

# К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей

К. В. ДАШИЧЕВ, Н. В. ОЛЕНДАРЬ, О. В. КУЛИБИНА, Е. П. СИТНИКОВА, Т. В. ВИНОГРАДОВА

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль, Россия

Проводилось изучение неврологического статуса и вариабельности сердечного ритма (ВСР) 40 недоношенных новорожденных, у которых неврологический статус характеризовался симптомами общего угнетения (СОУ) центральной нервной системы (ЦНС). На основе спектральных показателей вариабельности сердечного ритма среди последних была выделена группа детей с низкой активностью субкортикальных стимулирующих систем, генерирующих катехоламины (СССк), у которых СОУ ЦНС имел определенные отличия клинической картины.

Предполагается, что в этой группе недоношенных новорожденных детей данный синдром был обусловлен недостаточной постнатальной активностью СССРк вследствие её антенатального ингибирования экзогенными адреномиметиками.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, центральная нервная система

## About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants

K. V. Dashichev, N. V. Olenar, O. V. Kulibina, E. P. Sitnikova, T. V. Vinogradova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The study of the neurological status and heart rate variability (HRV) of 65 premature newborns was carried out, of which 25 children had no symptoms of central nervous system (CNS) dysfunction. In 40 children, the neurological status was characterized by symptoms of general CNS depression. Based on the spectral parameters of heart rate variability (HRV), two groups of children with high and low activity of subcortical systems were identified among the latter. In the latter, the syndrome of general CNS depression was characterized by stable symptoms.

It is assumed that in this group of premature newborns, this syndrome was caused by insufficient stimulation of the cerebral cortex by subcortical systems due to antenatal inhibition of their activity by exogenous adrenomimetics.

**Keywords:** preterm infants, central nervous system

**Для цитирования:** Дашичев К.В., Н.В. Олендарь, О.В. Кулибина, Е.П. Ситникова, Т.В. Виноградова. К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей. Детские инфекции. 2022; 21(1):23-28  
doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28

**For citation:** Dashichev K.V., N.V. Olenar, O.V. Kulibina, E.P. Sitnikova, T.V. Vinogradova. About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(1):23-28  
doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28

### Информация об авторах:

**Дашичев Кирилл Валерианович (K. Dashichev, PhD, Associate Professor)**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, РФ; kirilld82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

**Олендарь Наталья Владимировна (N. Olenar, PhD, Associate Professor)**, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет, РФ; nolendar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6443-6549>

**Кулибина Ольга Валерьевна (O. Kulibina, PhD, Associate Professor)**, к.м.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Ярославский государственный медицинский университет, РФ; kulibinaov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

**Ситникова Елена Павловна (E. Sitnikova, MD, Professor)**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, РФ; sep.med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>

**Виноградова Татьяна Валерьевна (T. Vinogradova)**, ассистент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, РФ; vinogradovatv@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3295-0516>

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является ведущей проблемой недоношенных новорожденных детей. Одним из частых вариантов патологии этой системы у недоношенных новорожденных детей является перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, которая возникает в результате дефицита кислорода. Однако в клинической практике в ряде случаев установить причину энцефалопатии и синдрома угнетения ЦНС установить не удается [1]. Физиологические исследования свидетельствуют о том, что функциональная активность коры головного мозга взаимосвязана с активностью субкортикальных систем бульборетикулярной области ствола мозга. Функцию стимулирования ЦНС выполняют нервные центры и нейромедиаторные системы этой области, причем, действие гуморальных агентов на активность коры головного мозга в отличие от нервного канала является более устойчивым и

длительным. Стимулирующим эффектом обладают норадреналиновая и дофаминовая системы. Кроме того, аналогичное действие оказывает ацетилхолиновая система [2]. Изменения функции субкортикальных центров при перинатальной энцефалопатии традиционно рассматриваются как вторичные. Однако логично предположить, что пусковым механизмом патогенеза клинического симптомокомплекса перинатальной энцефалопатии — синдрома общего угнетения ЦНС у недоношенных новорожденных детей может быть изначально низкая постнатальная активность субкортикальных стимулирующих систем головного мозга.

**Цель исследования:** выяснить значение изменений активности субкортикальных стимулирующих систем головного мозга в патогенезе синдрома общего угнетения ЦНС при перинатальной энцефалопатии у недоношенных новорожденных детей.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 65 недоношенных новорожденных (НД), находившихся на выхаживании в специализированном стационаре второго этапа с гестационным возрастом 30–36 недель и массой тела при рождении 1200–2500 г. Из них у 25 детей симптомы перинатальной патологии ЦНС отсутствовали, их состояние оценивалось как средней тяжести по сопутствующей патологии. У 40 детей в неонатальном периоде при клинико-неврологическом обследовании был диагностирован синдром общего угнетения ЦНС; состояние этих детей было средней тяжести. Все обследованные дети находились на искусственно вскармливании. В исследование не включались дети с тяжелой сопутствующей патологией нервной системы и внутренних органов инфекционного и другого генеза, с гипо- или гипергликемией и гипербилирубинемией более 170 мкмоль/л на момент исследования. Группу сравнения составили 20 здоровых доношенных новорожденных детей в возрасте 3–5 дней.

Степень акушерского риска для плода оценивалась по шкале О.Г. Фроловой и Е.И. Николаевой. Оценка показателей физического развития недоношенных детей при рождении осуществлялась по номограммам ВОЗ. Помимо общеклинического обследования в неонатальном периоде дважды проводилось обследование недоношенных новорожденных по скрининг-схеме. «Профиль раздражение/угнетение» для количественной оценки функционального состояния ЦНС [3]. Кроме того, исследовалась вариабельность сердечного ритма (ВСР), для чего дважды методом кратковременной записи [4] регистрировались кардиоритмограммы (КРГ), которые обрабатывались автоматически с помощью диагностической системы «Валента +». В раннем неонатальном периоде недоношенным детям проводились нейросонография (НСГ) и доплерометрия (ДМ) средней мозговой артерии с определением индекса резистентности сосудов головного мозга. Цифровой материал обрабатывался с помощью программы Statistica V.10, достоверность различия показателей между группами оценивалась по *t*-test критерию и точным методом Фишера, результаты которых верифицировались методом Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Достоверными различие и корреляция считались при  $p \leq 0,05$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  — как тенденция к достоверности.

## Результаты и их обсуждение

В группе недоношенных новорожденных детей, у которых отсутствовали клинические симптомы патологии ЦНС (помимо признаков незрелости), оценка неврологического статуса по скрининг-схеме составляла от  $-0,2$  до  $+0,2$  балла, что согласно данной методике означало баланс неврологического

профиля «раздражение/угнетение». Эти дети были включены в первую группу. Недоношенные новорожденные с ведущим клинико-неврологическим синдромом общего угнетения ЦНС имели оценку неврологического статуса по скрининг-схеме в пределах от  $-0,21$  до  $-1,0$  балла, что соответствовало легкой или умеренной степеням угнетения.

Для исследования систем, стимулирующих активность головного мозга, были использованы волновые показатели ВСП, которые согласно литературным данным характеризуют функцию преимущественно субкортикальных структур головного мозга [5, 6]. Активность систем, медиатором которых является ацетилхолин, в данной работе оценивалась с помощью показателя мощности быстрых волн (HF). Для характеристики субкортикальных систем, медиаторами которых являются катехоламины (СССк), определялся показатель мощности медленных волн (LF) и коэффициент ОМБВ как отношение суммы мощностей медленных и сверхмедленных (VLF) волн к мощности быстрых волн —  $(LF + VLF)/HF$ . В расчет последнего была включена мощность сверхмедленных волн на том основании, что её генез связывают с активностью субкортикальных гуморальных систем регуляции гомеостаза [7]. В данном исследовании у недоношенных новорожденных детей установлена прямая связь значений этого показателя с нормированной мощностью медленных волн (LF) при первом и повторном исследованиях. Коэффициент корреляции (КК) и показатель её значимости (ЗК) составили соответственно 0,60 и 0,0007, 0,66 и 0,0001. Коэффициент ОМБВ имел прямую связь с нормированной мощностью медленных волн не только у недоношенных, но и у доношенных новорожденных. Значения КК и ЗК у доношенных составили соответственно 0,71 и 0,003, а у недоношенных детей — 0,61 и 0,001, 0,54 и 0,003. Следовательно, коэффициент ОМБВ можно условно отнести к «интегральным» показателям, характеризующим у недоношенных новорожденных активность нервного и гуморального каналов субкортикальных симпатoadреналовых регулирующих систем. У детей первой группы, не имевших симптомов перинатальной энцефалопатии, значения коэффициента ОМБВ на протяжении неонатального периода были стабильными без существенного различия при первом и повторном исследованиях (табл. 1).

На основе его значений, полученных в течение неонатального периода, был определен доверительный интервал коэффициента, который составил от 0,69 до 1,33 ( $1,01 \pm 0,32$ ) условных единиц. Среди детей, у которых имел место синдром общего угнетения ЦНС, при первом исследовании значения коэффициента были близки к таковым у детей первой группы, но при повторном исследовании значительно возрастал разброс величин показателя. В связи с

**Таблица 1.** Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) новорожденных детей, ( $M \pm m$ )  
**Table 1.** Spectral parameters of HRV of newborn children, ( $M \pm m$ )

Показатели BCP HRV indicators	Группы недоношенных детей Group of premature infants						4
	1		2		3		
	I	II	I	II	I	II	
HF x 1000, мс <sup>2</sup>	5,8 ± 0,8*	6,4 ± 0,8*	3,5 ± 0,8	4,1 ± 0,6	3,8 ± 0,9	5,6 ± 1,2*	1,5 ± 0,3
HF%	85,2 ± 1,8	81,7 ± 1,4	84,1 ± 1,8	82,6 ± 1,4	81,7 ± 3,2	88,3 ± 1,6*^	75,9 ± 3,8
LF x 1000, мс <sup>2</sup>	1,0 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2*	1,0 ± 0,3*	0,9 ± 0,2*	0,4 ± 0,01
LF%	14,7 ± 1,8*	18,3 ± 1,4	15,8 ± 1,8	17,4 ± 1,4	18,3 ± 3,2	11,7 ± 1,6*^	24,1 ± 3,8
VLF x 1000, мс <sup>2</sup>	2,9 ± 0,6*	3,8 ± 0,9*	2,6 ± 0,6*	5,5 ± 0,9*	2,1 ± 0,5	2,5 ± 0,6	1,1 ± 0,2
(LF + VLF)/HF, усл. ед.	1,09 ± 0,5	1,02 ± 0,2	0,97 ± 0,3	1,96 ± 0,5	0,83 ± 0,2	0,66 ± 0,2*^	1,60 ± 0,4

I и II — первое и второе исследования, 1, 2 и 3 — группы недоношенных детей, 4 — доношенные дети, \* — достоверное различие с доношенными, ^ — различие с 1 группой

**Таблица 2.** Характеристика недоношенных детей при рождении,  $M \pm m$   
**Table 2.** Characteristics of premature infants at birth,  $M \pm m$

Показатели	Группы (Groups)		
	1	2	3
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, wk.	33,7 ± 0,3	32,3 ± 0,7	32,7 ± 0,4
Масса тела, г / Birth weight, g	2036 ± 66	1643 ± 152	1799 ± 86
Длина тела, см / Birth height, cm	44,5 ± 0,5	41,3 ± 1,2	41,9 ± 0,6
Пондеральный индекс, г/см / Ponderal index, g/cm	45,5 ± 1,1	39,2 ± 2,3	42,8 ± 1,7
Окружность головы, см / Head circumference, cm	31,1 ± 0,3	29,4 ± 0,9	30,4 ± 0,6
Шкала перинатального риска, баллы / Perinatal risk scale, points	9,9 ± 1,1	14,3 ± 2,4	11,0 ± 2,3

этим в зависимости от величины коэффициента ОМБВ в позднем неонатальном периоде из числа детей с синдромом общего угнетения ЦНС были выделены две группы, обозначенные как вторая и третья. У детей второй группы в этом периоде коэффициент ОМБВ имел значения  $\geq 0,69$  усл. ед., у детей третьей группы величина коэффициента составляла  $< 0,69$  усл. ед. Анализ других спектральных параметров BCP показал, что показатель HF имел наиболее высокие значения у недоношенных детей 1 группы, а его нормированный вариант — у детей 3 группы при повторном исследовании. Значения показателя LF были высоки у детей трех групп в отличие от его нормированного варианта, который был снижен у детей 1 группы при первом исследовании и у детей 3 группы при втором исследовании. Показатель VLF был высок у детей 1 и 2 групп.

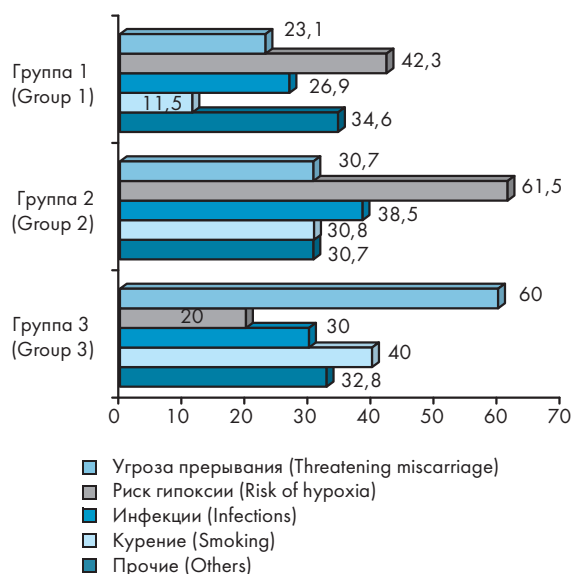
Анализ акушерского анамнеза показал, что у матерей новорожденных 1 группы во время беремен-

ности и родов не отмечалось преобладание частоты какого либо из патологических состояний (рис. 1).

Во второй группе преобладающей была частота состояний, определявших повышенный риск гипоксии плода, а в третьей группе доминировали сведения об угрозе преждевременного прерывания беременности с соответствующим лечением и курение женщин.

Количество детей, родившихся путем кесарева сечения, в 1, 2 и 3 группах составило соответственно 6, 2 и 2; из двоен было 4, 2 и 5 детей; в гендерном составе различия между группами не было отмечено; задержка внутриутробного развития асимметричного типа была диагностирована у 6, 10 и 8 детей. Гестационный возраст и показатели физического развития при рождении у детей между группами не имели существенного различия (табл. 2).

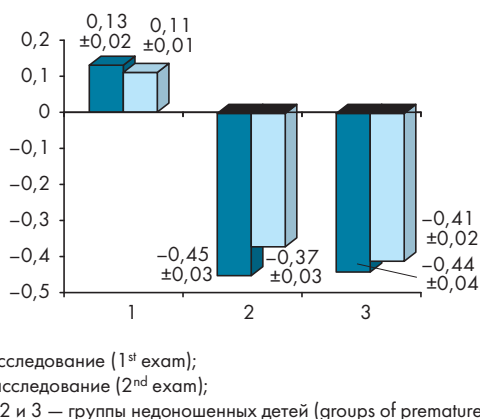
При нейросонографии в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных новорожденных определялись признаки незрелости головного мозга. По-



**Рисунок 1.** Частота патологических состояний у матерей во время беременности и родов, %  
**Figure 1.** The frequency of pathological conditions in mothers during pregnancy and childbirth, %

вышенная эхоплотность перивентрикулярных зон по данным НСГ степеней (+ + и + + +) у детей 1 группы была отмечена с частотой 44%, у детей 2 и 3 групп — 80 и 90% соответственно. У остальных детей трех групп была отмечена эхоплотность степени (+). Значения индекса резистентности артериальных сосудов головного мозга по данным ДМ составляли соответственно  $0,69 \pm 0,01$ ,  $0,74 \pm 0,01$  и  $0,73 \pm 0,02$  усл. ед. У детей 2 группы по сравнению с детьми 1 группы данный показатель был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Индекс скрининг-схемы у детей 1 группы имел положительные значения без существенной динамики в течение неонатального периода (рис. 2).

Оценки неврологического профиля у детей 2 и 3 групп показали, что индекс скрининг-схемы в обеих группах имел отрицательные значения и различие



**Рисунок 2.** Динамика индекса скрининг-схемы (баллы),  $M \pm m$   
**Figure 2.** Dynamics of the irritation-oppression profile index,  $M \pm m$

между ними в раннем неонатальном периоде было несущественным. В позднем неонатальном периоде у детей 2 группы отмечалась тенденция к изменению индекса скрининг-схемы к положительным значениям, у детей 3 группы этот показатель оставался практически без изменений. По данным корреляционного анализа у детей трех групп в раннем неонатальном периоде индекс скрининг-схемы имел положительную связь со степенью акушерского риска, но в 1 группе эта связь характеризовалась как тенденция, тогда как во 2 и 3 группах она была достаточно тесной (табл. 3).

У детей 2 группы в этом периоде индекс скрининг-схемы имел тенденцию к прямой связи с гестационным возрастом и к отрицательной связи с постнатальным возрастом. В позднем неонатальном периоде у детей 1 группы отмечалась прямая связь индекса с массой тела при рождении и с коэффициентом ОМБВ, а во 2 группе — прямая связь с гестационным возрастом; у детей 3 группы отмечена прямая связь индекса с коэффициентом ОМБВ.

Обсуждение полученных результатов. Анализ неврологического статуса по скрининг-схеме показал, что у недоношенных новорожденных детей 1 группы значения его оценок находились в диапазоне положительных значений, подтверждая, тем самым, отсутствие симптомов поражения ЦНС. У детей 2 и 3 групп индекс скрининг-схемы имел отрицательные значения без существенного межгруппового различия, что подтверждало одинаковую степень тяжести синдрома общего угнетения ЦНС. Прямая корреляция индекса в позднем неонатальном периоде с массой тела при рождении указывала на связь функционального состояния ЦНС в этой группе не только со степенью зрелости данной системы, но и трофики организма ребенка в целом. Отмеченная прямая корреляция индекса и коэффициента ОМБВ означала наличие тесной связи последнего с клинической картиной неврологического статуса детей этой группы. Этот факт свидетельствует о том, что, во-первых, данный коэффициент отражает реальные процессы, происходящие в головном мозгу новорожденных, а, во-вторых, является признаком относительно сбалансированного соотношения функции СССк и коры головного мозга, несмотря на определенную незрелость этих систем. У детей 2 группы особенностью течения синдрома являлась установленная двумя статистическими методами тенденция к его купированию ещё в раннем неонатальном периоде. Повышенный риск гипоксии плода в акушерском анамнезе матерей, а также более высокий индекс резистентности артериальных сосудов головного мозга в раннем неонатальном периоде у детей этой группы свидетельствовали о гипоксически-ишемическом генезе синдрома общего угнетения ЦНС. Прямая корреляционная связь с гестаци-

**Таблица 3.** Корреляция индекса скрининг-схемы с характеристиками недоношенных детей при рождении  
**Table 3.** Correlation of the irritation-oppression profile index with the characteristics of premature infants at birth

Группы детей Groups of infants		Перинатальный риск Perinatal risk scale	Гестационный возраст Gestational age	Масса тела при рождении Birth weight, g	Постнатальный возраст Postnatal age	(LF + VLF)/ HF	
1	I (exam)	R	0,38	0,33	0,26	-0,15	-0,16
		p	0,06	0,11	0,20	0,47	0,45
	II	R	0,12	0,19	0,41	-0,13	0,40
		p	0,57	0,35	0,04	0,54	0,05
2	I	R	0,75	0,59	-0,34	-0,60	-0,27
		p	0,01	0,07	0,34	0,06	0,44
	II	R	0,48	0,64	0,14	0,03	0,24
		p	0,16	0,05	0,70	0,94	0,51
3	I	R	0,72	0,14	0,10	-0,12	0,17
		p	0,02	0,70	0,78	0,73	0,65
	II	R	0,28	0,07	0,12	0,01	0,77
		p	0,43	0,86	0,73	0,99	0,01

\*R и p — значения коэффициента и значимости корреляции соответственно

онным возрастом указывала на потенцирующую роль незрелости головного мозга в патогенезе синдрома. Отмеченная тенденция к его купированию была обусловлена улучшением гомеостаза и трофики коры головного мозга под влиянием процессов, происходящих после рождения в системах внешнего дыхания и кровообращения [1, 8]. Несомненно, позитивное влияние на течение патологического процесса оказывало вскармливание в сочетании с частичным парентеральным питанием, а при необходимости — оксигенотерапия. Повышение активности СССк, о чем свидетельствует динамика коэффициента ОМБВ, действовало как фактор, активизирующий функциональное состояние коры головного мозга, также способствуя купированию у недоношенных новорожденных детей синдрома общего угнетения ЦНС. У детей 3 группы этот синдром отличался стабильностью без тенденции к купированию и, следовательно, с более продолжительным течением, причем, на его симптоматику незрелость детей (и соответственно — ЦНС) не оказывала существенного влияния. Отсутствие маркеров первичного поражения коры головного мозга указывало на то, что формирование синдрома общего угнетения ЦНС у детей этой группы имело иной патогенез. Повышенные значения коэффициента ОМБВ у детей 2 группы, несмотря на имевшееся угнетение ЦНС, свидетельствуют о том, что у детей

3 группы снижение активности СССк могло иметь первичный характер. С точки зрения вероятной причины этого снижения обратили на себя внимание такие доминирующие факторы акушерского анамнеза матерей, как сведения об угрозе прерывания беременности и курение женщин. Источниками повышения их уровня могли служить препараты, обладающие токолитическим действием и назначаемые женщинам для пролонгирования беременности [9]. Кроме того, у курящих женщин повышение уровня адреномиметиков в крови вызывает алкалоид никотин, который возбуждает Н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и увеличивает выделение ими гормонов, действуя как симпатомиметик [10,11]. Следовательно, общим следствием этих состояний у матерей являлось повышение уровня в крови адреномиметиков. «Материнские» адреномиметики могли оказывать определенное воздействие на структуры головного мозга плода, чему способствовало поступление плацентарной крови в его организм через фетальные коммуникации, минуя печень [12]. Фундаментальные положения физиологии позволяют полагать, что адреномиметики, попадая в организм плода с материнской кровью в избыточном количестве, становятся конкурентами и по принципу отрицательной обратной связи способны ингибировать активность субкортикальных систем, гене-



рирующих катехоламины и стимулирующих ЦНС. Активность ацетилхолиновой стимулирующей системы у детей 3 группы сохраняла свою активность, что подтверждалось наиболее высокими значениями мощности быстрых волн в позднем неонатальном периоде.

После рождения повышенный уровень катехоламинов за счет гиперфункции надпочечников, возникший у плода в процессе родов, временно персистировал в раннем неонатальном периоде. Но в позднем неонатальном периоде действие экзогенных адреномиметиков в организме ребенка прекращалось и низкий уровень функционирования ингибированных стимулирующих систем проявлялся в полной мере, что подтверждалось снижением коэффициента ОМБВ. В связи с этим постнатальная стимуляция субкортикальными системами головного мозга была недостаточной, что обуславливало низкий уровень её активности и клинику общего угнетения ЦНС.

### Заключение

Предполагается, что синдром общего угнетения ЦНС у недоношенных новорожденных детей помимо других вариантов патогенеза может возникать постнатально вследствие недостаточной стимуляции коры головного мозга субкортикальными системами в результате ингибирования их активности в антенатальном периоде. Вероятными ингибиторами являются экзогенные адреномиметики, воздействующие на головной мозг плода. Возможность подобного патогенетического варианта синдрома общего угнетения ЦНС в качестве основного или сопутствующего патологического состояния необходимо учитывать при проведении обследования, лечения и реабилитации преждевременно родившихся детей.

### Литература / References:

- Шабалов Н.П. Неонатология, т. 1. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Shabalov N.P. Neonatology, vol.1. M.:GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)]
- Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер.с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. М.: Логосфера, 2008. [Guyton A.C. Hall J.E. Textbook of medical physiology, 11th edition. Elsevier Saunders, 2008. (In Russ.)]
- Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. M.:MEDpress-inform, 2006. (In Russ.)]
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur. Heart J. 17, 1996: 354–381.
- Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб.: НПП «НЕО», 2005. [Berezny E.A., Rubin A.M., Utekhina G.A. Practical cardiorythmography. St. Petersburg: NPP «NEO», 2005. (In Russ.)]
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000. [Mikhailov V.M. Heart rate variability. Practical application experience. — Ivanovo, 2000. (In Russ.)]
- Вейн А.М. (Ред.). Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2003. [Wein A.M. (Ed.). Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment. M.: MIA, 2003. (In Russ.)]
- Дашичев В.В., Ляшенко А.Ю., Карпов А.Ю., Плетнева Н.Ю., Дашичев К.В., Горина Н.С. К оценке состояния внешнего дыхания недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Вопросы практической педиатрии. 2008; 3(2):18–21. [Dashichev V.V., Lyashenko A.Yu., Karpov A.Yu., Pletneva N.Yu., Dashichev K.V., Gorina N.S. To assess the state of external respiration of premature infants in the early neonatal period. Questions of practical pediatrics=Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2008; 3(2):18–21. (In Russ.)]
- Курганский А.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г. Токोलитическая терапия в акушерстве: проблемы и решения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 4(40):271–75. [Kurgansky A.V., Ivanov D.O., Savitsky A.G. Tocolytic therapy in obstetrics: problems and solutions. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2012; 4(40):271–75. (In Russ.)]
- Меньшов В.А., Трофимов А.В., Загурская А.В., Бердникова Н.Г., Яблонская О.И. Никотин в различных системах его доставки и его влияние на вариабельность сердечного ритма. Практическая онкология. 2020; 21(4):327–43. DOI 10.31917/2104327. [Menshov V.A., Trofimov A.V., Zagurskaya A.V., Berdnikova N.G., Yablonskaya O.I. Nicotine in various delivery systems of it and its effect on the heart-rate variability. Practical oncology. 2020; 21(4):327–43. DOI 10.31917/2104327. (In Russ.)]
- Benowitz, N., Fraiman, J. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Nat Rev Cardiol 2017; 14:447–56. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.36>
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология лекарственных средств при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Belousov Yu.B., Leonova M.V., Ushkalova E.A. Clinical pharmacology of medicines during pregnancy. M.:GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)]

Статья поступила 20.12.2021

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.