

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИМЕНЕНИЕ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА “АВР-051”
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
И ПРОФИЛАКТИКЕ
НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИИ
И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

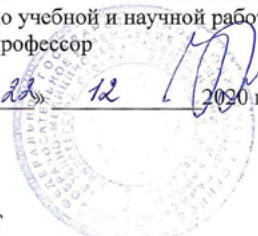
МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Санкт -Петербург
2020

Министерство обороны Российской Федерации
Главное военно-медицинское управление

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М.КИРОВА»

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника академии
по учебной и научной работе
профессор
«22» 12 2020 г. Б. Котив



О Т Ч Е Т
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ –
создание научно-методических рекомендаций «Применение
электростимулятора «АВР-051» в комплексном лечении и профилактики
нейроциркуляторной астении и гипертонической болезни»,
производства ООО «Инферум»

Договор № 20/13/7 от 20.11.2020 г.

Начальник отдела организации научной работы и
подготовки научно-педагогических кадров
к.м.н.

Д. Овчинников

Начальник кафедры
факультетской терапии
профессор

В. Тыренко

Министерство обороны Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ВМЕДА)

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА «АВР-051»
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКИ
НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИИ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
(методические рекомендации)

В методических рекомендациях на современном уровне изложены новые методы лечения артериальной гипертензии, основные характеристики и методика применения электростимулятора чрескожного для коррекции уровня артериального давления «АВР-051», механизмы влияния чрескожной электростимуляции на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, приведены данные об апробации электростимулятора чрескожного для коррекции уровня артериального давления «АВР-051» и обозначены перспективы его дальнейшего применения у больных гипертонической болезнью, нейроциркуляторной астенией по гипертоническому типу и у здоровых лиц, подвергающихся избыточному влиянию негативных факторов внешней среды для коррекции психоэмоционального состояния. Методические рекомендации предназначены для врачей всех специальностей медицинской службы армии и флота.

Коллектив авторов:

Братилова Екатерина Сергеевна – врач-кардиолог
клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина.

Качнов Василий Александрович – кандидат медицинских наук,
докторант Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор,
начальник кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина.

Рецензент

Кучмин Алексей Николаевич – Заведующий кафедрой и клиникой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Главный специалист МО РФ по функциональной диагностике, Заслуженный врач
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

■ **ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений.....	5
Введение	6
1.Стресс и сердечно-сосудистый риск	7
2.Электрорефлексотерапия	9
3.Аппарат «АВР-051».....	10
3.1.Основные частотные характеристики	
3.2. Назначение, показания и противопоказания к применению	
4.Практическая часть.....	14
4.1. Применение аппарата при высоком нормальном давлении	
4.2. Применение аппарата при I степени артериальной гипертензии	
4.3. Применение аппарата при II-III степени артериальной гипертензии	
4.4. Применение аппарата при высокой вариабельности артериального давления	
4.5. Порядок консультирования пациента с артериальной гипертензией	
4.6. Применение аппарата при хронической артериальной гипотонии	
4.7. Применение аппарата при стресс-обусловленных дезадаптозах	
Список публикаций	19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
МО РФ – Министерство обороны Российской Федерации
НЦА – нейроциркуляторная астеня
ОР – опиоидные рецепторы
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатoadреналовая система
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Под гипертонической болезнью в настоящее время понимают хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления (АД), не связанное с установлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (АГ) (симптоматические АГ). Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г. Ф. Лангом в 1948 г., соответствует термину «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», используемым за рубежом. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность превышает 90% [6]. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [3], не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40%.

Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [2, 6, 12, 26].

Особую роль играет развитие АГ в трудоспособном возрасте, поскольку ее раннее развитие ведет к частым случаям временной нетрудоспособности, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте и нередко приводит к инвалидизации. Повышение артериального давления (АД) в молодом возрасте в 70% случаев выявляется случайно, как правило, во время посещения врачей по другим причинам, а у военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) во время углубленного медицинского осмотра или проведения военно-врачебной комиссии. По данным ФГКУ Главного центра военно-врачебной экспертизы МО РФ, из всех уволенных по состоянию здоровья военнослужащих по контракту причиной увольнения в 34% случаев являются болезни системы кровообращения, из них на ГБ приходится 53% [4].

Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования ГБ являются [6, 9, 10]:

- активация симпатoadреналовой системы (САС) (реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы);
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); в т.ч. повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией почечной РААС;
- увеличение реабсорбции натрия в почках;
- нарушение мембранного транспорта катионов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+);
- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;
- нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров);
- нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД;
- дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина-II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простациклина и др.);
- повышение жесткости крупных сосудов.

В то же время, в современной литературе при обсуждении многофакторного патогенеза ГБ значимая роль отводится психоэмоциональному напряжению, оказывающему влияние на работу вегетативной нервной системы. Одной из причин нарушения регуляции АД является изменение психоэмоционального статуса человека, проявляющееся в развитии тревожных расстройств и депрессии. Помимо этого, важным фактом в формировании ГБ является не только гормональный профиль человека, но и изменение эмоциональной сферы, что подтверждено данными различных наблюдений. Согласно современным представлениям, развитие заболевания, в том числе ГБ сопровождается напряжением адаптационных систем, приводящим к снижению и даже истощению резервных возможностей организма, являясь следствием дисфункции вегетативной нервной системы. Примером данного состояния являются молодые люди с нейроциркулярной астенией, нередко встречающейся у военнослужащих. Различные предрасполагающие факторы военной службы: стресс, переутомление, неблагоприятные условия внешней среды, курение, явления диссинхронии, суточные наряды способствуют истощению механизмов адаптации с развитием патологических состояний. Более того, вариабельность симптомов, обусловленных функциональными нарушениями сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, часто вызывает сложность в тактике ведения и лечения данной группы пациентов. Несвоевременно начатое лечение и несвоевременно скорректированные факторы окружающей среды могут являться как причиной развития нейроциркуляторной астении (НЦА), так и перехода НЦА по гипертензивному типу в ГБ.

В ряде статей показано, что особенности жизни и служебной деятельности у военнослужащих МО РФ являются этиологическими предпосылками для развития ГБ [1]. Исследования, проведенные в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, продемонстрировали, что у 70 % ветеранов подразделений особого риска с АГ (ликвидаторов последствий на атомных подводных лодках и надводных кораблях, участников испытаний ядерного оружия, сборщиков ядерных зарядов и др.), в период прохождения военной службы происходили изменения в психоэмоциональном статусе [5]. Более того, при обследовании военнослужащих по контракту выявлена разница среднесуточных параметров АД в выходные и рабочие дни, обусловленная возможным наличием стресс-индуцированной АГ [14]. В связи со всеми вышеперечисленными факторами, мы считаем, что одной из важнейших составляющих в комплексном лечении ГБ у военнослужащих играет коррекция психосоциальных стресс-факторов, играющих значимую роль в развитии вегетативных расстройств и повышении тонуса симпатической нервной системы.

В связи с широкой распространенностью артериальной гипертензии и отсутствием контроля цифр артериального давления у большинства пациентов в реальной клинической практике, разработка новых лекарственных препаратов и устройств с различными механизмами влияния на уровень артериального давления является чрезвычайно актуальным.

■ НОВЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

Механизм развития АГ, обусловленной нарушением высшей нервной деятельности, связан с действием причинного фактора (чаще всего повторных, затяжных стрессорных ситуаций с негативной эмоциональной окраской), а в дальнейшем развитием невротического состояния из-за перенапряжения и срыва корковых нервных процессов. На фоне невроза, сформированного в результате хронических стрессорных воздействий, возникает длительное возбуждения лимбических структур (доминанты возбуждения) в сочетании с высоким уровнем секреции катехоламинов и глюкокортикоидов из надпочечников. Длительная стимуляция и застойная активация лимбических структур обуславливает первую транзиторную фазу развития ГБ. Избыточная секреция гормонов надпочечников приводит к формированию второй фазы развития ГБ, главным образом за счет вторичного тонирующего действия этих гормонов на ретикулярную формацию среднего мозга и сосудосуживающие центры продолговатого мозга, что приводит к развитию стойкой АГ. Таким образом, психогенно обусловленное возбуждение лимбико-ретикулярных структур мозга повторно возбуждается «восходящим» действием на него гормонов надпочечников, замыкая один из порочных кругов формирования АГ [13]. В дальнейшем гиперактивация САС оказывает влияние на работу всех органов и систем организма. Постганглионарные симпатические эфферентные нервные волокна образуют богатую сеть в почках вдоль юктагломерулярного аппарата, системы почечных канальцев, приносящей и выносящей артериол [25]. Усиление проведения эфферентных импульсов по этим нервным волокнам приводит к увеличению продукции норадреналина и, как следствие, вазоконстрикции, задержке воды и натрия [34]. Аfferентные импульсы по нервным волокнам от почек поступают в боковые рога спинного мозга, а затем в сосудистый центр ЦНС, что также приводит к повышению АД.

В конце 1960-х годов большинство разработанных антигипертензивных препаратов так или иначе воздействовали на вегетативную нервную систему. В арсенале врачей того времени имелись ганглиоблокаторы, вызывающие блокаду проведения в вегетативных ганглиях, препараты центрального действия (метилдопа и клонидин), тормозящие симпатическую импульсацию к сосудам, средства блокирующие адренергические синапсы (гуанетидин), а также альфа и бета-блокаторы. Эффективность перечисленных препаратов в то время подтвердили вклад гиперактивации симпатической нервной системы в патогенез развития ГБ, но со временем они потеряли свою популярность из-за развития различных побочных эффектов [30].

В арсенале практикующих врачей существует целый ряд антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия и с различной эффективностью. Однако, зачастую в связи с низкой комплаентностью пациентов, отсутствием должной коррекции существующих факторов риска, отсутствием процесса титрования дозировки лекарственных средств и целого ряда других причин, большое количество пациентов не достигают целевых значений цифр АД [7]. Все это заставляет искать и апробировать новые методы и технологии в лечении АГ.

Одним из таких методов является электрическая стимуляция барорецепторов каротидного синуса с помощью имплантируемого электрода. Последние статьи описывают, что такая стимуляция сопровождается снижением среднего АД в течение всех суток, но данный метод все еще требует крупномасштабных исследований и более длительного периода наблюдения за больными [21].

Учитывая роль почек в развитии сердечно-сосудистой патологии, наиболее

распространенным и изученным среди высокотехнологичных методов является симпатическая денервация почечных артерий. Патогенетической основой данного метода лечения является снижение активности афферентного тонического влияния на центральные отделы вегетативной нервной системы и эфферентного симпатического влияния на функцию почек. Согласно исследованию Symplicity HTN-2 в группе больных, которым проводили ренальную денервацию, отмечено снижение систолического и диастолического АД на 32/12 мм рт. ст. соответственно [18].

Существуют и менее изученные альтернативные методы лечения: формирование артерио-венозной фистулы, хирургическая нейроваскулярная декомпрессия, абляция каротидного тельца и др. Все перечисленные методы являются инвазивными и требуют особых навыков и опыта хирурга, а также наличия дорогостоящего оборудования. Поэтому особый интерес представляют миниинвазивные или неинвазивные методы лечения.

Одним из подобных методов является чрескожная электростимуляция. Авторы методики do Amaral Sartori S. и др. выявили, что стимуляция низкими частотами снижает активность симпатической нервной системы и повышает активность парасимпатической нервной системы, а стимуляция высокими частотами повышает диастолическое АД при применении на область паравerteбральных ганглиев у пациентов с ГБ [17]. Также к данной группе методов относится стимуляция срединного нерва. Одним из новейших изобретений является имплантируемый стимулятор, разработанный компанией Valencia Technologies (eCoin), который размещается подкожно над срединным нервом. В исследовании включающим 48 пациентов с АГ eCoin показал свою эффективность и безопасность [35]. Тем не менее, для одобрения FDA требуется более масштабное исследование в США с участием нескольких сотен пациентов.

Экспериментальные исследования на животных также выявили, что стимуляция срединного нерва оказывает влияние на сердечно-сосудистую деятельность, включая снижение систолического и диастолического АД. По данным других авторов (Se Kyun Bang и др.) показано, что при стимуляции срединного нерва возникает активация С-волокон, что вызывает снижение АД. На основании их клинического исследования был создан стимулятор срединного нерва, который сочетался с запястным тонометром для одновременного измерения АД и стимуляции срединного нерва [32].

Одной из новых отечественных разработок является электростимулятор чрескожный для коррекции АД «АВР-051» (производство ООО «Инферум», Екатеринбург, Россия). Электростимулятор «АВР-051» предназначен для терапевтического неинвазивного (без нарушения кожных покровов) курсового воздействия на зоны в области запястья методом чрескожной электронейростимуляции с целью коррекции АД в сочетании с медикаментозной терапией. Электростимулятор «АВР-051» действует, прежде всего, на сосудистый тонус, что является самым эффективным и безопасным способом влияния на артериальное давление.

■ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА ЧРЕСКОЖНОГО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АД «АВР-051»

Электростимулятор чрескожный для коррекции АД «АВР-051» (производство ООО «Инферум», Екатеринбург, Россия) представляет собой портативное устройство, с фиксацией с помощью эластичного браслета на левом запястье. На приборе есть два электрода, которые соприкасаясь с внутренней или внешней стороне запястья левой руки (в зависимости от выбранной программы) воздействуют электрическими стимулами различными по частоте, интервалам времени и амплитуде воздействия. Выбор программы № 1 или № 2 зависит от цели коррекции высокого или низкого АД и отличается областью воздействия и стимуляцией различных зон ЦНС. Кнопки вкл/выкл программы №1 и программы №2 находятся на передней панели устройства и имеют на поверхности три рельефные точки. Аппарат работает от батарей формата AAA, что позволяет использование электростимулятора вне дома, в том числе на рабочем месте. Энергорасхода батарей хватает на полный курс процедур. Устройство надевается только во время применения, область применения рекомендовано смочить влажной салфеткой для лучшего контакта. Продолжительность каждой программы составляет 5 минут. Рекомендуемое использование 2-3 раза в сутки в течение 14-ти дневного курса. Применение «АВР-051» может сопровождаться покалыванием в зоне воздействия, степень ощущений зависит от индивидуальной чувствительности. Важно отметить, что устройство применяется в независимости от значения цифр АД, измеренного перед процедурой. Электростимулятор «АВР-051» используется в комплексной терапии на фоне назначенной медикаментозной терапии и ни в коем случае не предполагает самостоятельную отмену последней.

Внешний вид устройства представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Внешний вид электростимулятора чрескожного для коррекции АД «АВР-051»

■ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

Чрескожная электростимуляция нервов уже давно широко используется для лечения болевого синдрома. Было отмечено, что подобный вид электростимуляции влияет на параметры сердечно-сосудистой системы, включая снижение систолического или диастолического АД и изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Примечательно, что деятельность парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, зависит от параметров электростимуляции, таких как частота, интенсивность, длительность импульса, а также расположение электродов [16, 33, 39]. Частота стимуляции классифицируется как высокая (> 50 Гц) и низкая (≤ 10 Гц) [33]. В исследованиях, и высокочастотная и низкочастотная стимуляция оказывали влияние на уровень АД. Низкочастотная стимуляция периферических нервов вызывала изменения систолического и диастолического АД у пациентов с ГБ [23, 24]. Высокочастотная стимуляция снижала ЧСС и систолическое артериальное давление у здоровых субъектов после физической нагрузки [29, 36]. Эти результаты аналогичны результатам другого исследования, согласно которому электрическая стимуляция нервов при низких (10 Гц) или высоких (300 Гц) частотах приводила к временному снижению систолического АД у пациентов с ГБ [32].

Механизмы, лежащие в основе положительных эффектов электростимуляции биологически активных зон на сердечно-сосудистую систему, связаны с изменением симпатической импульсации, а также, вероятно, с влиянием на эндокринную систему. Показано, что электростимуляция периферических нервных проводников подавляет рефлекторно-индуцированную гипертензию, изменяя активность симпатических преганглионарных нейронов сердечно-сосудистой системы в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга [38]. Это обусловлено активацией антиноцицептивных структур мозга – дугообразного ядра в гипоталамусе, серого околотоводного вещества в среднем мозге и ядра шва в продолговатом мозге. Антиноцицептивная система выделяет биологически активные вещества, подавляя активность симпатических нейронов в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. При активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается опиоидергической, серотонинергической, норадренергической и каннабиноидной системам мозга [15]. Тормозящие проведение импульсации биологически активные вещества: глутаминовая кислота, ацетилхолин, опиоиды, ГАМК, ноцицептин, серотонин, NO и эндоканнабиноиды в головном мозге, по-видимому, участвуют в антигипертензивном ответе при электростимуляции [38]. В исследованиях показано, что высокочастотная и низкочастотная стимуляция периферических нервов увеличивает высвобождение эндогенных опиоидов, таких как β -эндорфины, в спинномозговой жидкости и кровотоке [22, 31]. Известно, что опиоиды снижают секрецию гормонов, уровень которых в крови при стрессе повышен (АКТГ, альдостерон, вазопрессин, кортизол, катехоламины) и повышают содержание в крови гормонов, концентрация которых в плазме крови при экстремальных воздействиях на организм снижается (инсулин, тестостерон, трийодотиронин и тироксин). Влияние на гормональную систему обуславливает стресс-лимитирующий эффект, действуя на μ - и δ -опиоидные рецепторы (OP) [11]. Стимуляция периферических μ -OP эндо- и экзогенными опиоидами способствует повышению толерантности сердца к патогенному действию стресса и снижению АД [20]. Это подтверждается временным снижением АД у крыс при системном введении эндорфинов [27].

Центральное действие электростимуляции может также влиять на эндокринную систему и приводить к снижению уровня ренина, альдостерона, ангиотензина II, норэпинефрина и

серотонина в плазме, но нейроэндокринные механизмы электростимуляции при лечении АД еще полностью не изучены.

Чрескожная стимуляция нервов активирует волокна типа C. В одном из исследований нанесение капсаицина (активатора ваниллоидных рецепторов C-волокон) на кожу над срединным нервом вызывает эффект подобный электростимуляции и снижает АД. Это обуславливает ключевую роль активации C-волокон в уменьшении АД при стимуляции срединного нерва [32].

Данный гипотензивный эффект также был достигнут путем электростимуляции других нервов. В различных исследованиях описаны снижение уровня АД при стимуляции почечных нервов, блуждающего нерва или каротидного синуса при помощи устройств. Однако эти нервы очень разнородны по составу аксонов, что обуславливает возможность развития осложнений после инвазивных хирургических процедур - апноэ, парестезии, изменение голоса, что ограничивает их применение [19, 28, 37].

Таким образом, метод чрескожной электростимуляции, реализованный в электростимуляторе чрескожном для коррекции АД «ABP-051», может рассматриваться как метод выбора по причине неинвазивности, удобства и возможности многокурсового использования.

Основные эффекты чрескожной стимуляции представлены на рисунке 2.

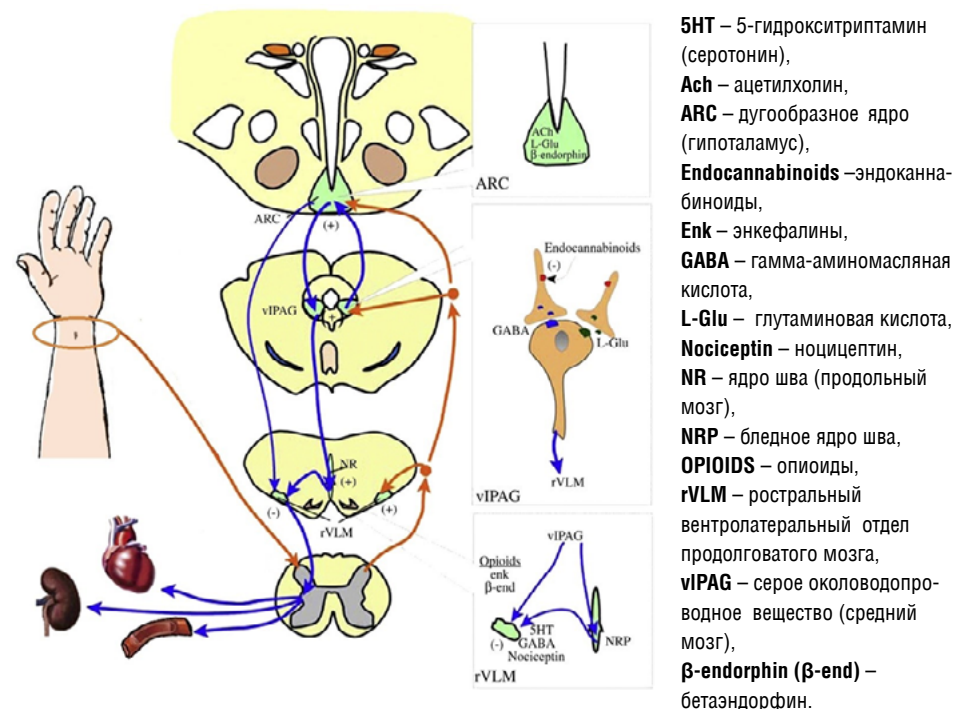


Рисунок 2. Основные эффекты чрескожной электростимуляции

■ ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА ЧРЕСКОЖНОГО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АД «ABP-051» У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НЕЙРО-ЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ

Для оценки возможности использования электростимулятора чрескожного «ABP-051» в комплексном лечении больных ГБ и НЦА по гипертоническому типу, в том числе и в военно-медицинских организациях МО РФ, в 2019 г. на базе кафедры и клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова проведена его апробация.

Целью апробации явилась оценка влияния электростимулятора чрескожного «ABP-051» на показатели уровня артериального давления у больных гипертонической болезнью и НЦА по гипертоническому типу, а также оценка целесообразности применения медицинского изделия в интересах медицинской службы Министерства обороны Российской Федерации. В апробацию был включен 81 испытуемый в возрасте от 19 до 70 лет, проходившие амбулаторное обследование и лечение в клинике факультетской терапии по поводу гипертонической болезни и НЦА по гипертоническому типу. В группу 1 вошли 40 пациентов, у которых применялся электростимулятор чрескожный «ABP-051». В группу 2 вошел 41 пациент, у которых применялся плацебо «ABP-051» (внешне полностью идентичное устройство).

Перед началом исследования и после подписания добровольного информированного согласия каждому испытуемому измерялось офисное АД в покое, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), испытуемым заполнялся опросник качества жизни EQ-5D и опросник для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM. После этого пациенту выдавался электростимулятор чрескожный «ABP-051» (активный прибор или плацебо в соотношении 1:1), который он применял в течение 14 дней согласно инструкции к прибору. После 14 дней использования каждому испытуемому повторно измерялось офисное АД в покое, проводилось СМАД, пациентом заполнялся опросник качества жизни EQ-5D и опросник для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM.

Исходно группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени АГ. Средний возраст в обеих группах достоверно не различался ($48,3 \pm 15,2$ vs $48 \pm 13,9$ лет в 1-й и 2-й группе соответственно, $p > 0,05$). В обеих группах преобладали лица мужского пола - по 32 человека в каждой из групп. В структуре нозологических форм в обеих группах преобладала АГ 2 степени (13 vs 16 в 1-й и 2-й группе соответственно, $p > 0,05$). АГ 1 и 3 степени отмечена суммарно у 21 пациента 1-й группы и у 20 пациентов 2-й группы. Пациенты, страдающие ГБ, получали стабильную антигипертензивную терапию в течение всего периода наблюдения. Помимо этого, в 1 группу было включено 6, а во 2 группу – 5 пациентов, страдающих НЦА по гипертоническому типу.

Через 14 дней использования электростимулятора чрескожного «ABP051» в 1 группе отмечено снижение АД в дневное и ночное время, однако статистически значимые различия получены только по уровню среднего ДАД в ночное время ($p = 0,04$). Значение показателей среднего систолического АД в ночное время и среднего диастолического АД в дневное время не достигли статистически значимых различий ($p = 0,06$ и $p = 0,09$), что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки и относительно коротким сроком наблюдения. Показатели вариабельности систолического и диастолического АД в дневные часы практически не изменились. В то же время отмечено увеличение значений показателей вариабельности

систолического и диастолического АД в ночные часы, также не достигшие статистически значимых значений. Индекс времени систолического АД в дневное время практически не изменился, в то время как отмечена тенденция к снижению индекса времени диастолического АД ($p = 0,07$) и статистически значимое снижение индекса времени систолического и диастолического АД в ночные часы ($p = 0,02$). Статистически значимых различий между средним пульсовым АД, степенью ночного снижения систолического и диастолического АД, утренним подъемом по Карио на фоне применения электростимулятора чрескожного «ABP-051» не получено.

При анализе данных опросника EQ-5D в 1-й группе на фоне проведенной терапии электростимулятором чрескожным «ABP-051» отмечена некоторая положительная динамика по таким критериям как передвижение в пространстве, самообслуживание, боли и дискомфорт и повседневная активность, однако эти показатели не достигли статистической достоверности. Но наибольший уровень статистической значимости ($p = 0,09$) отмечен по критерию – повседневная активность. В то же время по такому параметру как тревога и депрессия достигнуты статистически значимые различия на фоне применения электростимулятора чрескожного «ABP-051». Так, статистически достоверно увеличилось количество лиц с отсутствием чувства тревоги и депрессии и уменьшилось количество лиц с выраженной тревогой или депрессией ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно).

При анализе данных опросника для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM в 1-й группе выявлены следующие изменения. Так, исходно выявлено 2 человека с высоким уровнем стресса, 17 – со средним уровнем стресса и 21 человек с низким уровнем стресса. Среднее значение количества баллов по данному опроснику до начала терапии электростимулятором чрескожным «ABP-051» составило $98,6 \pm 32,6$. Через 14 дней использования электростимулятора чрескожного «ABP-051» пациентов с высоким уровнем стресса не выявлено. Вместе с тем, количество обследованных лиц со средним уровнем стресса снизилось с 17 до 11 человек и соответственно увеличилось количество лиц с низким уровнем стресса, причем уровень статистической значимости составил 0,06. Среднее же количество баллов по данному опроснику снизилось до $86,5 \pm 28,7$ ($p = 0,00001$).

Во 2-й группе на фоне применения плацебо-прибора внешне имитирующего аппарат «ABP-051» в течение 14 дней значимых отличий между показателями среднего систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы не получено. Также не выявлено статистически значимых различий по показателям вариабельности и индексу времени систолического и диастолического АД в дневное и ночное время, среднему пульсовому АД, степени ночного снижения систолического и диастолического АД, утреннему подъему по Карио. При анализе данных опросника EQ-5D во 2-й группе на фоне проведенной терапии плацебо-прибором, внешне имитирующим аппарат «ABP-051», значимой динамики не выявлено ни по одному из показателей.

При анализе данных опросника для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM на фоне использования плацебо-прибора, внешне имитирующего аппарат «ABP-051», во 2-й группе значимых изменений не выявлено. Так, исходно у 1 человека отмечался высокий уровень стресса, у 17 – средний, а у 23 человек – низкий уровень стресса. Через 14 дней использования плацебо-прибора пациентов с высоким уровнем стресса не выявлено. Вместе с тем отмечено увеличение количества обследованных лиц со средним уровнем стресса с 17 до 18 человек, а количество лиц с низким уровнем стресса не изменилось и составило 23 человека.

Переносимость использования как электростимулятора чрескожного «ABP-051», так и плацебо-прибора, внешне имитирующего аппарат «ABP051», была достаточно хорошая.

2 человека из 1-й группы испытывали незначительное ощущение «покалывания» на коже в месте использования электростимулятора чрескожного «АВР-051», однако данный факт не препятствовал дальнейшему использованию аппарата.

Таким образом, проведенная апробация электростимулятора чрескожного «АВР-051» на базе кафедры и клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова показала:

1. На фоне применения электростимулятора чрескожного «АВР-051» отмечается тенденция к снижению показателей среднего систолического и диастолического артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления, причем снижение среднего диастолического артериального давления в ночные часы явилось статистически достоверным.

2. На фоне применения электростимулятора чрескожного «АВР-051» отмечается тенденция к снижению индекса времени диастолического артериального давления в дневные часы и статистически значимое снижение индекса времени систолического и диастолического АД в ночные часы.

3. По данным опросника EQ-5D на фоне применения электростимулятора чрескожного «АВР-051» статистически значимо увеличивается количество лиц с отсутствием чувства тревоги и депрессии и уменьшается количество лиц с выраженной тревогой или депрессией.

4. По данным опросника для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM на фоне использования электростимулятора чрескожного «АВР-051» уменьшается количество лиц с высоким и средним уровнем стресса, что не отмечалось в группе использования плацебо аппарата.

5. Выявленные в ходе клинической апробации электростимулятора чрескожного «АВР-051» улучшения психоэмоционального состояния испытуемых играют на наш взгляд ключевую роль в изменении суточного профиля артериального давления путем влияния на нейровегетативное звено патогенеза гипертонической болезни и нейроциркуляторной астении по гипертензивному типу.

6. Использование электростимулятора чрескожного «АВР-051» достаточно хорошо переносится и не сопровождается развитием побочных эффектов.

■ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА ЧРЕСКОЖНОГО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АД «АВР-051»

Автономность, легкость в управлении, возможность индивидуального использования, непродолжительная длительность времени использования в течение дня и хорошая переносимость электростимулятора «АВР-051» позволяют использовать его как в амбулаторных условиях, так и в военномедицинских организациях (военные госпитали, медицинских подразделений воинских частей, лазареты высших военно-учебных заведений и т.д.). Известно, что призыв на военную службу зачастую является стрессовым состоянием, а срыв систем адаптации у молодых людей с доклиническими проявлениями соматоневрологических нарушений порой приводит к неоднократным госпитализациям по причине развития симптоматики. Для преодоления стресса незрелая личность особенно нуждается в эмоциональной поддержке семьи и привычного окружения, разлука с которыми является одной из наиболее часто встречающихся причин ситуационной депрессии [8]. При проведении апробации устройства на фоне применения электростимулятора чрескожного «АВР-051» увеличивалось количество лиц с отсутствием чувства тревоги и депрессии и уменьшалось количество лиц с выраженной тревогой или депрессией. С учетом этого, применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» возможно будет иметь благоприятное воздействие в комплексной терапии у военнослужащих срочной службы и курсантов высших военно-учебных заведений.

Различные факторы военной службы - ненормированный рабочий день, многозадачность, ночные дежурства, служебные командировки, диссинхрония, работа нередко в экстремальных условиях среды отражается на здоровье военнослужащих и объясняет достаточно широкую распространенность среди них различных психосоматических расстройств и заболеваний, возникающих под воздействием психологического стресса, в том числе стресс-индуцированной артериальной гипертензии. На фоне использования электростимулятора чрескожного «АВР-051» в процессе апробации было отмечено уменьшение количества лиц с высоким и средним уровнем стресса, что также позволяет рассматривать его применение в амбулаторных условиях в комплексной терапии вегетативных расстройств, а также ГБ.

В связи с выявленными положительным влиянием на суточный профиль артериального давления и на психологическое состояние испытуемых, электростимулятор чрескожный «АВР-051» может быть использован в комплексной терапии ГБ и НЦА по гипертоническому типу у военнослужащих, род деятельности которых связан с высоким психоэмоциональным напряжением и концентрацией внимания.

Таким образом, основными перспективами применения электростимулятора чрескожного для коррекции АД «АВР-051» в структуре оказания медицинской помощи в Вооруженных силах Российской Федерации могут являться следующие:

- коррекция психоэмоционального статуса у военнослужащих срочной службы и курсантов высших военно-учебных учреждений;
- профилактика психосоматических расстройств и заболеваний у военнослужащих на фоне избыточного влияния стресс-факторов рабочей среды;
- комплексное лечение нейроциркуляторной астении как по гипертензивному, так и по гипотензивному типу;
- комплексное лечение гипертонической болезни в дополнении к проводимой антигипертензивной терапии.

■ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ КРАТНОСТИ И ЧАСТОТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА ЧРЕСКОЖНОГО «АВР-051» ПАЦИЕНТАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

В зависимости от патологического состояния и целей использования возможно курсовое применение электростимулятора чрескожного «АВР051» в лечебных и профилактических режимах.

■ Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» у пациентов с нарушением психоэмоционального статуса.

У пациентов с нарушением психоэмоционального статуса рекомендовано применение программы № 1 электростимулятора чрескожного «АВР-051» 1 раз в сутки длительностью 14 дней. Рекомендовано проведение повторных профилактических курсов 1-2 раза в 6 месяцев.

■ Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» у пациентов с наличием психосоматических расстройств и заболеваний на фоне избыточного влияния стресс-факторов рабочей среды.

Режим применения программы № 1 аппарата «АВР-051» у пациентов с наличием психосоматических расстройств и заболеваний проводится по 1 процедуре 1 раз сутки днем или вечером длительностью 14 дней. При недостаточном эффекте возможен повторный курс через 1 месяц. Рекомендовано проведение повторных профилактических курсов 1-2 раза в 6 месяцев.

■ Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» у пациентов с нейроциркуляторной астенией по гипертензивному типу.

Вне зависимости от степени артериальной гипертензии у пациентов с нейроциркуляторной астенией по гипертензивному типу возможно применение программы № 1 электростимулятора чрескожного «АВР-051» 1-2 раза в день длительностью 14 дней. При стойком повышении АД возможны повторные курсы ежемесячно в течение 1-3 месяцев под контролем АД.

■ Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» у пациентов с нейроциркуляторной астенией по гипотензивному типу.

Пациентам с нейроциркуляторной астенией по гипотензивному типу применение программы №2 электростимулятора чрескожного «АВР-051» рекомендовано по 1-2 раза в день в течение 14-21 дней (длительность курса определяется эффектом от применения и определяется индивидуально). Возможен повторный курс через 1-2 месяца.

■ Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» у пациентов в комплексном лечении гипертонической болезни.

Применение программы №1 электростимулятора чрескожного № 1 «АВР-051» у пациентов с гипертонической болезнью проводится 2-3 раза в день длительностью 14 дней, при недостаточном эффекте возможно повторное применение ежемесячно в течение 1-3 месяцев под контролем АД. Курсы проводятся 1 раз в 3-6 месяцев.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянное воздействие стрессовых факторов окружающей среды зачастую вызывает истощение адаптационных способностей и способствует развитию различных заболеваний. Особенно актуальна профилактика стресса в рамках профессиональной деятельности (стресса на рабочем месте). Интенсивная работа, дефицит времени, недостаточные межличностные контакты между сотрудниками или скученность работников, однообразная и монотонная работа, недостаточная двигательная активность и гиподинамия, различные внешние воздействия (шум, вибрация, низкие и высокие температуры) в силу неизменности условий среды выступают в роли факторов формирования хронического стресса. Хронический стресс по истечению длительного времени провоцирует возникновение «болезней адаптации». Психологические методы, приемы и средства коррекции и профилактики стрессовых состояний на рабочем месте играют главную роль в профилактике психосоматических расстройств и заболеваний. Воздействие на биологически активные точки с помощью различных средств - электропунктура, иглотерапия, массаж является одним из методов улучшения психоэмоционального состояния и профилактики стресса. В данном свете портативный электростимулятор «АВР-051» является подходящим устройством для самостоятельного применения, в том числе на рабочем месте.

Таким образом, выявленное положительное влияние электростимулятора чрескожного для коррекции АД «АВР-051» на суточный профиль артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления и на психологическое состояние испытуемых по данным опросника качества жизни EQ-5D и опросника для оценки психической напряженности и уровня психологического стресса PSM, электростимулятор чрескожный «АВР-051» можно рассматривать к использованию в комплексной терапии гипертонической болезни в дополнении к проводимой антигипертензивной терапии и нейроциркуляторной астении по гипертоническому типу у военнослужащих, род деятельности которых связан с высоким психоэмоциональным напряжением и концентрацией внимания.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Агеев С. В. Терапевтические и социально-психологические особенности гипертонической болезни у военнослужащих и военных пенсионеров на санаторном этапе: дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 134 с. 2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14.
3. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. // Росс. кардиол. журн. – 2018. – № 23 (6). – С. 7–122.
4. Давидович И.М., Афонасков, О.В., Талапов С.В. Сравнительная характеристика эпидемиологии артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста военнослужащих по контракту Восточного военного округа при динамическом наблюдении с интервалом в 5 лет (2009–2014 годы): распространенность и факторы риска. // Дальневосточный мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 6–10.
5. Калинина В. А., Веселкова Е.М., Маркелов И.М. и др. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения у ветеранов подразделений особого риска. // Воен.-мед. журн. – 2004. – № 9. – С. 39–43.
6. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. 139 с.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертонии // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 4 (19). С. 280-289.
8. Козлова И.Н. Стрессогенность срочной службы в современной российской армии для военнослужащих по призыву. // Психология: традиции и инновации: материалы I Международной научной конференции. - 2012.- С. 93-102.
9. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 2002. 10. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950. 459 с
11. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная А.В. и др. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям, перспективы клинического применения опиоидных пептидов. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. - №6. – С. 74-82.
12. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6):4–11.
13. Судаков К. В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. – М.: ПК ВНИИ-МИ, 1976. С. 116.

14. Телегина А.И., Лиферов Р.А., Пастухов А.В. и др. Особенности реакции артериального давления и его суточного профиля у лиц, подверженных профессиональной стрессогенной нагрузке. // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1(53). – С. 7–12.
15. Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. С. 304.
16. Chesterton L.S., Barlas P., Foster N.E. et al. Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. // Pain. – 2002. – Vol. 99, N. 1. – P. 253–262.
17. do Amaral Sartori S., Stein C., Coronel C. C. et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Autonomic Nervous System of Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. // Current Hypertension Reviews. - 2018. - Vol. 14, N. 1. - P. 66-71.
18. Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. // Lancet. – 2010. – Vol. 376, N. 9756. – P. 1903-1909.
19. Fahy B.G. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. // Journal of clinical anesthesia. – 2010. – Vol. 22, N. 3. – P. 213–222.
20. Farsang C. Opioid Peptides and Blood Pressure Control. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; -1988. - Role of Opioids in the Pathophysiology of Hypertension. P. 260–274.
21. Heusser K., Tank J., Engeli S. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. // Hypertension. - 2010. - Vol. 55, N. 3. - P. 619-626.
22. Hughes G.S, Jr., Lichstein PR, Whitlock D. et al. Response of plasma betaendorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. // Physical therapy. – 1984. – Vol. 64, N. 7. – P. 1062–1066.
23. Jacobsson F., Himmelmann A., Bergbrant A. et al. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapy-resistant hypertension. // Journal of human hypertension. – 2000. – Vol. 14. – P. 795–798. 24. Kaada B., Flatheim E., Woie L. Low-frequency transcutaneous nerve stimulation in mild/moderate hypertension. // Clinical Physiology. – 1991. – Vol. 1, N. 2. – P. 161–168.
25. Katholi R.E. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans// Am. J. Physiol. - 1983. - Vol. 245, N. 1. - P. 114.
26. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // Lancet. – 2005.- Vol. 365. – P. 217– 223.
27. Lemaire I., Tseng R., Lemaire S. Systemic administration of beta-endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1978. – Vol. 75, N. 12. – P. 6240–6242.
28. Li P., Nader M., Arunagiri K. et al. Device-Based Therapy for DrugResistant Hypertension:

An Update. // Current Hypertension Reports . – 2016. – Vol. 18. – P. 64.

29. Nitz J.C. Haemodynamic response to TENS applied to the upper thoracic nerve roots in normal subjects. // Hong Kong Physiotherapy Journal. – 2003. – Vol. 21, N. 1. – P. 58–61.

30. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. // Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 33, N. 9. - P. 10581066.

31. Salar G., Job I., Mingrino S. et al. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. // Pain. – 1981. – Vol. 10, N. 2. – P. 169–172.

32. Se K. B., Yeonhee R., Suchan C. et al. Attenuation of hypertension by Cfiber stimulation of the human median nerve and the concept-based novel device. // Scientific Reports. - 2018. - Vol. 8, N. 14967.

33. Sluka K.A., Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. // The journal of pain: official journal of the American Pain Society. – 2003. – Vol. 4, N. 3. – P. 109–121.

34. Smithwick R.H., Thompson J.E. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. // J. Am. Med. Assoc. - 1953. – Vol. 152, N. 16. – P. 1501-1504.

35. Valencia's outside-US(OUS) study //Url:<http://valenciatechnologies.com/hypertension> (дата обращения 25 января 2020 г.).

36. Vieira P.J.C., Ribeiro J.P., Cipriano G. et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. // European journal of applied physiology. – 2012. – Vol. 112. – P. 1327– 1334.

37. Woolf K.J., Bisognano J.D. Nondrug interventions for treatment of hypertension. // Journal of clinical hypertension (Greenwich). – 2011. – Vol. 13, N. 11. – P. 829–835.

38. Zhou W, Longhurst J.C. Neuroendocrine mechanisms of acupuncture in the treatment of hypertension. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 878673.

39. Zhou W., Liang-Wu F., Stephanie C. et al. Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses. // Journal of Applied Physiology. – 2005. - Vol. 98, N. 3. – P. 872–880.



ГК «Инферум»

Юридический адрес:

620026, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Белинского, 86-487

Почтовый адрес:

620100, Свердловская область, г. Екатеринбург,
Сибирский тракт, 12/1, оф. 206

Тел.: +7 (343) 247-84-51

E-mail: info@inferum.ru

www.inferum.ru