивали и функциональное состояние ССС, и активность периферических механизмов ее автономной регуляции у пациентов. При таком обследовании в одну сессию регистрации анализировалось до 300–800 пульсовых волн артериального давления крови (АДК), что обеспечивало необходимую статистическую точность усредненного результата спектрального анализа. Результаты индивидуальных анализов объединяли в соответствующие возрастные группы и в них определяли средние значения для выявления возрастной или гендерной специфики анализируемых параметров.

В основе метода АПП лежат разработанные нами компьютерный комплекс дифференциальной сфигмографии и соответствующие алгоритмы, способы и устройства. Аппаратную базу этого комплекса составляют два синхронно функционирующих пьезокерамических датчика и адаптер-преобразователь, осуществляющий интерфейс между ними и персональным компьютером. Пьезодатчики непосредственно преобразовывают локальные механические толчки пульсирующих артерий в электрические сигналы, которые регистрируются графически в виде кривых скорости пульсового изменения величины АДК в прилегающих к датчикам артериальных сосудах.



**Рис. 1.** (а) – График дифференциальной пьезопульсограммы (I) и соответствующая сфигмограмма (II), зарегистрированные с *a. radialis* испытуемого М. (82 года); точка *E* – момент закрытия аортального клапана. По оси ординат – амплитуда волн ПАДК, усл. ед. (б) – График усредненного кардиоцикла с расчетными точками, заштрихованная часть – накладка отраженной волны RW. (в) – Вспомогательный график, вертикальный разброс точек *B* отражает вариабельность параметра  $V_{\max PP}$ . Основа рисунков взята из работы [3].

Опытные образцы этого комплекса прошли клинические испытания в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, а также в Санкт-Петербургской

клинической больнице РАН. Испытания показали, что данный метод неинвазивно и достоверно оценивает параметры пульсовых волн АДК у человека и не оказывает негативного воздействия на его организм.

Разработанное программное обеспечение визуализирует локальные изменения ПАДК в виде волновых графиков дифференциальных пьезопульсограмм и осуществляет непрерывную запись, преобразование, математическую обработку и отображение результатов на мониторе персонального компьютера. На рис. 1а для сравнения приведены графики основных рассматриваемых пульсометрических методов – дифференциальной сфигмографии (рис. 1а, I) и объемной сфигмографии (рис. 1а, II), где по оси  $Y$  отложены значения амплитуды волн ПАДК в усл. ед., а по оси  $X$  – время  $t$  в мс. На рис. 1б представлен график зависимости скорости  $V_{pp}$  (мм рт. ст./с) изменения величин параметров волны ПАДК от  $t$ . Величина ПАДК =  $PP = САД - ДАД$ , где  $PP$  – англ. «pulse pressure», САД – систолическое, а ДАД – диастолическое АДК. График дифференциальной пьезопульсограммы является первой производной графика зависимости  $V_{pp}$  от  $t$  ( $V_{pp} = dPP/dt$ ). Это определяет математически однозначное расположение на графике расчетной точки *A* как точки начала фазы изгнания крови, соответствующей моменту открытия аортального клапана. В этой точке величина ПАДК равна диастолическому артериальному давлению крови, что позволяет провести через эту точку горизонтальную (нулевую) изолинию, определяющую площадь под или над кривой графика и отражающую прирост или уменьшение артериального давления крови в левом желудочке сердца. Используется принятая в медицине размерность артериального давления – мм рт. ст. График дифференциальной пьезопульсограммы каждого кардиоцикла имеет вид волнообразного контура с характерными перегибами и пересечениями с нулевой линией, что позволяет с более высокой точностью по сравнению с объемной сфигмографией анализировать динамику амплитудно-временных параметров таких графиков на основе разработанных устойчивых компьютерных алгоритмов выделения расчетных точек. На рис. 1б представлен вариант расстановки расчетных точек на дифференциальном графике пульсовой волны АДК, используемый в нашей работе [3].

В качестве универсального параметра используется точка *B* абсолютного положительного экстремума на графике дифференциальной пьезопульсограммы. Амплитуда этой точки оценивает максимальную скорость роста систолической волны ПАДК –  $V_{\max PP}$ . Эта величина не зависит от изменений объема тканей под датчиком и на эту точку никогда не накладывается отраженная от общего сосудистого сопротивления обратная

(отраженная) волна (RW, reflected wave), соответствующая заштрихованной площади на рис. 1б). Эти свойства точки *B* позволяют наиболее точно, неинвазивно и удобно оценивать сократительную способность миокарда ЛЖС по ординате этой точки, а по ее абсциссе — момент достижения наибольшей скорости роста величины  $V_{pp}$ . Точка *C* — момент достижения максимальной величины нормализованного пульсового давления крови (PPn) в фазу изгнания крови из ЛЖС, если площадь  $CG \leq 0$ ; точка *D* — момент развития максимальной скорости снижения величины ПАДК на катакротическом участке пульсовой волны, которая, как можно видеть на рис. 1а и 1б, сначала выравнивается с величиной АДК на входе в аорту (нижний экстремум), а затем из-за превышения АДК в аорте над внутрижелудочковым АДК в начале фазы расслабления ЛЖС створки аортального клапана начинают закрываться до момента его полного перекрытия, который обозначен нами точкой *E* (принято считать, что этот момент соответствует инцизуре на графике сфигмограммы, как на рис. 1а, что совпадает с нашими данными). Момент, обозначенный точкой *E*, наиболее близок к точке пересечения линии графика анакротического подъема дикротической волны с нулевой изолинией; *F* — момент достижения максимальной скорости прироста дикротической волны АДК; *G* — момент достижения максимальной величины ПАДК (PP) в фазу изгнания крови из ЛЖС, если интеграл площади  $CG > 0$ . В этом случае ПАДК из-за наложения RW увеличивается относительно нормализованной величины (PPn) на долю, пропорциональную RW в процентах, что учитывается при компьютерной калибровке сигнала с помощью сфигмоманометра. Интервал *B–B* (аналог RR-интервала комплексов QRS при электрокардиографии) в данной работе в соответствии с международными стандартами [4] называется длительностью кардиоцикла (TNN), а ошибка его определения равна  $\pm 1$  мс при частоте дискретизации сигнала 1 кГц. Все сказанное свидетельствует о высокой точности метода АПП при анализах колебаний параметров пульсовых волн АДК, отражающих функционирование регуляторных систем, поддерживающих необходимый уровень артериальной гемодинамики у пациентов. Соотнося измеренную сфигмоманометром величину ПАДКсф (= САДсф - ДАДсф), которая включает и возможную добавку RW к ПАДК, со средней величиной пульсового давления крови, вычисленной в этот же период путем интегрирования по площади *ABC* при  $CG \leq 0$  или *ABG* при  $CG > 0$ , (при наложении RW на волну ПАДК) в условных единицах компьютерной «оцифровки», определяли калибровочный коэффициент пропорциональности. С его помощью единицы «оцифровки» автоматически пересчитывали и выражали величину параметра PP (или

PPn) в соответствующих им единицах измерения (мм рт. ст.). Аналогично, используя вычисленную значимость единиц «оцифровки», оценивали величины параметров  $V_{maxPP}$  (в мм рт. ст./с) для дальнейших исследований. Эти параметры после калибровки использовали в качестве физиологических индикаторов или маркеров, которые рассматривались с целью выявления возможных признаков возникновения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При оценке показателей гемодинамики использовали только положительные величины аугментации волны ПАДК (над изолинией). Это уточняло смысл определения индекса аугментации ( $AI_x = RW \cdot 100 / PP$ , %), как показателя, который указывает на сколько процентов в среднем увеличивается каждая нормализованная волна ПАДК (PPn) из-за наложения на нее RW. Вертикальный разброс (вариабельность) расчетных точек *B* на графиках, сложенных по одной и той же абсциссе (рис. 1в), отражает активность механизмов системы регуляции величины  $V_{maxPP}$ . Горизонтальный разброс точек *B* на графиках, сложенных таким же образом, но по одной и той же ординате, отражает вариабельность сердечного ритма (рассчитывается по величине TNN). Вариабельность этих параметров оценивали посредством измерения спектральной мощности колебаний точки *B* по частотным диапазонам, рекомендованным международными стандартами для оценки вариабельности сердечного ритма. При этом исходили из собственных, а также ранее установленных данных литературы, свидетельствующих о сходстве волновой структуры колебаний TNN и ПАДК [5].

Анализировали частотные диапазоны, связанные с разными звеньями системы автономной регуляции: высокочастотный диапазон (Д-НФ, 0.15–0.4 Гц), отражающий мощность колебаний дыхательных волн; низкочастотный диапазон (Д-LF, 0.04–0.15 Гц), отражающий мощность колебаний вазомоторных волн с частотой близкой к 0.1 Гц, и ультранизкочастотный диапазон (Д-ULF, 0.003–0.04 Гц), отражающий мощность колебаний параметров наиболее медленных волн ПАДК, который обычно связывают с психоэмоциональными воздействиями. В Д-ULF реализуется регуляторная активность гуморальных катехоламинов (ГК) — адреналина и норадреналина, выделяющихся из мозгового вещества коры надпочечников и воздействующих на те же адренорецепторы миоцитов ССС, на которые действует и нейромедиатор симпатических эфферентных нервных волокон. ГК высвобождаются, как мы полагаем, в виде порций определенного количества молекул, которые условно можно для краткости назвать «квантами» ГК. Эти «кванты» ГК, не дожидаясь равновесного распределения в крови, сразу взаимодействуют с адренорецепто-

рами миоцитов ССС и волнами с длительностью от ~33 с до ~6.5 мин усиливают амплитуду колебаний параметров пульсовых волн АДК. Известный «очень низкочастотный» Д-VLF (0.03–0.04 Гц), не несущий существенной информации, рассматривался как пограничная полоса между Д-LF и Д-ULF. Поскольку в эту полосу чаще попадали крайние фрагменты Д-ULF, диапазоны VLF и ULF объединяли и анализировали их как единый диапазон Д-ULF.

Сердечная недостаточность, возникающая чаще при ишемической болезни сердца, является основной причиной смерти при патологиях ССС и при старении организма человека. При этом ухудшается функциональное состояние стенок артериальных сосудов из-за развития атеросклероза, т.е. их уплотнения за счет разрастания соединительной ткани и сужения просвета сосудов, что приводит к увеличению их жесткости (arterial stiffness). Эти изменения сопровождаются ростом скорости распространения пульсовой волны АДК, как по аорте и артериям от сердца ( $V_{ao}$  и  $V_{ar}$ , м/с), так и обратно к сердцу (отраженная волна RW). Два синхронно работающих канала в методе АПП не сложно по выполнению оценивают эту жесткость по скорости пробега точки  $B$  волн ПАДК между двумя пьезодатчиками [6]. Такой способ соответствует «золотому стандарту» принятой оценки жесткости стенок артерий. Вариабельность параметров  $V_{maxPP}$  и  $PPn$  отражает внутриклеточные процессы, запускаемые рецепторами сарколеммы кардиомиоцитов, и на нее в норме не влияют колебания волн RW. Основной причиной накладки RW на катакрату волны ПАДК может быть ее ускоренный возврат по артериальному сосуду с повышенной жесткостью ее стенки, вызванной воздействием различных по природе физиологически активных факторов, что и обеспечивает попадание RW в полость ЛЖС еще до полного закрытия аортального клапана. Величина RW при этом может служить мерой оценки аугментации пульсовой волны АДК, которая, наряду с величинами скоростей распространения ПАДК по артериальным сосудам ( $V_{ao}$  и  $V_{ar}$ ), также может служить физиологическим маркером жесткости стенок артерий. Гемодинамические последствия повышения этой жесткости рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркта миокарда, инсульта и др.) [7].

При спектральном анализе использовали метод математического преобразования по Lomb-Scargle («Lomb-Scargle periodogram») [8]. Этот метод позволял более точно по сравнению с распространенным методом Фурье («Fast Fourier transform») оценивать участие гуморальных катехоламинов в автономной регуляции ССС у обследуемых лиц. Это является существенным, поскольку «разброс» величин изучаемых пара-

метров содержит информацию об активности периферических механизмов системы автономной регуляции. Каждый из выбранных для спектрального анализа параметров пульсовых волн АДК ( $*V_{maxPP}$ ,  $*PPn$  и  $*TNN$ ; отмечены – \*) во все выделенные периоды жизни обследуемых обладает собственным спектром частот колебаний с определенной мощностью ( $*TP_f$ ). Из них с целью более подробного анализа были выделены укороченные фрагменты  $*P_f$ , входящие в виде суммы в величины  $*TP_f$ , соответствующие принятым частотным диапазонам –  $*P_f(HF)$ ,  $*P_f(LF)$  и  $*P_f(ULF)$ . Вариабельность этих фрагментов, как мы полагаем, отражает функционирование определенных периферических механизмов важнейших систем автономной регуляции ССС. Разброс их колебаний в границах соответствующих диапазонов частот дает возможность оценки их функциональной активности, отражающей процессы синаптической передачи регуляторных сигналов от окончаний симпатических и парасимпатических эфферентных волокон вегетативной нервной системы (ВНС), а также сигналов от нейроэндокринной системы, переносимых ГК. Таким образом, спектральная мощность колебаний каждого из основных выбранных параметров ( $*V_{maxPP}$ ,  $*PPn$  и  $*TNN$ ) в разработанном методе АПП представлена как суммарный результат спектрального анализа колебаний фрагментов  $*P_f$  сотен пульсовых волн пьезопульсограммы одного сеанса регистрации пульса у одного пациента. При этом вариабельные фрагменты, складываясь в своем частотно-временном диапазоне, образуют одно общее диаграммное пространство, площадь которого единой величиной оценивает функциональную активность конкретного эфферента. Это обеспечивает высокую точность анализов величин, характеризующих спектральную мощность вариабельности показателей в каждом диапазоне частот для каждого параметра со своей размерностью:  $*V_{maxPP}$  – (мм рт. ст./с)<sup>2</sup>;  $*PPn$  – (мм рт. ст./с)<sup>2</sup> и  $*TNN$  – мс<sup>2</sup>. В данной работе было решено ограничиться анализом параметров, которые непосредственно отражают функционирование механизмов, обеспечивающих формирование вариабельных контуров пульсовых волн артериального давления крови, т.е.  $*V_{maxPP}$  и  $*PPn$ . Частотно-временной анализ вариабельности сердечного ритма благодаря широкому и медицинскому, и коммерческому использованию методологии ЭКГ очень хорошо изучен и ему посвящена обширная литература. Поэтому далее результаты спектрального анализа вариабельности параметра  $*TNN$  обсуждаться не будут. Основные результаты представлены в виде средней величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего; о статистической достоверности различий между средними значениями судили по  $t$ -критерию

Стюдента, различия считали достоверными при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка метода пьезопульсометрического анализа пульсовых волн артериального давления крови дала возможность неинвазивно и количественно оценивать у широкого круга разных пациентов функциональное состояние и индивидуальные особенности автономной регуляции их ССС. Метод АПП в данной статье был применен с целью расширения знаний о функционировании периферических механизмов эфферентного звена автономной регуляции функций системы кровообращения и изучения специфичности распределения спектральной мощности вариабельности параметров пульсовых волн АДК у человека. Работы в этом направлении были мотивированы более ранними результатами упрощенного контурного анализа волн ПАДК у молодой женщины 20 лет (В.) и у пожилого мужчины 75 лет (М.). При регистрации с *a. carotis* были получены данные: у В. – частота сердечных сокращений (ЧСС) равна 75 уд/мин,  $AIx = 13.6 \pm 4.5\%$ ,  $V_{maxPP} = 339 \pm 33$  мм рт. ст./с и у М. – ЧСС = 55 уд/мин,  $AIx = 26.3 \pm 2.3\%$ ,  $V_{maxPP} = 626 \pm 25$  мм рт. ст./с. Видно, что сниженный (по сравнению с девушкой) сердечный ритм у пожилого М. сопровождается статистически значимыми повышениями величин  $AIx$  и  $V_{maxPP}$ . С учетом этих результатов был проведен дополнительный сравнительный контурный анализ сократительных характеристик пульсовых волн АДК у расширенного состава лиц разного возраста и пола [9]. Результаты этого анализа показали, что гендерный и возрастной факторы проявляются в виде лишь не ярко выраженных тенденций при сопоставлении средних величин их пульсовых параметров (величины  $V_{maxPP}$ ,  $PPn$  и др. у мужчин были несколько выше, чем у равновозрастных женщин), но их различия при стандартном (5–10 мин) обследовании оставались статистически недостоверными ( $p > 0.05$ ). Поэтому в данной работе, с учетом вышеизложенного, в каждом частотном и возрастном диапазоне результаты оценки параметров пульсовых волн АДК обследованных женщин и мужчин для повышения репрезентативности объединяли в одни группы.

Регуляция сокращений миоцитов ЛЖС, обеспечивающих инотропную и, в целом, насосную функцию сердца, в значительной степени определяется активацией их сарколеммальных  $\beta_1$ -адрено- и М-холинорецепторов эфферентами ВНС, а также катехоламинами, выделяющимися из мозгового вещества коры надпочечников. Это позволяет предполагать, что у человека основными периферическими механизмами автономной

регуляции нагнетательной функции ССС являются разнонаправленные симпатико-адреналовые (+) и холинергические (–) взаимодействия с соответствующими рецепторами сарколеммы кардиомиоцитов. Сравнительная оценка влияния изменений возраста на спектральную мощность колебаний параметров пульсовых волн АДК, вызванных этими воздействиями, показала, что эти результаты отражают многообразие факторов, влияющих на физико-химическое состояние сократительных систем мышечных эфферентов, обеспечивающих уровень кровоснабжения органов и тканей. Такая причина становится основанием изменений индивидуальной вариабельности величин параметров волн ПАДК, которые выбраны в качестве физиологических маркеров функционального состояния системы автономной регуляции их мышечных эфферентов. Следует отметить выявленное в ходе данного исследования некоторое осложнение с получением результатов. С одной стороны, при контурном анализе волн ПАДК и упрощенном определении величин  $*TP_f$  разновозрастных пациентов мы видим явные и направленные тенденции возрастных изменений спектральной мощности колебаний (или соответствующей функциональной активности) окончаний эфферентов. С другой стороны, из-за невозможности усреднить спектральные мощности вариабельности  $*P_f$  и  $*TP_f$  и выполнить стандартную статистическую обработку, мы сталкиваемся с ограничениями из-за большого разброса регистрируемых экспериментальных величин. Все это убеждает в целесообразности применения метода АПП в условиях персонализированного обследования пациентов. О специфичности индивидуального распределения и уровнях функциональной активности регулирующих эфферентных окончаний ВНС и гуморальных катехоламинов, выделяющихся из коры надпочечников, наглядно свидетельствуют полученные результаты, представленные в табл. 1 и 2. В табл. 1 можно видеть средние значения величин спектральной мощности колебаний показателей  $*TP_f$ , суммарно отражающих вариабельность фрагментов  $*P_f$  и характеризующих функциональную активность параметров  $*V_{maxPP}$  и  $*PPn$  трех разных возрастных этапов жизни пациентов. Обращает на себя внимание пониженная функциональная активность эфферентных окончаний ВНС и ГК коры надпочечников, воздействующих на соответствующие рецепторы кардиомиоцитов ЛЖС у пациентов наиболее старшей (III) группы, и сходство характера распределения повышенных активностей этих же эфферентов, воздействующих на те же рецепторы мышечных эфферентов в более молодых группах (I и II этапы).

Общее представление, сформированное на основе усредненных результатов изучения характе-

**Таблица 1.** Результаты спектрального анализа параметров пульсовых волн АДК (*a. carotis*) (возрастная групповая зависимость)

Возрастные этапы/Показатели	I этап (18–30 лет) ( <i>n</i> = 27)	II этап (31–65 лет) ( <i>n</i> = 29)	III этап (66–86 лет) ( <i>n</i> = 18)
<b>*VmaxPP, (мм рт. ст./с)<sup>2</sup></b>			
<b>*TP<sub>f</sub></b>	<b>398 ± 28</b>	389 ± 23	337 ± 43
<b>*P<sub>f</sub>(ULF)</b>	125 (31%)	<b>133 (34%)</b>	127 (38%)
<b>*P<sub>f</sub>(LF)</b>	<b>99 (25%)</b>	90 (23%)	62 (18%)
<b>*P<sub>f</sub>(HF)</b>	<b>176 (44%)</b>	166 (43%)	147 (44%)
<b>*PPn, (мм рт. ст.)<sup>2</sup></b>			
<b>*TP<sub>f</sub></b>	<b>401 ± 35</b>	393 ± 21	359 ± 36
<b>*P<sub>f</sub>(ULF)</b>	93 (23%)	<b>108 (27%)</b>	107 (30%)
<b>*P<sub>f</sub>(LF)</b>	<b>95 (24%)</b>	82 (21%)	62 (17%)
<b>*P<sub>f</sub>(HF)</b>	<b>212 (53%)</b>	203 (52%)	190 (53%)

Примечание. *n* – Число обследованных пациентов; \*P<sub>f</sub> – спектральные мощности колебаний фрагментов, входящих в соответствующие частотные диапазоны, и выраженные в относительных процентах от величин \*TP<sub>f</sub>. Полу жирным начертанием выделены величины \*TP<sub>f</sub> и \*P<sub>f</sub> с наибольшей вариабельностью в абсолютных значениях среди возрастных периодов.

ра распределения функциональной активности компонентов эфферентного звена, возбудило интерес к изучению возрастной зависимости характеристик индивидуальной вариабельности функциональной активности эфферентных окончаний ВНС и ГК надпочечников, воздействующих на рецепторы кардиомиоцитов ЛЖС. В табл. 2 показаны результаты обследования отдельных испытуемых разного возраста. У них по величинам \*P<sub>f</sub> оценивали спектральную мощность вариабельности отдельных фрагментов, составляющих общую величину \*TP<sub>f</sub>. Можно видеть, что даже при случайном и единичном выборе испытуемых обнаруживается определенная тенденция направленного возрастного снижения спектральной мощности колебаний показателя \*TP<sub>f</sub>, характеризующего вариабельность параметров \*VmaxPP и \*PPn пульсовых волн АДК пациентов. Тем не менее, сохраняется желательность использования персонализированного подхода при систематическом проведении анализов автономной регуляции функций ССС у человека неинвазивным методом АПП. В заключение можно прокомментировать представленные в табл. 2 результаты персонального обследования ряда участников нашего исследования.

Вначале помещены результаты спектрального анализа вариабельности параметров \*VmaxPP и \*PPn пульсовой волны АДК пациентки младшей группы (20 лет). Можно видеть, что наибольшую активность, обеспечивающую характерный для ее возраста высокий эмоциональный сердечный

ритм, необходимый для поддержания оптимальной гемодинамики, проявляют эфференты симпатического отдела ВНС (диапазон \*P<sub>f</sub>(LF)). Другая картина складывается при рассмотрении величин показателей характерных для следующей по возрасту группы обследуемых (31–65 лет). Для женщины 50 лет из этой группы характерным является повышенная величина регуляторной активности угнетающего транмиттера парасимпатического эфферента, действующего на М-холинорецепторы (\*P<sub>f</sub>(HF)) миоцитов ЛЖС. В этой же возрастной группе был выделен также мужчина 50 лет для расширения знаний об особенностях регуляции параметров ПАДК в самой большой по численности обследуемой группе. Было выполнено более 15 сессий регистрации его пьезопульсограмм для наибольшей точности и надежности оценки активности механизмов системы автономной регуляции параметров пульсовых волн АДК. Представленные комплекты из трех величин \*P<sub>f</sub> наиболее близко отражают вариабельность средних величин показателей его пульсограмм. Можно видеть, что для его системы автономной регуляции мышечных эффекторов ССС является характерным поддержание повышенной активности симпатического (\*P<sub>f</sub>(LF), 51% от \*TP<sub>f</sub>) и парасимпатического (\*P<sub>f</sub>(HF), 45% от \*TP<sub>f</sub>) эфферентов ВНС. Можно считать это отражением воздействия высокой активности симпатических эфферентов на β1-адренорецепторы миоцитов его ЛЖС и защитной реакции со стороны HF-эфферентов, угнетающих эффекты LF-

**Таблица 2.** Результаты спектрального анализа параметров пульсовых волн АДК (*a. carotis*) (возрастная индивидуальная зависимость)

Показатели / Обследуемые	$*TP_f$	$*P_f(\text{ULF})$	$*P_f(\text{LF})$	$*P_f(\text{HF})$
$*V_{\max PP}$ , (мм рт. ст./с) <sup>2</sup>				
Ж., 20 лет	555	114 (21%)	<b>329 (59%)</b>	112 (20%)
Ж., 50 лет	432	117 (27%)	112 (26%)	<b>202 (47%)</b>
М., 50 лет	330	96 (29%)	<b>169 (51%)</b>	65 (20%)
Ж., 57 лет	348	<b>257 (74%)</b>	49 (14%)	42 (12%)
Ж., 70 лет	245	<b>123 (50%)</b>	68 (28%)	54 (22%)
М., 85 лет	202	<b>96 (48%)</b>	14 (6%)	92 (46%)
$*PP_n$ , (мм рт. ст.) <sup>2</sup>				
Ж., 20 лет	539	82 (16%)	<b>339 (64%)</b>	112 (20%)
Ж., 50 лет	390	140 (36%)	81 (21%)	<b>169 (43%)</b>
М., 50 лет	304	61 (20%)	107 (35%)	<b>136 (45%)</b>
Ж., 57 лет	370	<b>255 (69%)</b>	44 (12%)	71 (19%)
Ж., 70 лет	308	<b>126 (41%)</b>	94 (31%)	88 (29%)
М., 85 лет	238	100 (42%)	30 (13%)	<b>108 (45%)</b>

Примечание.  $*P_f$  – спектральные мощности колебаний фрагментов, входящих в соответствующие частотные диапазоны, и выраженные в относительных процентах от величин  $*TP_f$ . Полужирным начертанием выделены величины  $*P_f$  с наибольшей вариабельностью среди фрагментов, составляющих в сумме соответствующие величины  $*TP_f$  (100%) у обследуемых пациентов.

эфферентов. В результате у него наблюдается нестабильное периодическое повышение ЧСС (до 85 уд/мин). В этой же группе была выбрана еще одна женщина (57 лет), которая обратила на себя внимание тем, что у нее возбуждающим регуляторным механизмом уже много лет оставалось практически только эндокринное воздействие гуморальных катехоламинов ( $*P_f(\text{ULF})$ , 69% от  $*TP_f$ ). С этим связано и то, что для нее был характерен высокий ритм сокращений сердца (ЧСС = 86 уд/мин) при пониженной активности эфферентов ВНС. Эту же женщину пригласили через 13 лет вновь стать добровольцем и войти в старшую возрастную группу в качестве одного из примеров. Как показали результаты, увеличение ее возраста существенно не изменило характер распределения функциональной активности ее периферических механизмов регуляции параметров пульсовых волн АДК. По-прежнему ее основным возбуждающим регуляторным воздействием оставалась регуляция в ультранизком частотном диапазоне ( $*P_f(\text{ULF})$ , 41% от  $*TP_f$ ), при этом сохранялись высокий ритм сокращений сердца (ЧСС = 88 уд/мин) и низкое АДК (86/57 мм рт. ст.). В старшую возрастную группу в качестве примера был включен 85-летний мужчина. Для него характерными были низкая ( $*P_f(\text{LF})$ , 13% от  $*TP_f$ ) активность симпатических эфферен-

тов ВНС, но высокая активность ультранизких (ГК;  $*P_f(\text{ULF})$ , 42% от  $*TP_f$ ) и высокочастотных (парасимпатических эфферентов;  $*P_f(\text{HF})$ , 45% от  $*TP_f$ ) регулирующих транзиттеров, воздействующих на соответствующие параметры пульсовых волн АДК. Такое соотношение активностей компонентов периферического эфферентного звена, видимо, было необходимо для поддержания оптимальных условий сокращения миокарда его ЛЖС. Спектральный анализ вариабельности фрагментов стандартных частотных диапазонов, выполненный в настоящей работе, впервые был применен нами при анализе у этого же пожилого мужчины эффекта стрессового воздействия острой травматической боли на функциональную активность системы автономной регуляции мышечных эфферентов ССС [10].

Анализ полученных результатов показал, что характер распределения средних величин, отражающих колебания функциональной активности компонентов периферического эфферентного регуляторного звена при использованном количестве испытуемых, отличается от закона нормального распределения Гаусса–Лапласа. Возможно, это является причиной затруднений при применении методов статистической обработки результатов, но дает возможность получения реальных оценок «online» распределения активно-

сти эфферентов во всех частотных диапазонах, что повышает достоверность функциональной диагностики. Можно предположить, что нейрогуморальные транзиттеры сразу, по-видимому, не дожидаясь локального равновесного распределения, активируют сарколеммальные  $\beta_1$ -адрено- и М-холинорецепторы, вызывая разные по спектральной мощности колебаний пиковые сократительные ответы кардиомиоцитов ЛЖС. Это позволяет сделать вывод о правильности выбора метода АПП для неинвазивного анализа периферических механизмов регуляции функций ССС у обследуемых. При этом следует сказать, что наибольших успехов при проведении этих анализов добивались, применяя персонализированный подход к обследованию пациентов. Можно видеть, что результаты индивидуального спектрального анализа помогают выявлять специфическое участие отдельных компонентов в общем периферическом механизме автономной регуляции ССС, обеспечивающей адекватное функционирование системы кровообращения у человека.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью инновационного метода артериальной пьезопульсометрии получены новые результаты, свидетельствующие о возможности неинвазивного изучения особенностей функционирования периферических механизмов автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов, отличающихся по возрасту и состоянию своего здоровья. Расширение масштаба использования метода АПП с использованием спектрального анализа вариабельности параметров пульсовых волн артериального давления крови может способствовать развитию новых способов неинвазивной диагностики участия и роли компонентов периферического нейрогуморального эфферентного звена в формировании быстрой и хорошо регулируемой ответной реакции системной гемодинамики, использующей в качестве эффекторов кардиомиоциты ЛЖС и обеспечивающей запрос организма пациента об адекватном удовлетворении потребностей его органов и тканей в кислороде и питательных веществах. Сравнительное исследование показало, что для каждого обследуемого пациента становится возможным выполнение неинвазивного анализа специфических для него периферических механизмов автономной регуляции ССС, необходимых для формирования диагностического заключения о функциональном состоянии системы его кровообращения и об относительном участии и роли эфферентных волокон ВНС и эндокринных гуморальных катехоламинов в регуляторном воздействии на  $\beta_1$ -адрено- и М-холинорецепторы сарколеммы кардиомиоцитов ЛЖС.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность всем коллегам за бескорыстную помощь в сборе необходимой пульсометрической информации.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-0152-22-00.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было проведено без риска для здоровья людей с соблюдением всех принципов гуманности и этических норм (Хельсинкская декларация WMA, 2013 г.). Все добровольцы дали информированное согласие на участие в исследованиях.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Р. Палеев и И. М. Каевецер, *Атлас гемодинамических исследований в клинике внутренних болезней* (Медицина, М., 1975).
2. В. С. Логвинов, в кн. *Пульсовая диагностика тибетской медицины*, под ред. Ч. Ц. Цыдыпова (Наука, Новосибирск, 1988), сс. 90–108.
3. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин, С. В. Нестеров и др., *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*, **55** (6), 433 (2019).
4. *Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*, *Circulation*, **3** (6), 1043 (1996).
5. J. A. Taylor and D. L. Eckberg, *Circulation*, **93** (8), 1527 (1996).
6. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин и С. В. Нестеров, *Физиология человека*, **43** (6), 54 (2017).
7. W. N. Wilmer, J. D. Scott, I. B. Wilkinson, et al., *J. Clin. Hyperten.* **10** (4), 295 (2008).
8. J. H. Skotte and J. Kristiansen, *Biomed. Eng. Online*, **13**, 138 (2014).
9. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин, К. Б. Иванов и др., *Успехи геронт.* **33** (1), 74 (2020).
10. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин, К. Б. Иванов и др., *Успехи геронт.* **34** (6), 870 (2021).

## **On the Possibility of Non-Invasive Study of the Peripheral Mechanisms of Autonomous Regulation of the Human Cardiovascular System**

**V.P. Nesterov\*, A.I. Burdygin\*, K.B. Ivanov\*, S.M. Korotkov\*, K.V. Sobol\*,  
S.I. Soroko\*, and I.V. Shemarova\***

*\*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,  
prosp. Toreza 44, St. Petersburg, 194223 Russia*

The aim of this study was to evaluate the possibility of using the developed method of arterial piezopulsometry for non-invasive study of peculiarities of the functioning of peripheral mechanisms of autonomic regulation of the cardiovascular system in patients of different age and health state. Study emphasizes the importance of determining the variability of the parameters of blood pressure pulse waves as a measure of assessing the participation and role of the components of the neuroendocrine (sympatho-adrenal) efferent link in the formation of a fast and well-regulated response of systemic hemodynamics, using myocytes of the left ventricle of the heart as effectors. This paper discusses the possibility and expediency of personalized use of the arterial piezopulsometry method for pulsometric diagnostics of the functional state and nature of autonomic regulation of the functions of cardiovascular system in patients in order to be able to detect earlier pathological conditions and disorders of peripheral mechanisms that ensure adequate blood supply in humans.

*Keywords: autonomic regulation of the heart, variability, spectral analysis*