

УДК 616.12-009.3+116.831-005.4-036.12

Е.А. Статинова, Н.А. Кузьменко, В.С. Сохина, А.И. Шульженко, О.О. Кузьменко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Ежегодно, по данным Научного центра неврологии РАМН, число пациентов с признаками хронической ишемии мозга (ХИМ) неуклонно растет и составляет не менее 700 на 100 000 населения [1]. Ядром клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения являются когнитивные нарушения [2]. В зарубежной литературе эквивалентным понятием ХИМ является «mild cognitive impairment» – легкие (умеренные) когнитивные нарушения [3, 4]. Выявление пациентов на начальных стадиях ХИМ имеет фундаментальное значение для раннего предотвращения снижения когнитивных функций. В клинической картине ХИМ присутствуют не только неврологические и нейрокогнитивные, но и вегетативные нарушения. Тесная взаимосвязь между клиническими проявлениями ХИМ и дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС) обусловлена анатомическими особенностями церебральных структур. Чаще других поражаются отделы мозга ответственные за формирование надсегментарных вегетативных нарушений, а именно островковая доля, таламус, гипоталамус, миндалевидное тело, околосредоводное серое вещество, ядро одиночного пути, двойное ядро, участки височной и теменной коры [5]. Современным методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций организма, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции и соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6-9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности вегетативной регуляции у пациентов хронической ишемией мозга с помощью суточной вариабельности сердечного ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 74 пациента в возрасте > 55 лет из них 33 (44,6%) мужчины и 41 (55,4%) женщины, которые находились на

лечении в неврологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения с февраля по июнь 2021 года с установленным диагнозом ХИМ I и II стадии. Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу (1) вошли пациенты ХИМ I стадии (n=44), во вторую группу (2) вошли пациенты с ХИМ II стадии (n=30). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХИМ I и II стадии, согласие на участие в исследовании, возраст от 55 до 75 лет. Критерии исключения из исследования: острый инфаркт миокарда за последние 3 месяца, мозговой инсульт в анамнезе, тяжелые полиорганские и онкологические заболевания, несинусовый ритм и множественные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы по данным ЭКГ, ХИМ III стадии, отказ от участия в исследовании.

Для определения стадии ХИМ использовали диагностические критерии соответствующие термину «дисциркуляторная энцефалопатия», которые были предложены Шмидтом Е.В. (1976), Левиным О.С. (2016), Яхно Н.Н. (2017). Для оценки степени когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса MMSE [9], Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA) [11], тест рисования часов (тест РЧ) и батарею тестов для оценки лобной дисфункции (FAB).

Вегетативный тонус оценивали по результатам суточного мониторирования ВСР, который проводили на аппарате холтеровского монитора для суточного мониторирования ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) последовательности электрокардиографических интервалов R-R. Записи были разделены на дневные (с 8:00 до 21:00) и ночные (с 23:00 до 6:00) периоды [12]. Артефак-

ты и аритмии были удалены с помощью фильтров коррекции которые включены в программное обеспечение. Определяли следующие показатели суточного временного анализа (день и ночь): среднюю длину интервала RR (mRR, мс), стандартное отклонение средней длины R-R интервала (SDNN, мс), квадратный корень среднеквадратических отклонений последовательных R-R интервалов (RMSSD, мс), число последовательных пар RR – интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленное на общее число всех RR-интервалов (pNN50, %). При выполнении спектрального анализа изучали: общую мощность спектра ритма сердца (TP, мс²); мощность сверхнизкой частоты (ULF, мс²) и мощность очень низкой частоты (VLF, мс²) в диапазоне 0,00-0,04 Гц – отражающие влияние нейрогуморальной регуляции; мощность низкой частоты (LF, мс²) в диапазоне 0,04-0,15 Гц, которая является маркером симпатической регуляции; мощность высокой частоты (HF, мс²) в диапазоне 0,15- 0,4 Гц – как маркер парасимпатической регуляции и соотношение LF/HF, как мера симпато-вагусного баланса [8, 13].

При проведении статистического анализа применяли базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные сравнения. Проводили проверку выборки на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты измерений представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение». Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических статистических данных. Для оценки достоверности различий между группами и внутри групп использовали непараметрический ранговый многофакторный дисперсионный анализа Краскеля-Уоллиса. Различия считали достоверно значимыми при p<0,05 [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования нейрокогнитивной сферы согласно шкалам MMSE, MoCA,

теста РЧ, FAB были выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности у всех обследуемых пациентов. В 1 группе у всех пациентов показатели психометрических шкал соответствовали легкому когнитивному снижению, во 2 группе – умеренному и выраженному снижению. Статистически значимых различий в когнитивном профиле между мужчинами и женщинами в исследуемых группах не выявлено (табл. 1). Анализируя суточные показатели ВСП нами установлено, что у пациентов группы 1 только дневные показатели временной области (SDNN =52,5±5,4мс; RMSDD =22,4±7,2) имели статистически значимо более низкие значения (p <0,05), чем соответствующие суточные параметры в КГ (табл. 2.). Однако, показатели частотной области (TP день =2760,7±594 мс²; TP ночь =3357,4±1379,7 мс²; ULF день =862,1±410,5 мс²; ULF ночь =699,1±365,9 мс²; LF день =585,5±183,2 мс²; LF ночь =908,1±585,6 мс²) статистически значимо (p <0,05) были снижены днем и ночью по сравнению с КГ. Параметры HF днем (207,3 ± 123,7 мс²), HF ночью (457,7±303,1 мс²) и VLF ночью (1765,9±1141,2 мс²) не имели значимых отличий от КГ.

ХИМ II стадии (группа 2) характеризовалась дальнейшим снижением суточных показателей ВСП. Важной особенностью, характерной для пациентов данной группы, является значимое (p <0,05), по сравнению с группой 1 и КГ снижение всех показателей временной SDNN (день = 34,5±5,4 мс; ночь = 41,8±10,8 мс), RMSDD (день = 16,1±7,4 мс; ночь=23,8±9,0 мс), pNN50 (день = 0,7±0,3%; ночь = 4,2±2,9%) и частотной TP (день = 1285,5±443,2 мс²; ночь = 1828,7±942,8 мс²), ULF (день = 395,3±181,9 мс²; ночь = 389,9±259,4 мс²), VLF (день = 547,3±228,8 мс²; ночь = 867,9±447,5 мс²), HF (день = 73,6±34,9 мс²; ночь= 230,4±192,9 мс²), LF (день = 218,8±115,4 мс²; ночь = 338,1±201,7 мс²) областей как днем, так и ночью.

SDNN является показателем общей ВСП и как следствие указывает на наличие вегетативной дисфункции. Нами выявлена вегетативная дис-

Таблица 1.

Сравнительная характеристика результаты когнитивных шкал (в баллах) в зависимости от гендерного профиля пациентов ХИМ (M±σ)

Когнитивные шкалы	Группа 1 (n= 44 чел.)		Группа 2 (n= 30 чел.)	
	мужчины (n=20)	женщины (n=24)	мужчины (n=16)	женщины (n=14)
MMSE	24,2±1,7	25,4±1,6	23,7±1,9	22,5±3,3
MoCA	23,2±1,7	24,7±2,1	23,8±1,8	20,0±2,9
FAB	15,2±1,7	16,3±1,6	14,2±3,9	13,1±1,7
Тест РЧ	8,0±1,1	8,8±1,5	7,3±2,2	7,0±0,9

функция у всех пациентов ХИМ, однако худшие значения обнаружены у пациентов в группе 2. Снижение показателя SDNN свидетельствует об относительном преобладании симпатической активности, в то время как снижение показателя RMSDD указывает на ослабление вагусного влияния.

ТР является суммарным эффектом воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, а его снижение указывает на понижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и низкую стрессовую устойчивость организма. В результате исследования, у всех пациентов ХИМ, как в 1 (ТР день = 2760,7±594 мс²; ТР ночь = 3357,4±1379,7 мс²) так и во 2 (ТР день = 1285,5±443,2 мс²; ТР ночь = 1828,7±942,8 мс²) группах определяется снижение данного показателя и днем и ночью, однако при прогрессировании заболевания общая мощность спектра статистически значимо ниже

($p < 0,05$). Согласно полученным суточным параметрам ВСП КГ характеризовалась преобладанием в спектральном анализе волн очень низкой частоты с соотношением составляющих спектра: VLF>ULF>LN>HF. Следует отметить, что суточная структура составляющего спектра (в том числе и днем и ночью) не изменялась в зависимости от стадии ХИМ.

Одним из определяющих факторов параметров суточной ВСП является показатель ночь/день, то есть разность средних значений NN интервалов за ночь и средних значений NN интервалов за день. В связи с этим нами были проанализированы параметры ВСП в исследуемых группах отдельно за дневной и ночной периоды (табл. 3.). У пациентов в 1 и 2 группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$), между всеми ночными и дневными показателями временной и частотной областей, со значимым увеличением общей мощности спек-

Таблица 2.
Сравнительная характеристика показателей суточной ВСП у пациентов ХИМ и КГ (M±σ)

Показатели суточной ВСП	Группа 1 (n-44)	Группа 2 (n-30)	КГ (n-20)
mRR (день), мс	801,4±156,6	711,5±35,2 #	826,7±100,2
SDNN (день), мс	52,5±5,4* ^Δ	34,5±5,4#	71,6±7,7
RMSDD (день), мс	22,4±7,2* ^Δ	16,1±7,4#	32,6±8,6
pNN50 (день), %	3,9±2,8* ^Δ	0,7±0,3#	7,6±5,6
TP (день), мс ²	2760,7±594* ^Δ	1285,5±443,2#	5109,3±1210,7
ULF (день), мс ²	862,1±410,5* ^Δ	395,3±181,9#	1729,2±239,8
VLF (день), мс ²	1162,1±320,9* ^Δ	547,3±228,8#	2016,9±420,4
LF (день), мс ²	585,5±183,2* ^Δ	218,8±115,4#	1062,3±712,8
HF (день), мс ²	207,3±123,7 ^Δ	73,6±34,9#	272,6±116,8
LF/HF (день)	3,5±1,7	3,4±1,5	3,5±0,8
mRR (ночь), мс	948,1±109,9 ^Δ	836,9±59,4#	1038,7±85,1
SDNN (ночь), мс	61,1±14,9 ^Δ	41,8±10,8#	74,7±23,9
RMSDD (ночь), мс	36,2±18,5	23,8±9,0#	45,7±18,7
pNN50 (ночь), %	11,1±8,8	4,2±2,9#	18,2±9,3
TP (ночь), мс ²	3357,4±1379,7*	1828,7±942,8#	5986,9±3062,4
ULF (ночь), мс ²	699,1±365,9	389,9±259,4#	1089,1±666,2
VLF (ночь), мс ²	1765,9±1141,2 ^Δ	867,9±447,5#	2403,9±1127
LF (ночь), мс ²	908,1±585,6*	338,1±201,7#	1929,9±1246,2
HF (ночь), мс ²	457,7±303,1	230,4±192,9 #	564±321,1
LF/HF (ночь)	2,8±1,4	2,0±1,4 #	3,0±1,4

Примечание: * – статистически значимые различия между 1 группой и КГ, при $p < 0,05$; # – статистически значимые различия между 2 группой и КГ, при $p < 0,05$; ^Δ – статистически значимые различия между 1 и 2 группами, при $p < 0,05$

Таблица 3.
Сравнительная характеристика дневных и ночных показателей ВСП у пациентов ХИМ (M±σ)

Показатели ВСП	Группа 1 (n=44)		Группа 2 (n=30)	
	день	ночь	день	ночь
mRR, мс	801,4±156,6 *	948,1±109,9	711,5±35,2 #	836,9±59,4
SDNN, мс	52,5±5,4 *	61,1±14,9	34,5±5,4	41,8±10,8
RMSDD, мс	22,4±7,2*	36,2±18,5	16,1±7,4#	23,8±9,0
pNN50, %	3,9±2,8 *	11,1±8,8	0,7±0,3#	4,2±2,9
TP, мс ²	2760,7±594*	3357,4±1379,7	1285,5±443,2 #	1828,7±942,8
ULF, мс ²	862,1±410,5	699,1±365,9	395,3±181,9	389,9±259,4
VLF, мс ²	1162,1±320,9*	1765,9±1141,2	547,3±228,8#	867,9±447,5
LF, мс ²	585,5±183,2*	908,1±585,6	218,8±115,4#	338,1±201,7
HF, мс ²	207,3±123,7 *	457,7±303,1	73,6±34,9#	230,4±192,9
LF/HF	3,5±1,7	2,8±1,4	3,4±1,5	2,0±1,4

Примечания: * – статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 1, при p<0,05; # – статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 2, при p<0,05

тра TP в ночное время. Однако, нами установлено что при прогрессировании заболевания у пациентов ХИМ II стадии выявлено статистически значимое (p<0,05) снижение соотношения LF/HF в ночное время (2,0±1,4), что указывает на снижение ночного симпато-вагусного баланса. Полученные данные следует учитывать в оценки функционирования циркадианных ритмов ВНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что у всех пациентов ХИМ имеет место дисфункция ВНС. Выявлено значительное снижение общей мощности ВСП, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния, снижение адаптаци-

онных возможностей сердечно-сосудистой системы у пациентов с клиническими проявлениями ХИМ по сравнению со здоровыми лицами КГ. Установлено, что выраженность изменений ВСП находится во взаимосвязи с тяжестью заболевания, причем степень вегетативных нарушений усугубляется в зависимости от стадии ХИМ. Нами выявлены статистически значимые отличия в ночных и дневных показателях ВСП, с достоверно худшими параметрами в дневное время у пациентов ХИМ II стадии. Следует отметить, что при нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпато-вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения необходимо учитывать как дневные, так и ночные параметры временных и частотных областей суточной ВСП.

Е.А. Статинова, Н.А. Кузьменко, В.С. Сохина, А.И. Шульженко, О.О. Кузьменко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Цель исследования: оценить особенности вегетативной регуляции у пациентов хронической ишемией мозга с помощью суточной вариабельности сердечного ритма.

Материалы методы. В исследовании приняли участие 74 пациента в возрасте > 55 лет, которые находились на лечении в неврологическом отделении До-

нецкого клинического территориального медицинского объединения с февраля по июнь 2021 года с установленным диагнозом хроническая ишемия мозга I и II стадии. Вегетативный тонус оценивали по результатам суточного мониторирования вариабельности сердечного ритма, которую проводили на аппарате холтеровского монитора для суточного монитори-

рования ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) последовательности электрокардиографических интервалов R-R.

По результатам проведенного исследования установлено значительное снижение общей мощности variability сердечного ритма, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния у пациентов хронической ишемией мозга. Нами установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в ночных и дневных показателях variability

сти сердечного ритма, с достоверно худшими параметрами в дневное время. При нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпато-вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения необходимо учитывать как дневные так и ночные параметры временных и частотных областей суточной variability сердечного ритма.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, суточная variability сердечного ритма, вегетативная дисфункция.

E.A. Statinova, N.A. Kuzmenko, V.S. Sokhina, A. I. Shulzhenko, O. O. Kuzmenko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PECULIARITIES OF CIRCULAR HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN

Purpose of the study: to assess the features of autonomic regulation in patients with chronic cerebral ischemia using daily heart rate variability.

Materials methods. The study involved 74 patients aged > 55 years who were treated at the neurological department of the Donetsk clinical territorial medical association from February to June 2021 with the established diagnosis of chronic cerebral ischemia of I and II stages. The vegetative tone was assessed according to the results of 24-hour monitoring of heart rate variability, which was carried out on a Holter monitor apparatus for daily ECG monitoring using statistical time-domain analysis and spectral analysis (24-hour monitoring) of the sequence of R – R electrocardiographic intervals. According to the results of the study, a significant decrease in the total pow-

er of heart rate variability was established, a decrease in the effect of neurohumoral regulation with a decrease in sympathetic activity and a weakening of the vagal influence in patients with chronic cerebral ischemia. We have established statistically significant differences ($p < 0.05$) in nighttime and daytime heart rate variability indicators, with significantly worse parameters in the daytime. With an increase in the severity of the disease, there is a decrease in the sympatho-vagal balance at night. Therefore, when assessing vegetative support, it is necessary to take into account both daytime and nighttime parameters of the time and frequency regions of the daily heart rate variability.

Key words: chronic cerebral ischemia, daily heart rate variability, autonomic dysfunction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 26-32.
2. Сметнева Н.С., Голобородова И.В., Попкова А.М. и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике. РМЖ. 2018; 7: 15-22.
3. Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. Российский семейный врач. 2020; 24: 35-44.
4. Баринов Э.Ф., Стапинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И., Максименко О.Л. Почему хроническая ишемия мозга прогрессирует и что является фактором риска развития сосудистой деменции? Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2020; 29: 121-128.
5. Mo J., Huang L., Peng J. et al. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. Neurosci. Bull. 2019; 35: 133-144.
6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дубовик А.В. [и др.] Функциональные нарушения сердца у больных безболевого ишемией миокарда. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23 (4): 318-322.
7. Shaffer F. An, Ginsberg J. P. Overview of heart rate variability metrics and norms. Public Health 2017; 5: 258.
8. Singh N., Moneghetti K. J., Christle J. W., Hadley D. Arrhythm. Electrophysiol. Heart rate variability: an old met-

REFERENCES

1. Koval'chuk V.V., Barantsevich E.R. Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga. Sovremennye predstavleniya ob etiopatogeneze, diagnostike i terapii. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017; 19: 26-32 (in Russian).
2. Smetneva N.S., Goloborodova I.V., Popkova A.M. i dr. Terapiya kognitivnykh narushenii pri khronicheskoi ishemiі golovnogo mozga v obshchevrachebnoi praktike. RMZh. 2018; 7: 15-22 (in Russian).
3. Kurbanova M.M., Galaeva A.A., Stefanovskaya E.V. Sovremennye metody diagnostiki kognitivnykh narushenii. Rossiiskii semeinyi vrach. 2020; 24: 35-44 (in Russian).
4. Barinov E.F., Statinova E.A., Sokhina V.S., Faber T.I., Maksimenko O.L. Pochemu khronicheskaya ishemiya mozga progressiruet i chto yavlyaetsya faktorom riska razvitiya sosudistoi dementsii? Zhurnal psikhatrii i meditsinskoi psikhologii. 2020; 29: 121-128 (in Russian).
5. Mo, J., Huang, L., Peng, J. et al. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. Neurosci. Bull. 2019; 35: 133-144.
6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dubovik A.V. [i dr.] Funktsional'nye narusheniya serdtsa u bol'nykh bezbolevoi ishemiі miokarda. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2019; 23 (4): 318-322 (in Russian).
7. Shaffer, F. An, Ginsberg, J. P. Overview of heart rate variability metrics and norms. Public Health 2017; 5: 258.
8. Singh N., Moneghetti K. J., Christle J. W., Hadley D. Arrhythm. Electrophysiol. Heart rate variability: an old met-

- ric with new meaning in the Era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: physiology and methods. 2018; 7: 193-198.
9. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология*. 2003; Т. 7, 2: 50-54.
 10. Mitchell A. A meta-analysis of the accuracy of the minimal state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr.* 2009; 43: 411-431.
 11. Santangelo G., Siciliano M., Pedone R., Vitale C. Normative data for the montreal cognitive assessment in an Italian population sample. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 585-591.
 12. Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 290(6): 2560-2570.
 13. Яблuchанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практикующему врачу. 2010: 20-25.
 14. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. 2019: 72-86.
 15. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. 2016: 56-58.
9. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Pilipenko V.V., Subbotina E.A., Kosheleva E.N. Sutochnaya variabel'nost' arterial'nogo davleniya u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. *Nefrologiya*. 2003; T. 7, 2: 50-54.
 10. Mitchell A. A meta-analysis of the accuracy of the minimal state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr.* 2009; 43: 411-431.
 11. Santangelo G., Siciliano M., Pedone R., Vitale C. Normative data for the montreal cognitive assessment in an Italian population sample. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 585-591.
 12. Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 290(6): 2560-2570.
 13. Yabluchanskii N.I., Martynenko A.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. 2010: 20-25 (in Russian).
 14. Petri A., Sabin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. 2019: 72-86 (in Russian).
 15. Mamaev A.N., Kudlai D.A. Statisticheskie metody v meditsine. 2016: 56-58 (in Russian).