

К.П. Воробьев<sup>1</sup>  
Ю.Н. Сорокин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Луганская областная клиническая  
больница

<sup>2</sup>Луганский государственный  
медицинский университет

**Ключевые слова:** рассеянный склероз,  
вариабельность ритма сердца,  
возраст, пол, тяжесть состояния,  
систематическая ошибка.

## ЗАВИСИМОСТЬ ХАРАКТЕРИСТИК ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ОТ ВОЗРАСТА, ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ

**Резюме.** В статье показана зависимость вегетативных характеристик при рассеянном склерозе (РС) по данным показателей variability ритма сердца (ВРС) от возраста, пола и тяжести состояния пациентов. Наиболее существенное, статистически значимое влияние на величину показателей ВРС у мужчин и женщин с различной тяжестью РС оказывает возраст. С возрастом увеличивается средняя величина кардиоинтервалов, снижается ВРС и тонус обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). У мужчин с РС больше длительность кардиоинтервалов, более выражена ВРС и выше тонус обоих отделов ВНС. При тяжелом РС половые различия показателей ВРС уменьшаются. Обнаруженные закономерности требуют учета возрастных и гендерных различий в исследованиях показателей ВРС у пациентов с РС. Существующая практика допущений об отсутствии влияния возраста и половой принадлежности на значения показателей ВРС приводит к высокому уровню систематических ошибок.

### ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь нарушений вегетативного статуса с активностью заболевания и прогрессированием нетрудоспособности при рассеянном склерозе (РС) является установленным и общепризнанным фактом (Nordenbo A.M. et al., 1989; Ferini-Strambi L. et al., 1995; Flachenecker P. et al., 1999; Nasserl et al., 1999). В последнее десятилетие в связи с новыми физиологическими исследованиями и развитием информативных технологий показатели variability ритма сердца (ВРС) становятся референтными критериями оценки вегетативного статуса при РС.

Основная методическая проблема предыдущих исследований, с нашей точки зрения, связана с недостаточно точным представлением характеристик генеральной совокупности в тех выборках, на основании которых авторы делали соответствующие выводы. Так, в исследовании М. Frontoni и соавторов (1996) характеристики ВРС оцениваются по результатам обследования 16 пациентов с РС без учета возрастной и половой принадлежности. J.A. Monge-Argiles и соавторы (1998) утверждают о существовании характерных изменений ВРС в зависимости от тяжести болезни на материале 34 клинических наблюдений. Р. Flachenecker и соавторы

(2001) заявляют о различном состоянии вегетативного статуса в зависимости от типа течения РС по данным обследования 26 пациентов. J.R. Anema и соавторы (1991) сделали заключение о характерных для РС изменениях ВРС на основе исследования 34 пациентов. О.А. Малышева и соавторы (2002) не смогли определить характерных различий показателей ВРС при различных стадиях РС у 33 пациентов разного возраста и в зависимости от половой принадлежности. По данным 93 обследований у 66 пациентов не получено ожидаемых статистически значимых различий показателей ВРС при разных клинических особенностях течения РС (Левченко І.Л., 2004). В.И. Тайцлин и Г.Д. Перцев (2004) по материалам анализа 40 клинических случаев заявляют о влиянии возраста и пола на вегетативные характеристики пациентов с РС.

Результаты наших исследований пациентов с различной соматической патологией в удовлетворительном состоянии без манифестации вегетативных нарушений позволяют заявить о существовании различий показателей ВРС в зависимости от возраста и половой принадлежности (Воробьев К.П., 2004). Эти связи выражены серией регрессионных статистически значимых зависимостей. Исходя из этих данных, существует высокая вероятность, что

в предыдущих исследованиях пациентов с РС отсутствие возрастной и половой стратификации анализируемых клинических случаев не позволяет получить адекватные научные факты о взаимосвязи клинических проявлений РС и характеристик вегетативного статуса по данным показателей ВРС.

Цель исследования — проверка гипотезы о существовании зависимости изменений вегетативного статуса по данным показателей ВРС от тяжести РС, возраста и половой принадлежности пациентов.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал данной публикации представляет собой фрагмент работы по изучению особенностей вегетативной реактивности к гипероксии у пациентов с РС во время гипербарической оксигенации, которая проводится нами в течение более десяти лет. Накопленный материал позволяет сделать стратифицированную оценку исходных показателей ВРС в конституциональных группах с различным уровнем тяжести РС.

Дизайн исследования оценивается как проспективное обсервационное исследование текущей клинической практики без вмешательства. Всего обследован 191 пациент (138 женщин и 53 мужчины), средний возраст —  $35,2 \pm 0,7$  года (диапазон значений — 17–57 лет), длительность заболевания —  $8,0 \pm 0,5$  года (диапазон значений — 1–32 года), средний балл Expanded Disability Status Scale (EDSS) —  $4,5 \pm 0,1$  (диапазон значений — 1,5–9,0). Стратификация обследованных больных на группы была выполнена по трем критериям: половая принадлежность, возраст и тяжесть РС (табл. 1). По длительности заболевания и по показателю шкалы EDSS статистически значимые гендерные различия отсутствовали.

Таблица 1

Общая характеристика клинического материала

Тяжесть состояния (балл EDSS)	Юноши и девушки (М – 17–21; Ж – 16–20 лет)		Зрелый возраст, I период (М – 22–35; Ж – 21–35 лет)		Зрелый возраст, II период (М – 36–60; Ж – 36–55 лет)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
	Легкая ( $\leq 3,5$ )	3	7	13	32	11
Средней тяжести (4–6)	–	4	4	20	14	29
Тяжелая ( $\geq 6,5$ )	–	2	3	8	5	17

Примечание. Здесь и далее: М – мужчины, Ж – женщины.

Технология сбора кардиоинтервалограмм и анализа показателей ВРС заключалась в следующем. Сбор кардиоинтервалограмм (объем каждой выборки — 128 кардиоинтервалов) осуществлялся ритмокардиоанализатором и нашей сертифицированной программой (Воробйов К.П., 1995). Ритмокардиоанализатор изготовлен на основе промышленного устройства, прошел государственную метрологическую аттестацию (свидетельство № Р 41/М-329-04), а программа анализа спектральных характеристик сердечного ритма — метрологическую аттестацию при помощи генератора эталонных сигналов (Паламарчук Є.А., Воробйов К.П., 2004).

Для анализа выбраны такие показатели ВРС: средняя длительность кардиоинтервалов (meanR\_R, мс); индекс напряжения регуляторных систем (i\_VegStr); корень из средней суммы квадратов разниц соседних кардиоинтервалов (RMSSD, мс); мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF\_128, мс<sup>2</sup>); мощность спектра в диапазоне низких частот (LF\_128, мс<sup>2</sup>); мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF\_128, мс<sup>2</sup>), отношение LF\_128 к HF\_128 (LF\_to\_HF).

Известно, что индивидуальные вегетативные характеристики могут колебаться в определенном диапазоне под влиянием различных внешних факторов. Поэтому с целью снижения вероятности случайной ошибки для вычисления статистических характеристик использованы усредненные значения показателей ВРС, которые получены при нескольких повторных обследованиях. Всего в процессе лечения на протяжении 10–12 суток у 191 больного с РС было записано 1392 кардиоинтервалограммы; у каждого пациента ВРС оценивалась в среднем по более чем 7 кардиоинтервалограммам. С нашей точки зрения, такой методический подход существенно снижает вероятность случайной ошибки, которая связана с особенностями регистрации физиологических показателей.

Статистический анализ показателей ВРС в группах выполнялся при помощи различных методов. Разведочный анализ вероятности случайных различий изучаемых показателей в нескольких независимых группах проводился с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), а для оценки степени таких различий использовался непараметрический критерий Краскела — Уоллиса (KW). Для сравнения двух выборок использовался непараметрический критерий Манна — Уитни (MW). В качестве характеристики точности оценки средних в работе приведены стандартные ошибки среднего. Для графического представления выборок использовались диаграммы типа «ящик с усами», на которых отражены средние, стандартные ошибки средних, 95% доверительные интервалы, выбросы и экстремальные значения. Граничным уровнем статистической значимости принято  $p=0,05$ . Статистический анализ и построение графиков выполнены при помощи пакета программ STATISTICAL 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При помощи дисперсионного анализа (ANOVA) проведена разведывательная оценка, целью которой явилось исследование влияния различных изучаемых факторов на значения показателей ВРС. В соответствии с результатами этого анализа (табл. 2) можно предположить, что каждый из изучаемых факторов оказывает статистически значимое независимое влияние на значение показателей ВРС. Эти данные также показывают, что возраст имеет наиболее существенное влияние на значения показателей ВРС при РС.

Таблиця 2  
Статистическая значимость различий показателей ВРС в зависимости от изучаемых факторов по данным дисперсионного анализа

Фактор	meanR_R	i_VegStr	RMSSD	HF_128	LF_128	VLF_128	LF_to_HF
Пол	0,001	0,028	0,209	0,883	0,009	0,077	0,964
Возраст	0,047	0,017	0,000002	0,000006	0,000001	0,128	0,053
EDSS	0,001	0,008	0,248	0,802	0,783	0,062	0,259

Необходимо учесть, что метод ANOVA является параметрическим, то есть исходит из допущения нормального распределения выборочных данных. С учетом малых выборок для более корректного определения влияния указанных факторов целесообразно использовать непараметрические методы анализа и одновременно графически изучить тенденции зависимостей показателей ВРС от изучаемых факторов, сочетание которых образует 18 групп.

**Влияние половой принадлежности на значения показателей ВРС.** По данным теста MW в смешанных возрастных группах получены такие результаты. При легкой степени тяжести РС только средняя длительность кардиоинтервалов (meanR\_R) статистически значимо различается в зависимости от полового признака. Этот показатель у мужчин выше ( $911 \pm 30$  мс), чем у женщин ( $836 \pm 13$  мс) ( $p=0,043$ ). При средней степени тяжести РС статистически значимые различия появляются для meanR\_R, i\_VegStr, LF\_to\_HF, LF\_128 (для LF\_128  $p=0,0009$ ), а при тяжелом РС различий показателей ВРС в зависимости от пола не обнаружено. По длительности заболевания и по показателю шкалы EDSS данные группы статистически значимых различий не имели.

У пациентов в зрелом возрасте I периода при состоянии средней степени тяжести существуют статистически значимые различия для meanR\_R ( $p=0,036$ ) и LF\_128 ( $p=0,03$ ). В этой когорте у мужчин значения meanR\_R выше, чем у женщин ( $872 \pm 38$  и  $791 \pm 17$  мс соответственно), а симпатический тонус по данным LF\_128 существенно выше у мужчин ( $1825 \pm 265$  мс<sup>2</sup>) по сравнению с женщинами ( $741 \pm 118$  мс<sup>2</sup>).

В зрелом возрасте II периода при состоянии пациентов легкой степени тяжести статистически значимые гендерные различия появляются по данным RMSSD ( $p=0,00628$ ) и HF\_128 ( $p=0,026$ ). У мужчин RMSSD выше ( $30 \pm 2,9$  мс), чем у женщин ( $23 \pm 2,2$  мс). Парасимпатический тонус в этой подгруппе по данным HF\_128 также существенно выше у мужчин ( $479 \pm 88$  мс<sup>2</sup>) по сравнению с женщинами ( $251 \pm 67$  мс<sup>2</sup>).

В зрелом возрасте II периода при состоянии пациентов средней степени тяжести статистически значимые гендерные различия появляются по данным i\_VegStr ( $M=169 \pm 35$  мс,  $Ж=269 \pm 24$  мс,  $p=0,043$ ), RMSSD ( $M=30 \pm 2,7$  мс,  $Ж=22 \pm 1,8$  мс,  $p=0,021$ ), HF\_128 ( $M=361 \pm 57$  мс<sup>2</sup>,  $Ж=254 \pm 39$  мс<sup>2</sup>,  $p=0,024$ ) и LF\_128 ( $M=809 \pm 88$  мс<sup>2</sup>,  $Ж=449 \pm 61$  мс<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ). Превалирование парасимпатического звена регуляции у мужчин может свидетельствовать о более выраженном истощении у них компенсаторных механизмов по мере развития заболевания. При тяжелом состоянии пациентов статистически значимо различается только meanR\_R ( $M=905 \pm 36$  мс,  $Ж=788 \pm 19$  мс,  $p=0,016$ ).

**Влияние тяжести РС на значения показателей ВРС.** В группе мужчин зрелого возраста II периода и в группе женщин зрелого возраста I периода по данным теста KW не обнаружено влияния тяжести РС на величину показателей ВРС.

В группе женщин зрелого возраста II периода с увеличением тяжести РС происходит статистически значимое ( $p=0,032$ ) уменьшение meanR\_R. При легкой степени тяжести РС среднее значение meanR\_R составило  $853 \pm 17$  мс, при средней —  $824 \pm 13$  мс, при тяжелом РС —  $788 \pm 18$  мс.

**Влияние возраста пациентов с РС на значения показателей ВРС.** При легкой степени тяжести РС у женщин в зависимости от возраста обнаружена статистически значимая однонаправленная зависимость изменений значений показателей ВРС. Это в первую очередь касается i\_VegStr, RMSSD, HF\_128, LF\_128 (рис. 1).

При легкой степени тяжести РС у женщин с возрастом увеличивается длительность кардиоинтервала

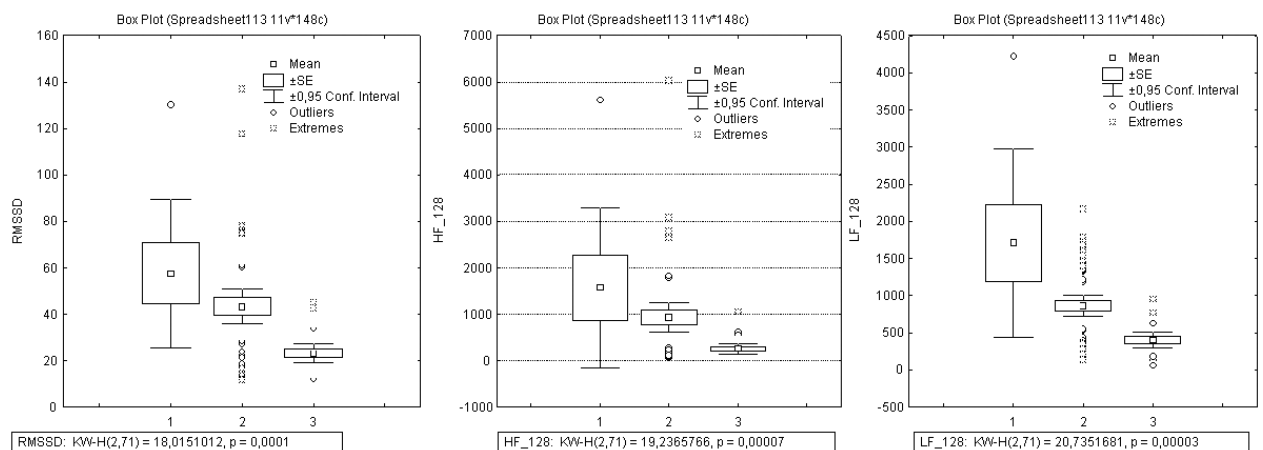


Рис. 1. Зависимость значений некоторых показателей ВРС от возраста у женщин при РС легкой степени тяжести (здесь и далее на рисунках: 1 – девушки/юноши; 2 – зрелый возраст, I период; 3 – зрелый возраст, II период; уровень статистической значимости различий в группах указан по данным критерия Краскела – Уоллиса)

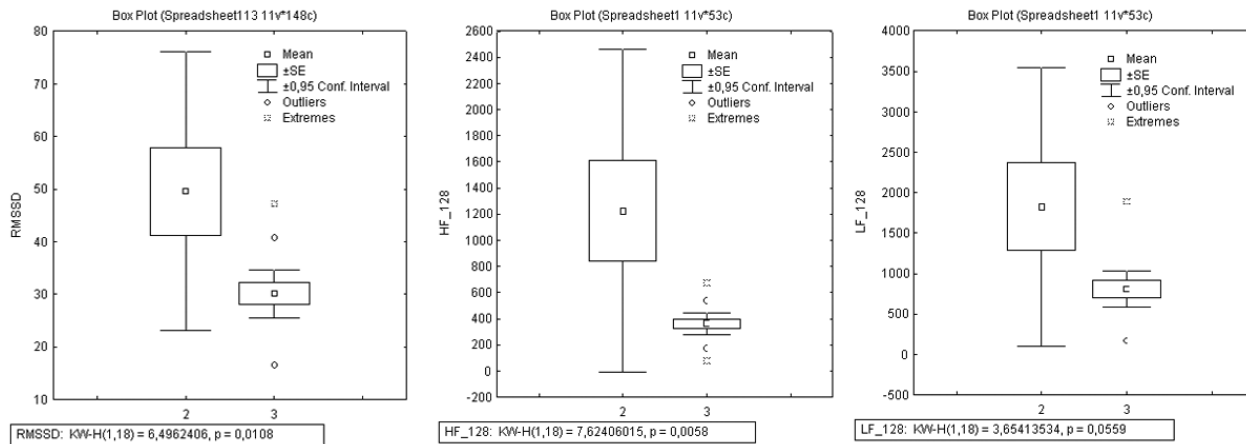


Рис. 2. Зависимость значений некоторых показателей ВРС от возраста у мужчин при РС средней степени тяжести

лов ( $821 \pm 34$  мс — зрелый возраст, I период;  $855 \pm 33$  мс — зрелый возраст, II период). На графиках очевидно снижение ВРС, парасимпатического и симпатического тонуса. Учитывая высокую статистическую значимость различий, а также величины 95% доверительных интервалов, можно считать данную закономерность научным фактом. Этот факт соответствует изменению показателей ВРС в зависимости от возраста у здоровых женщин и свидетельствует об относительной сохранности регуляторных механизмов в начальный период болезни.

Для средней степени тяжести РС у мужчин также характерны аналогичная статистически значимая зависимость показателей ВРС от возраста (рис. 2).

При средней степени тяжести РС у женщин с возрастом происходит увеличение длительности кардиоинтервалов, а производные кардиоинтервалограммы изменяются по нелинейному закону (рис. 3).

В этой когорте пациенток первая группа представлена четырьмя девушками, что не позволяет получить для этой возрастной группы репрезентативные характеристики. По данным других показателей ВРС обнаружены те же закономерности, что и в двух предыдущих сериях исследования: с возрастом снижается ВРС и тонус обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Значения доверительных интервалов для второй—третьей групп

свидетельствуют о высокой достоверности полученных научных фактов.

Результаты данного исследования имеют методологические и клинические следствия.

Методология получения и анализа достаточно больших объемов статистических данных в настоящее время немыслима без адекватного использования современных информационных технологий. Исследователь должен максимально применять современные технологии на этапах сбора, предварительной обработки и окончательного анализа клинических данных. Только благодаря такому подходу нам удалось получить новые научные факты за сравнительно короткое время.

Другой методологический аспект следует из полученных результатов, которые требуют изменить существующую практику анализа вегетативных характеристик организма без учета возраста и половой принадлежности. Это еще в большей степени относится к анализу малых выборок, в которых неравномерно представлены указанные конституциональные характеристики. В качестве способа нормирования показателей ВРС в зависимости от возраста и половой принадлежности можно использовать предложенные нами статистические модели (Воробьев К.П., 2004), однако эти модели требуют верификации на контрольных

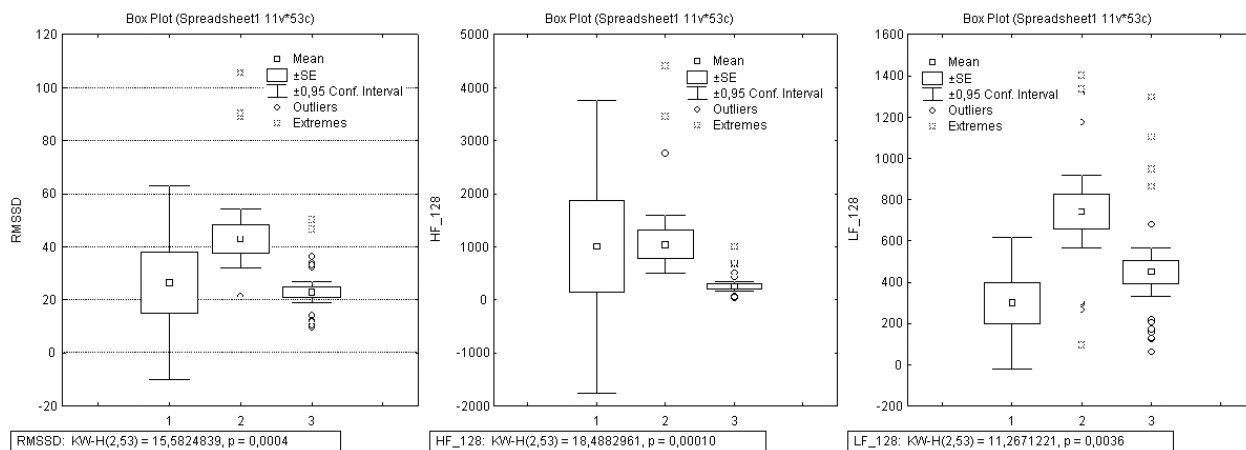


Рис. 3. Зависимость значений некоторых показателей ВРС от возраста у женщин при РС средней степени тяжести



выборках и пока обсуждаются как методологический эксперимент.

Клинические следствия полученных данных предполагают создание для каждой конституциональной группы референтных значений нормы показателей ВРС. Это общеклиническая задача, так как характеристики ВРС все чаще используются не только для оценки вегетативного статуса, но и как интегральный критерий функционального состояния организма в адаптологии, геронтологии, спортивной медицине, кардиологии и интенсивной терапии. Именно этот критерий лежит в основе оценки тяжести состояния по данным показателей ВРС. В данной публикации нами не показаны статистически значимые различия показателей ВРС в зависимости от тяжести РС — эти различия не очевидны в тех подгруппах, которые мы проанализировали по данным статических вегетативных характеристик.

С учетом физиологических парадигм функциональный статус должен оцениваться по данным динамики определенного биологического показателя в динамике воздействия определенного фактора. Эта закономерность была подтверждена нами ранее (Воробьев К.П. и соавт., 1998) на сравнительно небольшой группе пациентов с РС (n=42) по результатам изучения динамических рядов показателей ВРС во время гипербарической оксигенации. Было обнаружено отсутствие исходных различий показателей ВРС в зависимости от тяжести состояния пациентов с РС до начала сеансов гипербарической оксигенации в смешанных конституциональных группах, но установлено появление высоковероятных различий во время изопрессии в барокамере. Анализ более репрезентативной выборки подтвердил эти закономерности в еще большей степени. Результаты данного исследования предполагают, что оценка вегетативной реактивности с учетом конституциональных характеристик позволит получить более точные динамические оценки функционального статуса пациентов как критерия эффективности лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Характеристики вегетативного статуса при РС по данным показателей ВРС находятся в зависимости от возраста, пола и тяжести заболевания.

2. Наиболее существенное, статистически значимое влияние на величину показателей ВРС у мужчин и женщин с различной тяжестью РС оказывает возраст. С возрастом увеличиваются кардиоинтервалы, снижается ВРС и тонус обоих отделов ВНС.

3. У мужчин при РС больше длительность сердечного цикла, более выражена ВРС и выше тонус обоих отделов ВНС. При тяжелом РС половые различия показателей ВРС уменьшаются.

4. Статические характеристики ВРС не взаимосвязаны с тяжестью состояния пациентов при РС.

5. Обнаруженные закономерности вносят существенную систематическую ошибку в результаты аналогичных исследований, что требует учета воз-

растных и гендерных различий у пациентов с РС при оценке вегетативного статуса по данным показателей ВРС.

### Личный вклад в исследование:

Воробьев К.П. — идея исследования, разработка и сертификация программы сбора и анализа кардиоинтервалограмм, сбор кардиоинтервалограмм, проведение вычислений и статистического анализа, формулировка основных положений, написание работы.

Сорокин Ю.Н. — сбор клинического материала, формирование и систематизация базы данных клинических исследований, подготовка материала для статистического анализа, согласование публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

**Воробьев К.П.** (1995) Мониторна система для інтенсивної терапії ГБО: Сертифікат якості, МОЗ України. — 01.08.1995.

**Воробьев К.П.** (2004) Нормирование показателей вариабельности сердечного ритма по возрастным и половым факторам. Пробл. старения и долголетия, 2: 162–169.

**Воробьев К.П., Дзюба А.Н., Сорокин Ю.Н.** (1998) Изменения вегетативной регуляции у больных рассеянным склерозом во время ГБО. Врачебное дело, 7: 85–88.

**Левченко І.Л.** (2004) Порівняльна характеристика показників кардіоінтервалографії при різних типах перебігу розсіяного склерозу. Укр. вісн. психоневрол., 3(40): 32–36.

**Мальшева О.А., Труфакин С.В., Ширанский В.С.** (2002) Изучение нервной регуляции сердечного ритма у больных ревматоидным артритом и рассеянным склерозом. Тер. архив, 10: 48–52.

**Паламарчук Є.А., Воробйов К.П.** (2004) Верифікація механізму обрахунку спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму в діагностичних системах за допомогою програмного еталону гармонічних сигналів. Клин. информатика и телемедицина, 1: 41–46.

**Тайцлин В.И., Перцев Г.Д.** (2004) Вегетативные нарушения у больных с рассеянным склерозом. Укр. мед. часопис, 5(43): 43–46 (<http://www.umj.com.ua/arhiv/43/1591.asp>).

**Anema J.R., Heijnen M.W., Faes T.J., Heimans J.J., Lanting P., Polman C.H.** (1991) Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 104(2): 129–134.

**Ferini-Strambi L., Rovaris M., Oldani A., Martinelli V., Filippi M., Smirne S., Zucconi M., Comi G.** (1995) Cardiac autonomic function during sleep and wakefulness in multiple sclerosis. J. Neurol., 242(10): 639–643.

**Flachenecker P., Reiners K., Krauser M., Wolf A., Toyka K.V.** (2001) Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult. Scler., 7(5): 327–334.

**Flachenecker P., Wolf A., Krauser M., Hartung H.P., Reiners K.** (1999) Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. J. Neurol., 246(7): 578–586.

**Frontoni M., Fiorini M., Strano S., Cerutti S., Giubilei F., Urani C., Bastianello S., Pozzilli C.** (1996) Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 93(4): 241–245.

**Monge-Argiles J.A., Palacios-Ortega F., Vila-Sobrinho J.A., Matias-Guiu J.** (1998) Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. Acta Neurol. Scand., 97(2): 86–92.

**Nasseri K., Uitdehaag B.M., van Walderveen M.A., Ader H.J., Polman C.H.** (1999) Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution? Eur. J. Neurol., 6(1): 29–33.

Nordenbo A.M., Boesen F., Andersen E.B. (1989) Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 26(1): 77–84.

**ЗАЛЕЖНІСТЬ ХАРАКТЕРИСТИК  
ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ  
РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ ВІД ВІКУ,  
СТАТЕВОЇ ПРИНАЛЕЖНОСТІ І ТЯЖКОСТІ  
СТАНУ**

*К.П. Воробйов, Ю.М. Сорокін*

**Резюме.** У статті показано залежність вегетативних характеристик при розсіяному склерозі (РС) за даними показників варіабельності ритму серця (ВРС) від віку, статі і тяжкості стану пацієнтів. Найбільш істотний, статистично значущий вплив на величину показників ВРС у чоловіків і жінок з різною тяжкістю РС має вік. З віком збільшується середня величина кардіоінтервалів, знижується ВРС і тonus обох відділів вегетативної нервової системи (ВНС). У чоловіків із РС більша тривалість кардіоінтервалів, більш виражена ВРС і вищий тonus обох відділів ВНС. При тяжкому РС статеві відмінності показників ВРС зменшуються. Виявлені закономірності вимагають урахування вікових і гендерних відмінностей у дослідженнях показників ВРС у пацієнтів із РС. Існуюча практика допущень про відсутність впливу віку і статевої приналежності на значення показників ВРС призводить до високого рівня систематичних помилок.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, варіабельність ритму серця, вік, стать, тяжкість стану, систематична помилка.

**DEPENDENCE OF HEART RATE  
VARIABILITY CHARACTERISTICS  
AT MULTIPLE SCLEROSIS ON AGE, SEX  
AND DISEASE SEVERITY**

*K.P. Vorobjev, Yu.N. Sorokin*

**Summary.** Article represents data on the dependence of vegetative characteristics in multiple sclerosis (MS) patients (according to the heart rate variability (HRV) parameters) on age, sex and disease severity. The influence of age on HRV parameters in men and women with different degree of disease severity was the most essential and statistically significant. The average value of cardiointervals was increased, and HRV and tonus of both parts of autonomous nervous system were reduced with age. Men with MS had longer cardiointervals, more distinct HRV and higher tonus of both parts of autonomous nervous system. At severe MS, the sex differences of HRV parameters were reduced. The revealed patterns requires to take into account the age and sex differences during the study of HRV parameters in patients with MS. The existing practice of the assumptions about the absence of the age and sex influence on HRV parameters leads to a high level of bias.

**Key words:** multiple sclerosis, heart rate variability, age, sex, disease severity, bias.

**Адрес для переписки:**

Воробьев Константин Петрович  
91055, Луганск, ул. Польского, 4, кв. 10  
E-mail: hbo\_vorobyov@mail.ru

**РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

**Являється ли дефицит цинка фактором риска атеросклероза?**

*Beattie J.H., Kwun I.S. (2004) Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? Br. J. Nutr., 91(2): 177–181.*

Развитие атеросклероза связано с различными факторами риска — генетическими и обусловленными образом жизни, питанием. Дефицит цинка и металлопротеинеза может усиливать в клетках эндотелия сигнальные процессы, связанные с оксидативным стрессом. А поскольку изменение содержания цинка в плазме крови может оказывать влияние на статус этого микроэлемента в эндотелии, дефицит цинка может быть фактором риска развития ишемической болезни сердца. Для нормального функционирования многих протеинов необходимо их соединение с цинком. Однако тремя ключевыми сигнальными процессами, которым отводят роль основных мишеней дефицита цинка, являются: активация ядерного фактора каппа В, активация каспаз и передача сигналов оксидом азота. Разработка надежного индикатора статуса цинка является решающим для любого эпидемиологического подхода в изучении взаимосвязей между статусом этого микроэлемента и заболеваемостью. В раскрытии

роли дефицита цинка в атерогенезе перспективными представляются экспериментальные исследования на животных с использованием адекватных моделей, а также изучение влияния плазменного пула цинка на колебания его содержания в клетках эндотелия.

**Случай возникновения рассеянного склероза при лечении антагонистом каннабиноидных рецепторов 1-го типа**  
*van Oosten B.W., Killestein J., Mathus-Vliegen E.M., Polman C.H. (2004) Multiple sclerosis following treatment with a cannabinoid receptor-1 antagonist. Mult. Scler., 10(3): 330–331.*

В лабораторных исследованиях, включая моделирование болезней человека у животных, был установлен терапевтический потенциал каннабиноидов при рассеянном склерозе (РС). В статье представлен случай развития РС у женщины в возрасте 46 лет после применения антагониста каннабиноидных рецепторов по поводу ожирения. Возникновение РС спустя несколько месяцев лечения антагонистом каннабиноидных рецепторов подтверждает положение о том, что каннабиноидная система может участвовать в патогенезе этого заболевания.