

ПЬЕЗОПУЛЬСОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. В.П. Нестеров*,[#], А.И. Бурдыгин*, К.Б. Иванов*, К.В. Соболев*, 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 22.08.2023 г.

После доработки 11.09.2023 г.

Принята к публикации 20.09.2023 г.

Рассмотрены примеры практического применения разработанного компьютерного метода артериальной пьезопульсометрии для неинвазивного экспресс-анализа функционального состояния сердечно-сосудистой системы и характера ее автономной регуляции у пациентов, отличающихся по возрасту и состоянию своего здоровья. Оценивается участие и роль сократительного компонента миоцитов левого желудочка сердца в качестве универсального мышечного эффектора, обеспечивающего как основную насосную функцию сердца, так и реализацию автономной регуляции его сокращений с помощью периферических нейрогуморальных механизмов, поддерживающих оптимальный уровень кардиогемодинамики. Такой анализ обеспечивает высокую прогностическую значимость ранней индивидуальной неинвазивной пульсометрической диагностики функционального состояния и характера регуляции сердечно-сосудистой системы у человека в ходе его онтогенеза. Эти знания способствуют выявлению риска снижения сложившейся в процессе его эволюции способности сердечно-сосудистой системы к поддержанию динамического равновесия, саморегуляции и адаптации к изменяющимся условиям среды обитания, что связано с нарушением гомеостаза организма.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, онтогенез, диагностика, кардиогемодинамика, нейроэндокринная регуляция, артериальное давление крови.

DOI: 10.31857/S0006302923060194, EDN: PTVQBJ

В ходе эволюции у человека сформировалась весьма совершенная способность его сердечно-сосудистой системы (ССС) адаптироваться к непрерывно изменяющимся условиям существования, используя различные регуляторные механизмы. В то же время сердечные заболевания у современных людей лидируют среди причин смертности в развитых странах мира. Это определяет актуальность и социальную значимость разработки новых, наиболее точных и, по возможности, неинвазивных методов раннего (доклинического) физиологического контроля состояния ССС у человека, когда возможна наиболее эф-

фективная терапия. Способом, сочетающим в себе экспрессность, простоту и точность получаемой информации, является инструментальная пульсовая диагностика [1]. Одним из ее примеров может служить разрабатываемый нами метод артериальной пьезопульсометрии (DPP) для неинвазивной оценки показателей функционального состояния ССС и характера автономной (нейрогуморальной) регуляции пульсового давления крови при ее выбросе в аорту сокращающимся миокардом у человека. В ходе создания этого метода был сконструирован компьютерный комплекс «Пьезопульсар» и написано программное обеспечение, с помощью которых были исследованы параметры графиков волн DPP, которые несут информацию об общем состоянии ССС и особенностях функционирования механизмов автономной регуляции системного кровообращения, обеспечивающего оптимальный уровень кардиогемодинамики у человека. На основе полученных результатов было сформулировано представление о том, что механизмы регуляции в условиях нарастания ишемии и гипоксии у пациентов в

Сокращения: ССС — сердечно-сосудистая система, DPP — дифференциальная артериальная пьезопульсометрия, ПАДК — пульсовое артериальное давление крови, ЛЖС — левый желудочек сердца, МЭ — мышечные эффекторы, ВНС — вегетативная нервная система, Vpp — скорость изменения пульсового давления крови, TNN — длительность кардиоцикла, PPn — нормализованное пульсовое давление крови, VmaxPP — максимальная скорость роста пульсового давления, AIx% — индекс аугментации DPP, RW — обратная (отраженная) волна (reflected wave).

процессе их естественного старения, а также при воздействии на них различных экстремальных и стрессорных факторов, могут изменяться в сторону ухудшения. Нарушение нормального функционирования регуляторных механизмов снижает соответствие системного кровотока потребностям организма в кислороде и питательных веществах и уменьшает сложившуюся в процессе эволюции человека способность его ССС к поддержанию динамического равновесия и адаптации к изменяющимся условиям среды обитания.

Литературные данные также свидетельствовали о том, что даже у условно «здоровых» пациентов можно обнаружить признаки уменьшения эффективности и ухудшения регуляции функций их ССС, например, из-за возрастного снижения плотности β_1 -адренорецепторов в сарколемме кардиомиоцитов (« β -adrenergic desensitization» [2]), в связи с недостаточностью митохондриальных механизмов защиты миокарда от возрастного нарастания тканевой гипоксии [3], при увеличении жесткости стенок артериальных сосудов (*arterial stiffness*), связанном, например, с развитием атеросклероза у стареющих пациентов [4], а также при воздействии других негативных факторов. Совершенствование нашего метода, отражаемое в соответствующих публикациях, каждый раз сопровождалось решением какого-либо конкретного биомедицинского вопроса с определенным выводом о возможностях данной разработки. В данной статье делается попытка объединить эти заключения и представить единую картину, более полно характеризующую диагностические возможности метода DPP. Актуальность такого обобщения полученных результатов связана с тем, что ухудшение функционирования механизмов автономной регуляции ССС увеличивает риск развития таких типичных для пожилых людей болезней, как деменция, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера, а также других патологий. Поэтому вызывает определенный интерес появление работы, говорящей о необходимости создания базы современных данных, включающих результаты анализа биологических сигналов высокого разрешения для выявления не только патогенных, но и естественных для «здорового» человека признаков старения, негативно влияющих на функциональное состояние его ССС [5]. Авторы этой работы использовали для создания своей базы только выверенный метод электрокардиографии, поскольку знали об ограничениях в точности другого, широко распространенного пульсометрического метода «объемной сфигмографии» [6], что связано с возможным неконтролируемым изменением объема тканевых структур между прижатым датчиком и пульсирующей артерией. В начальный период работы по созданию нового пульсометрического метода неинвазивной диа-

гностики функционирования ССС нами был создан исходный вариант одноканального метода дифференциальной пьезопульсометрии, который был успешно внедрен в исследование влияния острой экспериментальной гипоксии на вариабельность сердечного ритма [7] у обследуемых молодых добровольцев. Позднее мы усовершенствовали метод, сделав его двухканальным и направленным в основном на исследование модуляций структуры волн пульсового артериального давления крови (ПАДК). В результате были разработаны новые биотехнологические алгоритмы решения фундаментальной для человека *in vivo* задачи — создания наиболее точного на сегодняшний день метода неинвазивной экспресс-диагностики функционального состояния его ССС и характера автономной регуляции этой системы. Комплексы колебательных процессов на участках поверхности тела над близко подступающими пульсирующими артериями отражают общие свойства циклических волнообразных выбросов ударного объема крови из левого желудочка сердца (ЛЖС) в аорту. При этом на параметры волн DPP могут воздействовать через мембранные рецепторы сигналы со стороны эфферентного звена системы автономной (нейроэндокринной) регуляции, усиливающие или ослабляющие мощность и скорость сокращения миоцитов ЛЖС. Усиление может осуществляться за счет симпатoadреналовой активации мышечных эфферекторов (МЭ) ССС эфферентными симпатическими волокнами вегетативной нервной системы (ВНС), а также гуморальными катехоламинами, выделяющимися из мозгового вещества коры надпочечников. Противоположное негативное регулирующее воздействие могут оказывать парасимпатические эфферентные волокна ВНС, ингибирующие процесс сокращения МЭ ССС. Основной задачей данной работы являлось подведение итогов серии проведенных нами исследований и выявление возможных закономерностей формирования в онтогенезе человека механизмов, с помощью которых регулирующие синаптические сигналы от периферических окончаний эфферентных волокон ВНС и гуморальные сигналы от коры надпочечников могут реализовываться посредством тех же мышечных эфферекторов ССС, которые обеспечивают выброс крови из ЛЖС в аорту в результате выполнения нормальных процессов электромеханического сопряжения в миоцитах. Прикладной задачей данной работы являлось подтверждение возможности применения разработанных алгоритмов и способов метода DPP для медицинской неинвазивной экспресс-диагностики функционального состояния ССС и характера регуляции этой системы у пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано более 150 условно-здоровых (без патологии ССС в анамнезе) мужчин и женщин в возрасте от 18 до 89 лет в нормальных условиях физического и эмоционального покоя. Было выполнено более 330 сеансов регистрации графиков дифференциальных пьезопульсограмм. Сеансы длились от 2 до 5 мин при контурном анализе и от 5 до 10 мин при спектральном анализе после предварительного (10–15 мин) отдыха. При таком обследовании в одну сессию регистрации в среднем анализировали от 120 до 300 (контурный анализ) и от 300 до 800 (спектральный анализ) пульсовых волн DPP, что обеспечивало необходимую статистическую точность измерения. Результаты индивидуальных анализов при необходимости объединяли в соответствующие по возрасту группы и в них определяли средние значения для выявления возрастной и гендерной специфики изменения анализируемых показателей DPP в процессе онтогенеза человека. Все обследуемые дали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Учитывая уровень заинтересованности данной разработки, было решено внести коррективы в название некоторых используемых нами показателей, например, более правильно именовать наш метод не методом артериальной пьезопульсометрии, как в ряде предыдущих работ, а методом DPP.

Исходя из результатов анализа литературных и собственных данных, нами были разработаны алгоритмы и способы нового двухканального метода анализа параметров дифференциального графика DPP по скорости изменения пульсового давления крови (V_{pp}) от времени t для неинвазивного изучения функционального состояния и характера автономной регуляции ССС у человека. Предполагалось и подтвердилось, что с помощью этого метода можно получить сведения о центральных и периферических нейрогуморальных механизмах регуляции системного кровообращения путем измерения модуляции частоты и силы сердечных сокращений у обследуемых лиц.

Вначале в диагностическое устройство вносились индивидуальные данные конкретного пациента (ФИО, возраст, пол), а также другие необходимые исходные данные, например, систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное с помощью стандартного сфигмоманометра. Затем с помощью датчиков, персонального компьютера и разработанного программного обеспечения выполнялся предварительный контурный анализ, при котором автоматически регистрировались разнообразные показатели кардиогемодинамики, которые вычислялись и также выводились на монитор персонального компьютера: HR (частота сердечных сокращений), TNN (длительность кардиоциклов), ED

(ejection duration — длительность изгнания крови из ЛЖС), PP (пульсовое давление крови), PPn (нормализованное пульсовое давление крови), VmaxPP (максимальная скорость роста пульсового давления), AIx% (индекс аугментации DPP), I_{ao} , I_{ag} и другие показатели со своими стандартными ошибками. Контурный анализ графиков DPP давал общие сведения о сократительных свойствах миокарда, об особенностях кардиогемодинамики, об эластических свойствах стенок сосудов артериального русла и других функциональных показателях системы кровообращения у человека. Далее с помощью спектрального анализа вариабельности параметров волн DPP оценивалась активность (т.е. уровень действия, реактивность) периферических структур, обеспечивающих нервные и гуморальные регуляторные влияния на сокращение МЭ ССС, опосредуемые стимуляцией β_1 -адренорецепторов и М-холинорецепторов со стороны ВНС, а также воздействием катехоламинов, выделяемых из коры надпочечников. В основе метода DPP лежит компьютеризированный комплекс для дифференциальной пьезопульсометрии, аппаратную базу которого составляют два синхронно функционирующих пьезокерамических датчика и адаптер-преобразователь, осуществляющий интерфейс между ними и персональным компьютером. Локальные механические толчки пульсирующей сонной или лучевой артерии воздействуют на мембрану аппланационного пьезодатчика, где они сразу преобразовываются в соответствующие электрические сигналы, отражающие при этом исходную динамическую структуру волн ПАДК. Такие сигналы после их оцифровки и усиления математически обрабатываются с помощью разработанного программного обеспечения, визуализируются и регистрируются в виде волнообразных графиков пьезопульсограмм на мониторе персонального компьютера, представляя собой новый биомедицинский способ неинвазивной диагностики ССС, названный нами методом дифференциальной пьезопульсометрии — DPP (Патенты РФ на изобретения, полученные д.б.н. В.П. Нестеровым и его коллегами в 2006–2020 гг.; гос. регистрация программы ЭВМ — RU2023618213). 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 достоверно и неинвазивно оценивает параметры пульсовых волн DPP у человека и не оказывает негативного воздействия на его организм.

На рис. 1а для сравнения приведены графики основных пульсометрических методов анализа пульсового артериального давления крови — дифференциальной пьезопульсометрии (рис. 1а, график I) и объемной сфигмографии (рис. 1а, график II), где по оси У отложены значения амплиту-

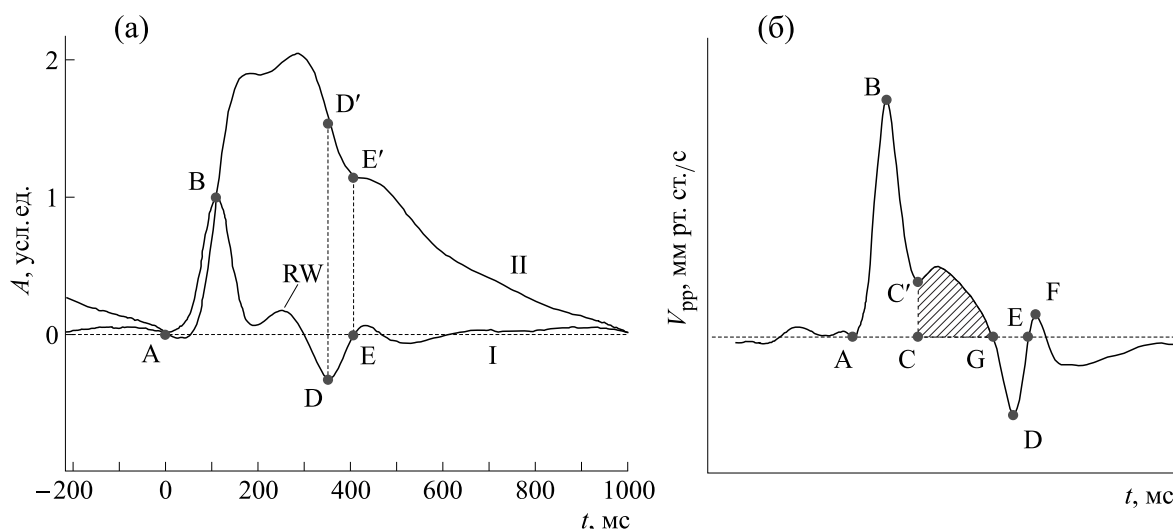


Рис. 1. (а) — График DPP (I) и соответствующая сфигмограмма (II), зарегистрированные с *a. radialis* испытуемого М. (возраст 82 года); точки D — момент начала, а E — момент полного закрытия аортального клапана; по оси ординат — амплитуда волн (усл. ед.). (б) — График усредненного кардиоцикла зависимости скорости V_{pp} от t с расчетными точками, заштрихованная часть — накладка отраженной волны RW. Основа рисунков взята из работ [8, 9].

ды волн в усл. ед., а по оси X — время t в мс. На рис. 1б представлен усредненный график зависимости изменения скорости V_{pp} от t с размерностью мм рт. ст./с. Величина $PP_{сф} = САД_{сф} - ДАД_{сф}$, где $PP_{сф}$ — пульсовое артериальное давление крови (ПАДК (англ. PP — *pulse pressure*), $САД_{сф}$ — систолическое, а $ДАД_{сф}$ — диастолическое артериальное давление крови). График DPP 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 из ЛЖС в аорту, 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 ЛЖС. Используется принятая в медицине размерность артериального давления в мм рт. ст. График DPP 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 (кодирующих) точек. На рис. 1б представлен вариант расстановки этих точек на дифференциальном графике пульсовой волны DPP, используем в нашей работе.

Учитывали, что сократительные характеристики МЭ ССС отражают не только особенности их электромеханического сопряжения и воздействия со стороны регуляторного эфферентного звена, но и то, что сократительная функция самих МЭ ССС количественно отражается в величинах параметров волн DPP. Существенным являлось то, что дифференциальная функция V_{pp} от аргумента t (времени) практически не зависела от неуправляемых колебаний объема тканей под датчиком. Эти и другие представления легли в основу нашего выбора дифференциальной пьезопульсометрии как современного аналитического способа, который можно было использовать для наиболее точной неинвазивной оценки персональных общих характеристик кардиомиоцитов ЛЖС, а также выявления специфики формирования «online» реактивности периферических механизмов автономной (нейроэндокринной) регуляции сократительной функции МЭ ССС у обследуемых. К настоящему времени накоплен значительный опыт проведения многочисленных (сотни) обследований разных по возрасту и состоянию здоровья пациентов. В данной статье эти разрозненные результаты собраны вместе в виде реальных готовых примеров биотехнологических разработок, демонстрирующих диагностические возможности метода DPP. Использовали персонафицированный подход к изучению формирования периферических регуляторных механизмов эфферентного звена, обеспечивающих оптимальное и устойчивое кровоснабжение органов и тканей у человека в процессе его онтогенеза.

Как было указано выше, разработанное программное обеспечение визуализирует локальные

изменения ПАДК в виде волновых графиков DPP, где расчетная точка А обозначает момент начала фазы изгнания крови из ЛЖС в аорту, соответствующий моменту открытия аортального клапана. Однако в качестве универсального параметра при оценке время-зависимых аналитических показателей кардиогемодинамики использовалась более устойчивая при измерениях точка В абсолютного положительного экстремума на графике DPP. Амплитуда этой точки оценивает максимальную скорость роста систолической волны артериального давления — $V_{\max PP}$. На эту точку никогда не накладывается отраженная от общего сосудистого сопротивления обратная волна RW (reflected wave; на рис. 1б — заштрихованная часть графика, ее величина определяется путем интегрирования по площади между точками С и G), а ошибка ее определения при частоте дискретизации сигнала, равной 1 кГц, составляет ± 1 мс. Эти свойства точки В позволяют наиболее точно, неинвазивно и удобно оценивать сократительную способность миокарда ЛЖС (инотропная функция сердца) по ординате этой точки, а по ее абсциссе — момент достижения наибольшей скорости роста величины V_{pp} . Точка С — момент достижения максимальной величины пульсового давления крови в фазу изгнания крови из ЛЖС, если площадь $CG \leq 0$; экстремальная точка D — момент развития максимальной скорости снижения величины пульсового давления на катакритическом участке графика пульсовой волны DPP, на котором ПАДК в ЛЖС сначала выравнивается с величиной артериального давления на входе в аорту, а затем из-за превышения артериального давления в аорте над внутривентрикулярным АД створки аортального клапана начинают закрываться до момента его полного перекрытия, который обозначен точкой Е. С этого момента начинается рост диастолической (внешней отраженной) волны артериального давления крови, максимальная скорость прироста которой обозначена точкой F. Точка G — момент достижения максимальной величины пульсового давления крови в ЛЖС перед ее изгнанием, если интеграл площади $CG > 0$. В этом случае пульсовое давление из-за наложения RW увеличивается относительно его нормализованной величины на долю, пропорциональную RW в процентах, и это учитывается при компьютерной калибровке сигнала с помощью сфигмоманометра. Интервал времени В—В (аналог RR-интервала комплексов QRS при электрокардиографии) в данной работе в соответствии с международными стандартами [10] называется TNN. Все сказанное свидетельствует о высокой точности метода DPP как при контурных общих оценках средних результатов с их стандартными отклонениями при анализах колебаний параметров пульсовых волн, так и при спектральном анализе вариабельности их фрагментов

в определенных частотных диапазонах общего спектра. Соотнося измеренную сфигмоманометром величину $PP_{сф}$, которая включает и возможную добавку RW к ПАДК, со средней величиной пульсового давления, 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 эти единицы автоматически с помощью персонального компьютера пересчитывали и выражали величины PP, PP_n и RW в соответствующих им единицах измерения артериального давления — мм рт. ст. Аналогично, используя вычисленную значимость единиц «оцифровки», автоматически пересчитывали величины параметра $V_{\max PP}$ в мм рт. ст./с для дальнейшего анализа. Полученные величины показателей волн DPP использовали в качестве физиологических индикаторов или маркеров выявления возможных признаков возникновения риска сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке показателей кардиогемодинамики использовали только положительные величины аугментации волн DPP (над изолинией). Это уточняло смысл определения индекса аугментации $AIx\% = RW \cdot 100 / PP [\%]$ как показателя, который указывает на сколько процентов в среднем увеличивается каждая нормализованная волна PP_n из-за наложения на нее RW. Вертикальный разброс (вариабельность) расчетных точек В на графиках, сложенных по одной и той же абсциссе, отражает реактивность периферических механизмов системы регуляции величины $V_{\max PP}$. Горизонтальный разброс точек В на графиках, сложенных таким же образом, но по одной и той же ординате, отражает вариабельность сердечного ритма (расчет по величине TNN). Вариабельность этого параметра оценивали посредством измерения спектральной мощности колебаний интервала времени кардиоцикла между двумя соседними точками В 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 [11]. Анализировали сверхвысокочастотный диапазон (VHF; 0.4–0.5 Гц), отражающий мощность колебаний возможных экстрасистол; высокочастотный диапазон (HF; 0.15–0.4 Гц), отражающий мощность колебаний дыхательных волн; низкочастотный диапазон (LF; 0.04–0.15 Гц), отражающий мощность колебаний вазомоторных волн с частотой близкой к 0.1 Гц, и ультранизкочастотный диапазон (ULF; 0.003–0.04 Гц), отражающий мощность колебаний параметров наиболее медленных волн ПАДК, который обычно связывают с

психоэмоциональными воздействиями. В ULF-диапазоне реализуется и основная регуляторная активность гуморальных катехоламинов — адреналина и норадреналина, выделяющихся из мозгового вещества коры надпочечников и воздействующих на те же адренорецепторы миоцитов ЛЖС, на которые действует и нейромедиатор симпатических эфферентных нервных волокон. Гуморальные катехоламины высвобождаются, как мы полагаем, в виде определенных «порций» молекул, которые условно можно для краткости назвать квантами гуморальных катехоламинов. Эти кванты, не дожидаясь равновесного распределения в крови, сразу взаимодействуют с β_1 -адренорецепторами миоцитов CCC и волнами с длительностью от ~33 с до ~6.5 мин увеличивают амплитуду колебаний параметров DPP.

Сердечная недостаточность является основной причиной смерти при развитии патологий CCC, а также при старении организма человека. Ишемическая болезнь сердца сопровождается увеличением жесткости стенок артериальных сосудов (arterial stiffness) и соответствующим ускорением распространения пульсовых волн артериального давления крови по аорте и артериям как в направлении от сердца, так и обратно к сердцу, в виде волны RW, отраженной от места общего сосудистого сопротивления. При превышении определенного порога скорости волна RW может успеть попасть в полость ЛЖС волны DPP еще до полного закрытия аортального клапана и наложиться на ее катакроду. Величина RW при этом признается основной детерминантой дополнительного прироста PP и рассматривается как предиктор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и др.) при значительном накоплении RW в PP. Физиологическим маркером повышенной жесткости стенок артерий служат величины скоростей V_{ao} и V_{ag} («Золотой стандарт»), которые оцениваются с помощью калибровочных кривых сравнения «жесткость/возраст» у пациентов [12]. Два синхронно работающих канала в нашем методе [13] не сложно по выполнению и точно оценивают эту жесткость по скорости пробега экстремальной точки В волны DPP между двумя пьезодатчиками.

Значительное внимание в данной работе уделено изучению периферических механизмов важнейших систем автономной регуляции CCC. Каждый из выбранных для спектрального анализа параметров пульсовых волн DPP ($*V_{maxPP}$, $*PP$ и $*TNN$; отмечены звездочками) во все выделенные периоды жизни обследуемых обладает собственным спектром частот колебаний $*TP_f$ с определенной мощностью. Из них с целью более подробного анализа реактивности конкретных периферических механизмов были выделены

укороченные фрагменты $*P_f$, входящие в виде суммы в величины $*TP_f$ и соответствующие принятым частотным диапазонам — $*P_f(HF)$, $*P_f(LF)$ и $*P_f(ULF)$. Вариабельность этих фрагментов, как мы полагаем, отражает функционирование определенных механизмов важнейших систем автономной регуляции CCC. Разброс их колебаний в границах соответствующих диапазонов частот дает возможность отдельной оценки функциональной активности этих фрагментов, отражающих процессы синаптической передачи регуляторных сигналов от окончаний симпатических и парасимпатических эфферентных волокон ВНС, а также сигналов от нейроэндокринной системы, непосредственно переносимых гуморальных катехоламинов. В данной работе было решено ограничиться изучением одного, наиболее устойчивого параметра графика DPP — $*V_{maxPP}$. Он отражал динамику функционирования механизмов, образующих волновой график DPP, у него не было накладок, как у параметра $*PP$, в виде RW, что повышало точность его анализа. Спектральная мощность колебаний параметра $*V_{maxPP}$ в данной работе представлена как суммарный результат спектрального анализа колебаний фрагментов $*P_f$ сотен пульсовых волн пьезопульсограммы каждого сеанса регистрации пульса у пациента. Это обеспечивает высокую точность анализов величин, характеризующих спектральную мощность вариабельности показателей в каждом диапазоне частот для данного параметра с одной размерностью — мм рт. ст./с. Учитывая высокий уровень и медицинской, и коммерческой изученности вариабельности сердечного ритма у человека [14], и то, что параметр $*TNN$ использует другие механизмы регуляции, было решено основное внимание в данной работе уделить новому способу анализа параметров и механизмов менее исследованных волн с модуляцией структуры ПАДК, участвующих в выполнении инотропной функции сердца. В результате были разработаны новые биотехнологические алгоритмы решения фундаментальной для человека *in vivo* задачи — создания наиболее точного на сегодняшний день метода неинвазивной пьезопульсометрической экспресс-диагностики функционального состояния его CCC и характера ее автономной регуляции. При спектральном анализе использовали метод математического преобразования по Lomb-Scargle (Lomb-Scargle periodogram) [15]. Этот метод позволял более точно, по сравнению с распространенным методом Фурье (Fast Fourier transform), оценивать участие гуморальных катехоламинов в автономной регуляции CCC у обследуемых лиц. Основные результаты представлены в виде средней величины $\pm$ стандартная ошибка среднего; о статистической достоверности различий между средними значениями суди-

Таблица 1. Показатели функционального состояния CCC (*a. carotis*).

Объекты и показатели	$V_{\max PP}$, мм рт. ст.	PP , мм рт. ст.	V_{ao} , м/с	AIx , %	PPn , мм рт. ст.
Ж., 20 л. ($n = 5$)	340 ± 33	35.3 ± 3.2	6.04 ± 0.17	13.6 ± 4.5	27.8 ± 3.5
М., 82 г. ($n = 15$)	$631 \pm 25^{* \uparrow}$	$60.1 \pm 4.5^{* \uparrow}$	$9.03 \pm 0.41^{* \uparrow}$	$27.4 \pm 2.18^{* \uparrow}$	$44.3 \pm 3.4^{* \uparrow}$

ли по t -критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $*p < 0.05$.

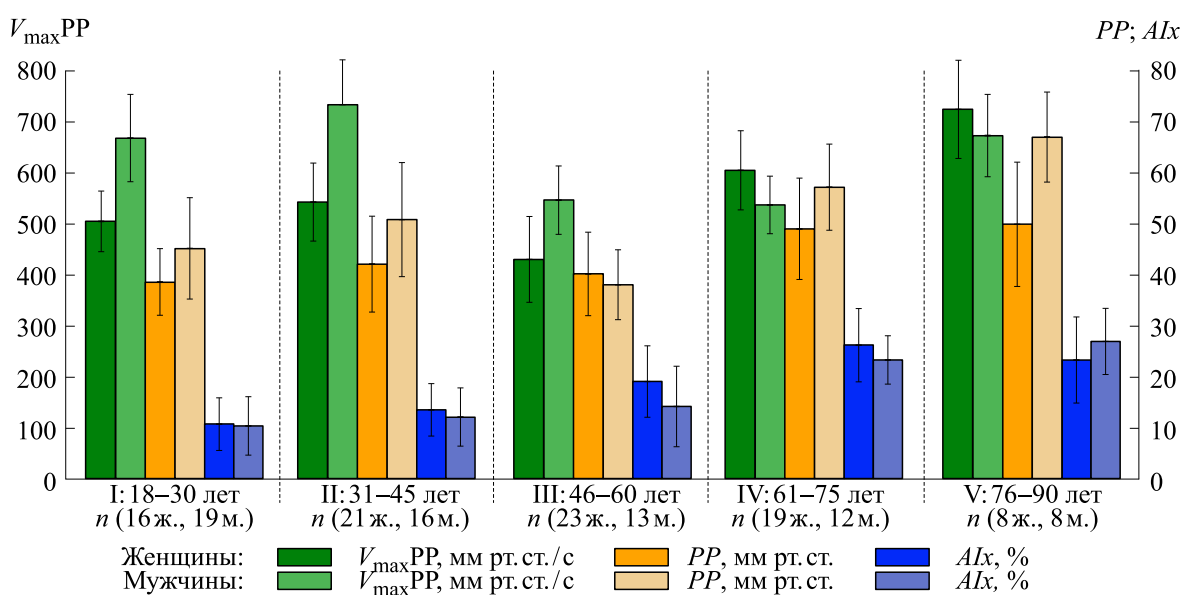
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из формируемых возрастных групп пациентов в качестве примеров контурного анализа функционального состояния CCC были выбраны результаты обследования наших двух коллег, которые отличались по возрасту и, в то же время, соответствовали средним величинам в своих группах. В табл. 1 представлены ряды усредненных (n — число проведенных сессий измерений) показателей кардиогемодинамики для сравнительной оценки характеристик состояния CCC у этих обследуемых путем контурного анализа их пульсовых волн DPP.

Можно видеть, что обследуемые статистически достоверно отличались между собой по всем сравниваемым показателям: а) величина частоты сердечных сокращений у пожилого М. была существенно снижена, по сравнению с молодой Ж. (57 ± 3 и 74 ± 3 уд./мин соответственно), что было скомпенсировано увеличением максимальной скорости прироста пульсового давления —

$V_{\max PP}$; б) у пожилого М. возросла, по сравнению с Ж., скорость возврата отраженной волны RW (V_{ao}), свидетельствуя о повышенной жесткости стенок его аорты и магистральных артерий, что подтверждается значительным ростом индекса аугментации $AIx\%$, отражающего нарастание величины пульсового давления относительно нормализованной PPn из-за наложения RW. Сказанное говорит о том, что контурный анализ характеристик пульсовых волн DPP позволяет неинвазивно оценивать основные общие показатели кардиогемодинамики у пациентов. Эти результаты мотивировали проведение более широкого изучения изменений параметров DPP в ходе онтогенеза обследуемых.

На рис. 2 показано, что на всех изученных возрастных этапах при указанных количествах (n) обследованных пациентов сохраняются гендерные различия показателей графиков волн DPP. Стоит обратить внимание на то, что в молодых возрастных группах (I–III) величины параметров $V_{\max PP}$ у мужчин значительно ($p < 0.05$) превышали таковые у женщин. В более старших группах (IV и V) было выявлено обратное соотношение величин этих параметров. Можно отметить,

Рис. 2. Возрастные изменения параметров волн DPP (*A. carotis*).

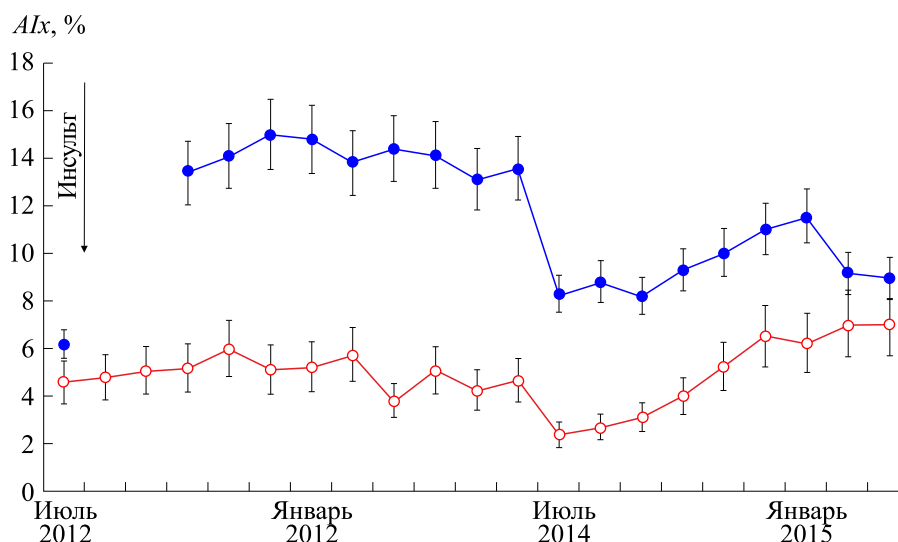


Рис. 3. Возрастные изменения $AIx\%$ пульсовых волн DPP от лучевых артерий левой (контрольной — пустые кружки) и правой (после инсульта — заполненные кружки) рук. По оси абсцисс — период восстановительного лечения после инсульта с месячным дискретом обследований (ускоренное снижение величин $AIx\%$ в июле 2014 г. было связано с прохождением испытуемым М. дополнительного курса восстановительной терапии). Основа рисунка взята из работы [13].

что после относительного снижения величины параметра $V_{\max PP}$ в группе III (46–60 лет) произошло значительное увеличение этих параметров в старших (IV и V) группах, возможно из-за нарастания жесткости артериальных стенок, о чем свидетельствует соответствующий прирост величин их показателя $AIx\%$.

Представляло интерес провести изучение особенностей изменения показателей кардиогемодинамики у пожилых пациентов во время их сердечно-сосудистых заболеваний. Такая возможность появилась при развитии у коллеги М. в возрасте 79 лет острой сосудистой патологии, вызванной ишемическим инсультом с правосторонним гемипарезом. После интенсивной госпитальной терапии он приступил к обычной деятельности и продолжает работать до настоящего времени, постоянно принимая соответствующие лекарственные средства. Вскоре после выписки из больницы у него было начато сравнительное исследование показателей кардиогемодинамики лучевых артерий (*a. radialis*), синхронно регистрируемых с обеих рук — от парализованной доминантной правой, а также от левой руки, как контрольной (рис. 3). Вычисленные показатели рассматривались в качестве маркеров устойчивости стенок артерии к факторам развития данной патологии. Одновременная двухканальная регистрация пульсовых волн DPP позволила установить значительный рост величины $AIx\%$ и скорости распространения пульсовой волны V_{ag} в парализованной правой руке, по сравнению с контрольной левой рукой ($p < 0.05$). Следует отметить, что в доминантной правой руке пациента

М. и до заболевания наблюдали незначительное превышение величины $AIx\%$ по сравнению с левой рукой, что, видимо, было связано с повышенным базальным миогенным тонусом гладкомышечных клеток в стенках артерии более напряженной руки. Таким образом, динамика ломаных кривых зависимости величин индекса аугментации от продолжительности болезни М. свидетельствовала [13], что по данному маркеру полутора-двух лет восстановительного лечения оказалось достаточно для его выздоровления.

В качестве другого примера практического биомедицинского применения метода DPP для анализа функционального состояния ССС на рис. 4 представлены усредненные графики индивидуальных кардиоциклов того же пожилого мужчины М. в возрасте 85 лет в нормальных условиях (контроль) и при воздействии острого болевого стресса, вызванного переломом ребра при механической травме. Боль индуцировала негативную стресс-реакцию, проявляемую как искажение нормального контура волны DPP, сопровождаемое значительным увеличением пульсового давления крови (от 63 до 96 мм рт.ст.). Это связано с аномальным ростом скорости его развития из-за усиленного сокращения миоцитов ЛЖС (величина $V_{\max PP}$ возросла от 625 до 2117 мм рт.ст./с), которое, как можно полагать, отражает нарушение автономной регуляции ССС [16]. Острая боль (8 из 10 по шкале боли), проявляемая волнообразными приступами, не оказала заметного воздействия на величину частоты сердечных сокращений (соответствующие величины TNN: в контроле — 1086 ± 22 мс, при боли —

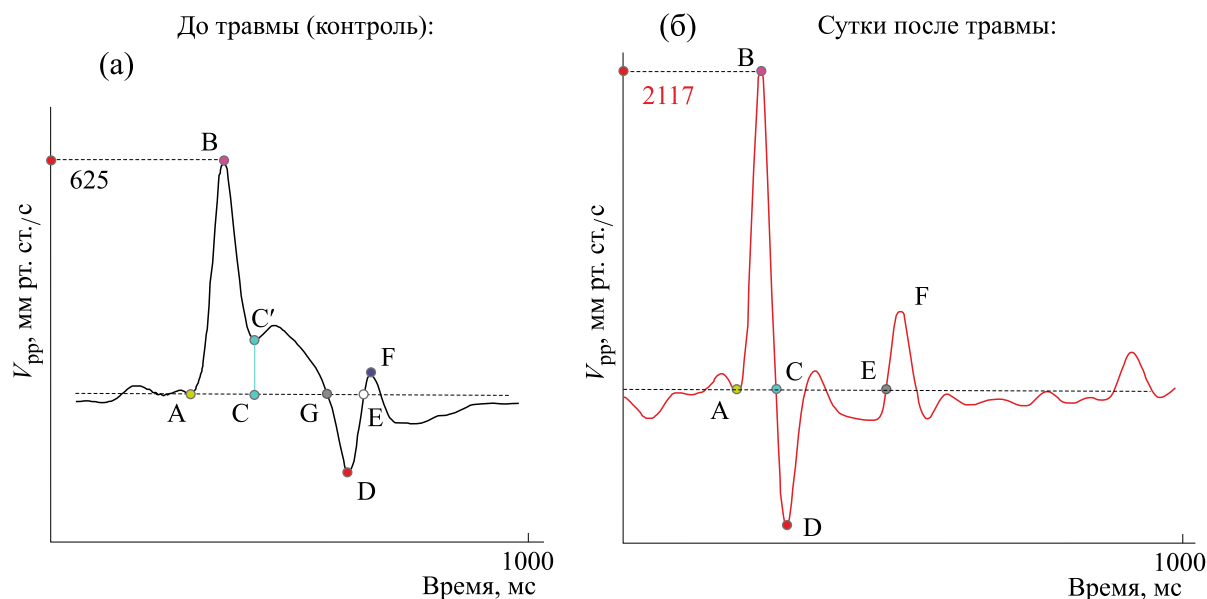


Рис. 4. Реакция мышечных эффекторов CCC у пожилого испытуемого М. на стрессовое воздействие острой боли при механической травме. Величины показателей указаны в тексте статьи и на рисунке.

1076 $\pm$ 142 мс). Однако резкое уменьшение периода изгнания крови из ЛЖС (от 346 мс в контроле до 115 мс при стрессовом воздействии) стало причиной изменения локализации волны RW на графике DPP. Отраженная волна рассеяла свою энергию, частично наложившись на катакrotическую часть этого графика в зоне диастолического артериального давления и сформировав ди-кrotическую волну с повышенной относительно контроля максимальной скоростью прироста артериального давления крови в точке F (рис. 4).

Представляло интерес выяснить, какие периферические механизмы автономной регуляции CCC были использованы при развитии в организме пожилого М. стресс-реакции на воздействие острой болевой травмы. Как было указано ранее, каждый из выбранных нами параметров графика DPP обладает собственным спектром частот колебаний — $*P_f$ с определенной мощностью, из которого можно выделить отдельные фрагменты ($*P_f$), соответствующие частотным поддиапазонам, активирующим функционирование разных, но также определенных периферических молекулярных механизмов автономной регуляции сокращений МЭ CCC. С этой целью был выполнен спектральный анализ вариабельности параметра VmaxPP графиков DPP коллеги М. [17]. Вариабельность фрагментов $*P_f$, как мы полагаем, количественно отражает мощность ответных сократительных реакций миоцитов ЛЖС, активированных ионами Ca^{2+} , высвобождаемыми из

саркоплазматического ретикулума и других источников. Эти вбросы ионов кальция в миоплазму опосредованы воздействием трансмиссеров на соответствующие мембранные рецепторы, инициирующие последующие процессы электро-механического сопряжения. Таким образом, разброс колебаний спектральной мощности фрагментов $*P_f$ позволяет нам пока еще недостаточно выясненным способом оценивать состояние внутриклеточных механизмов, запускающих дополнительные сокращения или, наоборот, ингибирующих сократительную функцию миоцитов ЛЖС, и, тем самым, регулирующих системное кровообращение. На рис. 5 в качестве примера представлены графики спектрального анализа колебаний фрагментов параметра VmaxPP, зарегистрированных от *a. carotis* до травмы (контроль), в первые сутки после травмы и спустя 25 суток после травмы. Можно видеть существенные количественные и качественные изменения в характере вовлечения периферических механизмов регуляции сокращения МЭ CCC. До травмы у пожилого М. основным активирующим регулятором были внесинаптические гуморальные катехоламины (в основном — адреналин) в частотном диапазоне ULF с общей регуляторной активностью, равной 202 усл. ед., и пиковой величиной, которая доходила до 183 усл. ед. (условная единица = 1 (мм рт. ст./с)²). Через сутки после травмы главную регуляторную роль стал

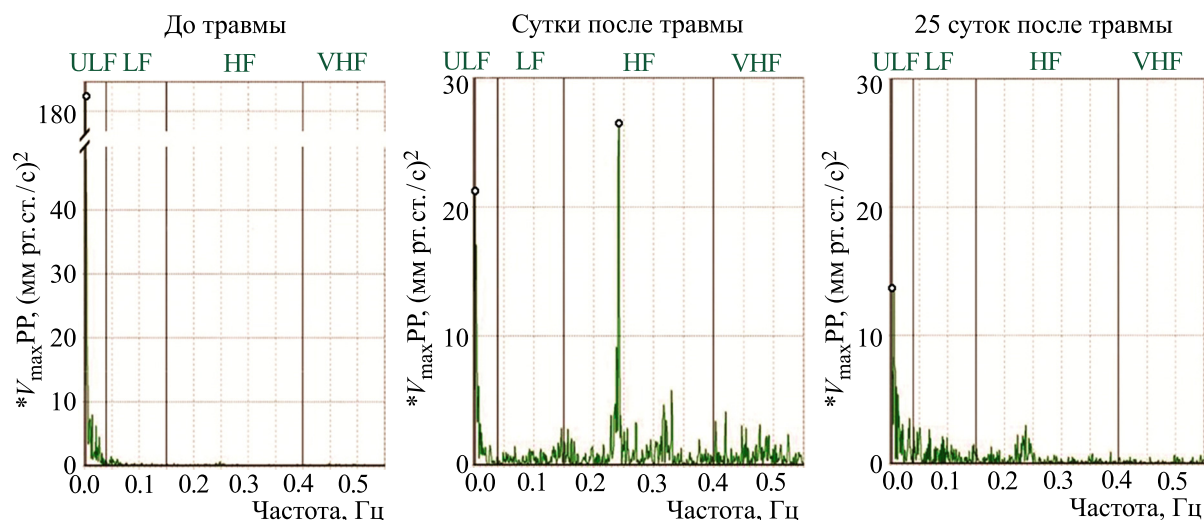


Рис. 5. Результаты пьезопульсометрического анализа спектральной мощности вариальности параметра $V_{\max PP}$ пульсовой волны DPP, определяемой воздействием нейроэндокринного регуляторного комплекса у испытуемого М. Основа рисунка взята из работы [16].

играть синаптический ингибирующий медиатор ацетилхолин в совокупности со своими М-холинорецепторами в постсинаптической мембране (в сарколемме миоцитов ЛЖС) в частотном диапазоне HF с общей активностью равной 280 усл. ед. и пиковой активностью равной усл. ед. При этом заметно возросла активность низкочастотных (диапазон LF), а также сверхвысокочастотных (диапазон VHF) колебаний (экстрасистол и др.). Через 25 суток после травмы активность механизмов, обеспечивающих защитную анитрессовую регуляцию параметров пульсовой волны DPP в диапазоне HF, существенно снизилась и начала восстанавливаться исходная повышенная активность катехоламинов в частотном диапазоне ULF (к этому времени пиковая активность гуморальных катехоламинов регистрировалась уже на уровне 14 единиц).

Для большей полноты картины, представляющей результаты спектрального анализа вариальности параметров пульсовых волн графиков DPP пожилого травмированного мужчины, были добавлены данные, полученные в нормальных условиях при обследовании функционального состояния и характера автономной регуляции сокращений ЛЖС на примере сонной артерии молодой (20 лет) здоровой женщины. Оказалось, что в покое основным активирующим регулятором сокращений ее кардиомиоцитов являлись симпатические эфферентные волокна ВНС, использующие нейромедиатор нервных волокон для быстрой передачи возбуждающего сигнала на β_1 -адренорецепторы постсинаптической мембраны

(сарколеммы миоцитов ЛЖС). Функциональная активность этой передачи в частотном диапазоне LF оценивалась в данном случае в 329 усл. ед. Доминирующая роль этого диапазона частот, определяющих вариальность параметра $V_{\max PP}$ волн DPP, была характерна для большинства обследованных молодых пациентов.

Сравнительные неинвазивные исследования особенностей организации периферической системы автономной регуляции сердечных сокращений у пациентов разного возраста показали [17], что характер вовлечения разных клеточных регуляторных механизмов в обеспечение оптимального кровообращения отражает особенности и качество здоровья конкретных пациентов и, таким образом, является в основном функционально обусловленным. Векторы последовательного онтогенетического развития периферических механизмов автономной регуляции ССС у человека проявлялись до уровня вариальности основных параметров пульсовых волн DPP, оцениваемых в целом характерными для них величинами $*TP_f$ с суммарной мощностью их колебаний, определяющей максимальную силу и скорость сокращений. Специфика распределения реактивности окончаний эфферентных симпатических и парасимпатических волокон ВНС, а также гуморальных катехоламинов, выделяющихся из коры надпочечников, отражает в основном индивидуальные особенности регуляции соответствующих механизмов у конкретных пациентов, связанные с влиянием на них различных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют заключить, что создан новый, более точный по сравнению с распространенными коммерческими устройствами, метод для неинвазивной пульсовой экспресс-диагностики функционального состояния ССС у пациентов. Новым при разработке метода стало использование дифференциальной пульсометрии, применение двухканальной синхронной записи сигналов от двух пьезокерамических датчиков и разработка оригинального программного обеспечения для персонального компьютера. Сравнительное изучение пульсовых волн DPP показало, что для каждого пациента возможно выполнить профилактический неинвазивный экспресс-анализ специфического для него функционального состояния ССС, а также характера ее автономной регуляции. Это может помочь врачу выбрать верную стратегию дальнейшего (если необходимо) лечения пациента. На основе полученных результатов данного исследования можно прийти к заключению о возможных проявлениях онтогенетических особенностей вовлечения разных физиологических механизмов и способов в обеспечение оптимального и регулируемого кровообращения. Выявленные гендерные различия при указанных количествах обследуемых не достаточны для вывода о принципиальных, статистически достоверных отличиях женской и мужской кардиогемодинамики, эти различия просто следует учитывать. Например, стоит обратить внимание на то, что в более молодых возрастных группах (I–III, рис. 2) величины параметров $V_{\max}PP$ у мужчин значительно превышали ($p < 0.05$) таковые у женщин. В старших группах (IV и V) было выявлено обратное соотношение величин этих параметров.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-00967-23-00, дополнительная финансовая поддержка отсутствовала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было проведено без риска для здоровья людей в соответствии с принципами

биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования. Использованный метод прошел клинические испытания в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ и в Санкт-Петербургской клинической больнице РАН, которые показали, что данный метод не оказывает негативного воздействия на организм человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Методы исследования сердечно-сосудистой системы, Руководство по кардиологии* (под ред. Е.И. Чазова), **2** (М. 1982), Т. 2.
2. N. Ferrara, K. Komici, G. Corbi, et al., *Front Physiol.*, **4**, 396 (2014).
3. I. V. Shemarova, V. P. Nesterov, L. V. Emelyanova, et al., *Front. Bioscience-Scholar*, **13** (2), 105 (2021).
4. G. F. Mitchell, H. Parise, E. J. Benjamin, et al., *Hypertension*, **43**, 1239 (2004).
5. A. Schumann and K. Bär, *PhysioNet*, DOI: 10.13026/2hsy-t491 (2021).
6. Н. Р. Палеев и И. М. Каевицер, *Атлас гемодинамических исследований в клинике внутренних болезней* (Медицина, М., 1975).
7. S. V. Nesterov, *Human Physiol.*, **31** (1), 70 (2005).
8. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин и С. В. Нестеров, *Физиология человека*, **43** (6), 54 (2017).
9. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин, К. Б. Иванов и др., *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*, **31** (6), 433 (2019).
10. *Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use*, *Eur. Heart J.* **17** (3), 354 (1995).
11. J. A. Taylor and D. L. Eckberg, *Circulation*, **93** (8), 1527 (1996).
12. W. N. Wilmer, J. D. Scott, I. B. Wilkinson, et al., *J. Clin. Hyperten.*, **10** (4), 295 (2008).
13. В. П. Нестеров, М. Ф. Баллюзек, А. О. Конради и др., *Успехи геронтологии*, **29** (1), 107 (2016).
14. С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинок и др., *Физиология человека*, **28** (1), 130 (2002).
15. J. H. Skotte and J. Kristiansen, *Biomed. Eng. Online*, **13**, 138 (2014).
16. V. P. Nesterov, A. I. Burdygin, K. B. Ivanov, et al., *Adv. Gerontology*, **12** (2), 147 (2022).
17. V. P. Nesterov, A. I. Burdygin, K. B. Ivanov, et al., *Biophysics*, **68** (1), 21 (2023).

Piezopulsometric Analysis of the Functional State of Human Cardiovascular System

V.P. Nesterov*, A.I. Burdygin*, K.B. Ivanov*, K.V. Sobol*, and I.V. Shemarova*

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

This paper expounds how to apply in practice the developed computer method of arterial piezopulsometry, with examples, for non-invasive express analysis of the functional state and the nature of autonomic regulation of the cardiovascular system in patients of different ages and health conditions. The participation and role of the contractile component of myocytes of the left ventricle of the heart is assessed as a universal muscle effector, providing both the basic pumping function of the heart and the implementation of the autonomic regulation of heart contraction using peripheral neurohumoral mechanisms that maintain the optimal level of cardiac hemodynamics. This analysis enhances the predictive value of early non-invasive pulsometric diagnostics of the individual functional state and nature of regulation of human cardiovascular system during ontogenesis. This knowledge helps identify the risk of reducing the ability of the cardiovascular system, which has developed during its evolution, to maintain dynamic balance, self-regulation and adaptation to changing environmental conditions, which is associated with a violation of the body's homeostasis.

Keywords: cardiovascular system, ontogenesis, diagnostics, cardiac hemodynamics, neuroendocrine regulation, blood pressure