

© Мезенцева Л.В., Перцов С.С., 2018
УДК 616-092

Мезенцева Л.В., Перцов С.С.

Взаимосвязь между числом эктопических фокусов и степенью хаотичности фибрилляции желудочков

ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», 125315, г.Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Электрическая активность сердца при фибрилляции желудочков регистрируется на ЭКГ как хаотичное чередование разных по амплитуде и длительности возбуждений. Для количественного анализа этих показателей широко используются методы математического моделирования и теории хаоса. Цель исследования — использование методов математического моделирования для изучения взаимосвязи между степенью хаотичности процесса фибрилляции желудочков и количеством эктопических фокусов, функционирующих в миокарде желудочков. Электрическую активность сердца при фибрилляции желудочков моделировали суммой N -независимых импульсных потоков с различными амплитудно-частотными и фазовыми характеристиками. Степень хаотичности электрической активности сердца оценивали с помощью энтропии и фазовых портретов амплитуд фибриллярных осцилляций. Методом компьютерного моделирования рассчитывали теоретические зависимости степени хаотичности фибриллярных осцилляций от количества импульсных потоков. Результаты теоретических расчетов сопоставляли с результатами физиологических экспериментов, выполненных на крысах и собаках. Показано, что степень хаотичности фибриллярных осцилляций различна у крыс и собак и зависит от числа эктопических фокусов, функционирующих в миокарде желудочков. Для крыс были характерны двухочаговые типы моделей фибрилляции желудочков, для собак — многоочаговые (4—5 фокусов) типы моделей.

Ключевые слова: фибрилляция желудочков; энтропия; математическое моделирование.

Для цитирования: Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Взаимосвязь между числом эктопических фокусов и степенью хаотичности фибрилляции желудочков. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(1): 11—16. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.11-16

Для корреспонденции: Мезенцева Лариса Валентиновна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. системных механизмов эмоционального стресса НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.05.2017

Mezentseva L.V., Pertsov S.S.

Interrelation between the number of ectopic foci and the chaoticity degree of ventricular fibrillation

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Cardiac electrical activity during ventricular fibrillation shows on electrocardiogram as chaotic alternation of excitations different in amplitude and duration. Methods of mathematical modeling and the chaos theory are widely used for quantitative analysis of these irregularities. The aim of the present work was using methods of mathematical modeling to study the interrelation between the chaoticity degree of ventricular fibrillation and the number of myocardial ectopic pacemakers. Cardiac electrical activity during ventricular fibrillation was modeled as a sum of N independent pulse streams with various amplitude-frequency and phase characteristics. The chaoticity degree of heart electrical activity was estimated using entropy and phase portraits of fibrillar oscillations. Theoretical dependences between the chaoticity degree of ventricular fibrillation and the number of pulse streams were calculated using computer modeling. Results of computer experiments were compared with those of real physiological experiments on rats and dogs. The chaoticity degree of fibrillar oscillations was shown to be different in rats and dogs and dependent on the number of ectopic pacemakers functioning in the myocardium. Two-focal types of ventricular fibrillation models were characteristic of rats and multifocal (4—5 foci) types we characteristic of dogs.

Keywords: ventricular fibrillation; entropy; mathematical modeling.

For citation: Mezentseva L.V., Pertsov S.S. Interconnection between the number of ectopic focuses and degree of chaoticity of ventricular fibrillation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(1): 11—16. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.11-16

Information about authors: Mezentseva L.V., <http://orcid.org/0000-0001-5750-5366>

For correspondence: Larisa V. Mezentseva, Doct. Biol. Sci, lead researcher of the System Mechanisms of Emotional Stress Laboratory «Anokhin Institute of Normal Physiology», e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 20.05.2017

Введение

При фибрилляции желудочков (ФЖ) происходит нарушение нормального ритмогенеза в сердце, которое проявляется на ЭКГ как хаотичное чередование разных по амплитуде и длительности фибриллярных осцилляций. Для количественной оценки степени хаотичности фибриллярных осцилляций получили широкое распространение подходы, использующие представления о динамическом хаосе [1—6]. Мерой степени хаотичности ФЖ служат такие показатели, как энтропия, корреляционная размерность хаоса, число волновых фронтов, константы Ляпунова, геометрия фазовых портретов и другие. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что эти показатели различны у разных видов животных [6—7]. Для изучения механизмов, лежащих в основе возникновения фибрилляторного хаоса, в настоящее время широко используются методы математического моделирования [8—11]. Ранее нами была разработана математическая модель процесса ФЖ [12], позволяющая выполнять компьютерное моделирование ФЖ в условиях различного числа эктопических фокусов. Цель работ — проведение экспериментально-расчетных исследований для изучения взаимосвязи между фибрилляторным хаосом и количеством эктопических фокусов у разных животных.

Методика

Для анализа использовали результаты экспериментов, проведенных на 5 крысах-самцах Вистар массой 250—300 г (30 эпизодов ФЖ) и 5 собаках массой 8000—16000 г (30 эпизодов ФЖ). ФЖ у наркотизированных животных (нембутал, 40 мг/кг) вызывали пачкой электрических импульсов длительностью 5 мс, наносимых в ранний период сердечного цикла (восходящая часть зубца «Т» на ЭКГ) через электроды, расположенные на миокарде левого желудочка. Амплитуду стимулов постепенно увеличивали до достижения порога ФЖ (ПФЖ). ЭКГ во II стандартном отведении регистрировали с помощью минигрофа-82 фирмы Siemens. Экспериментальные записи ЭКГ сравнивали с расчетными, полученными методом компьютерного моделирования. В основу математической модели было положено предположение, что ана-

лизируемый ЭКГ-сигнал представляет собой суммарную электрическую активность $F(t)$, которую можно представить в виде суммы N -независимых импульсных потоков (эктопических фокусов) $F_i(t-x_i)$ с прямоугольной формой импульса, постоянной частотой (f_i) и амплитудой (A_i) и различными величинами сдвигов фаз x_i между потоками:

$$F(t) = \sum F_i(t - x_i), i = 1, 2, \dots, N \quad (1)$$

Компьютерное моделирование проводили с помощью специально разработанной программы MODVF [13]. Программа позволяет исследовать зависимость суммарной электрической активности $F(t)$ от количественных характеристик импульсных потоков: N , F_i , A_i , x_i . Вычислительные эксперименты проводились при различных вариантах комбинаций параметров: $N = 2 \div 5$, $f_i = 3 \div 20$ Гц, $A_i = 1 \div 8$ усл.ед., $x_i = 0 \div 5$ усл.ед. По каждому животному было протестировано 50 вариантов моделей. Длительности импульсов предполагались много меньшими, чем величины соответствующих межимпульсных интервалов и поэтому в расчет не принимались. Поиск характеристик модели, при которых достигается наилучшее соответствие между результатами вычислительных и физиологических экспериментов, осуществлялся с помощью метода наименьших квадратов (МНК-метод) [12]. С этой целью была выполнена аппроксимация экспериментальных распределений амплитуд фибриллярных осцилляций $P_{exp}(A_i)$ теоретическими распределениями $P_{th}(A_i)$. Для оценки отклонения функции $P_{exp}(A_i)$ от $P_{th}(A_i)$, и поиска той теоретической функции, которая наиболее близко соответствовала экспериментальной, использовали критерий минимума среднего квадратичного отклонения

$$\int |P_{exp}(A_i) - P_{th}(A_i)|^2 dA_i = \min \quad (2)$$

Практическая реализация этого алгоритма осуществлялась путем построения гистограмм распределения амплитуд фибриллярных осцилляций и поиска минимума функции

$$D = \sum |P_i(\text{эксп}) - P_i(\text{мод})|^2 = \min \quad (3)$$

где $i = 1, 2, \dots, m$ — номера столбцов экспериментальной ($P_i(\text{эксп})$) и рассчитанной с помощью модели ($P_i(\text{мод})$) гистограммы; m — число разрядов гистограммы.

Расчеты по МНК-методу выполняли с учетом соответствующего данному эксперименту масштаба характеристик теоретических ЭКГ, что достигалось умножением на корректирующие коэффициенты, позволяющие перевести шкалу частот эктопических фокусов из усл. ед в Гц. Методом компьютерного моделирования были проведены расчеты теоретических временных рядов фибриллярных осцилляций для различных вариантов комбинаций параметров. Затем визуальным сравнением расчетных гистограмм распределения амплитуд с экспериментальными гистограммами, отбирали 10 наиболее близких вариантов, после чего из них МНК — методом находили оптимальный вариант. Степень хаотичности процесса ФЖ оценивали с помощью энтропии, фазовых портретов амплитуд фибриллярных осцилляций, а также величины индекса кратности $W = T/t_{cp}$, служащей оценкой степени дробления периода исходного ритма [6]. Здесь T — длительность периода синусового ритма, предшествующего ФЖ (среднее значение), t_{cp} — средний интервал между последовательными осцилляциями ФЖ. Величину энтропии оценивали по формуле

$$S = -k \int P(x, t) \log P(x, t) dx \quad (4)$$

где $P(x, t)$ — плотность вероятности того или иного состояния системы в данный момент времени t , оцениваемая по гистограмме распределения амплитуд; k — коэффициент пропорциональности, мы полагали $k = 1$.

Хаос-анализ экспериментальных и расчетных кривых (построение фазовых портретов, расчет величины энтропии) проводили с использованием специально разработанной программы «СНАОС». Статистический анализ экспериментальных и теоретических ЭКГ проводили с использованием стандартных средств, входящих в пакет прикладных программ Excel for Windows, v.6.0. Статистическую значимость различия показателей оценивали с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о различиях характеристик амплитудно-временной упорядоченности фибриллярных осцилляций у крыс и собак. Эти различия имеют как качественный, так и количественный характер. Качественные различия можно видеть визуально на рис. 1, где представлены фрагменты ЭКГ при ФЖ у крысы и собаки. У крысы (рис. 1, А) процесс ФЖ скорее периодический с модулированием по амплитуде типа биений, возникающих при сложении двух гармонических колебаний с разными амплитудно-частотными характеристиками. Иная картина имеет место у собак (рис. 1, Б).

У последних амплитудно-временная упорядоченность процесса ФЖ ниже, процесс более хаотический, что подтверждается результатами дальнейших количественных исследований. Мы исходили из предположения, что количественные характеристики степени хаотичности процесса фибриллярных осцилляций зависят от числа функционирующих в миокарде желудочков эктопических фокусов.

Методом компьютерного моделирования рассчитывали теоретические процессы ФЖ для моделей с различным числом эктопических фокусов и различными вариантами комбинаций их амплитудно-частот-

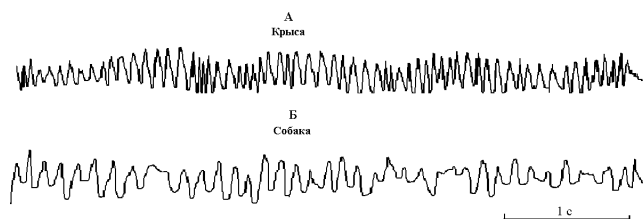


Рис. 1. Фрагменты исходных записей ЭКГ-сигнала при ФЖ у крысы и собаки. Ось абсцисс — время, с; ось ординат — амплитуда фибриллярных осцилляций (A_i , усл. ед).

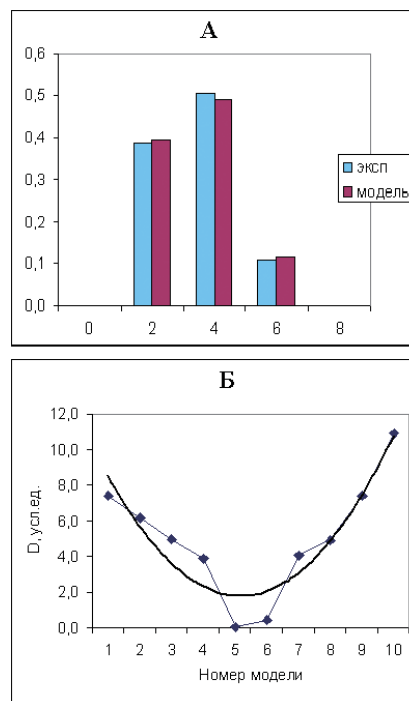


Рис. 2. Аппроксимация модели и эксперимента (крыса) по МНК-методу. А — экспериментальные и расчетные гистограммы амплитуд фибриллярных осцилляций. Ось абсцисс — величина амплитуды (A_i , усл.ед); ось ординат — относительное число осцилляций с данной амплитудой. Б — аппроксимация модели и эксперимента по МНК-методу. Ось абсцисс — номер модели, ось ординат — значения D , усл. ед., рассчитанные по формуле 3 для каждого варианта модели.

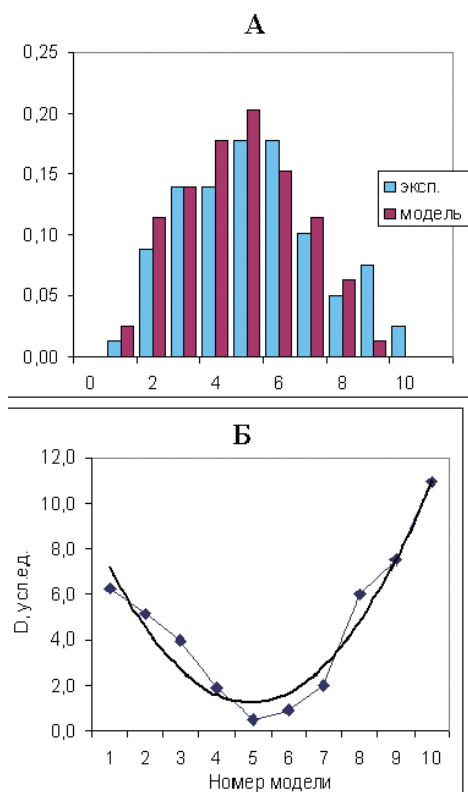


Рис. 3. Аппроксимация модели и эксперимента (собака) по МНК-методу. А — экспериментальные и расчетные гистограммы амплитуд фибриллярных осцилляций. Ось абсцисс — величина амплитуды, усл. ед.; ось ординат — относительное число осцилляций с данной амплитудой. Б — аппроксимация модели и эксперимента по МНК-методу. Ось абсцисс — номер модели, ось ординат — значения D, усл. ед., рассчитанные по формуле 3 для каждого варианта модели.

ных характеристик и осуществляли поиск варианта модели, наилучшим образом аппроксимирующего экспериментальные записи ЭКГ. Расчеты показали, что для крысы (rat1) минимальное значение величины D достигается на модели двухочаговой ФЖ с частотами эктопических источников 9,14 Гц и 22,85 Гц. Величина амплитуды первого источника составляет 3 усл. ед., а второго источники — 2 усл. ед. На

рис. 2 показаны экспериментальная и теоретическая гистограмма распределения амплитуд фибриллярных осцилляций этой крысы (рис. 2, А), а также МНК-методика поиска оптимального варианта модели методом полиномиальной аппроксимации (рис. 2, Б). Аналогичные расчеты, выполненные для остальных крыс, показали, что для четырех животных оптимальными вариантами были модели двухочаговой ФЖ и у одной крысы была трехочаговая ФЖ.

В отличие от крыс, оптимальными моделями для собак были модели многоочаговой ФЖ. На рис. 3 показаны экспериментальная и теоретическая гистограмма распределения амплитуд фибриллярных осцилляций собаки (dog1), а также МНК-методика поиска оптимального варианта модели методом полиномиальной аппроксимации. Расчеты показали, что для этой собаки минимальное значение величины D достигается применительно к пятиочаговому варианту модели с частотами эктопических фокусов 13,08 Гц, 7,62 Гц, 11,21 Гц, 9,76 Гц и 11,41 Гц. У 3 фокусов величины амплитуд составляли 2 усл. ед., у 2 фокусов — 1 усл. ед. Аналогичные расчеты, выполненные для остальных собак, показали, что у 2 собак оптимальными вариантами были модели четырехфокусной эктопии у 3 собак — пятифокусные модели.

Сравнительный анализ степени хаотичности фибриллярных осцилляций у крыс и собак показал, что одновременно с более высоким значением числа эктопических источников у собак по сравнению с крысами, у собак отмечаются и более высокие показатели степени хаотичности процесса ФЖ, что можно видеть из таблицы.

Как экспериментальные, так и расчетные значения энтропии у собак статистически значимо превышают эти же величины для крыс. Аналогичный результат имеет место и для показателя W — индекса кратности. Если для крыс этот показатель составляет 2,8 ед., то у собак он значительно выше — 4,0 ед. Величины индекса кратности коррелируют с расчетными оценками числа эктопических фокусов, значе-

Таблица

Сравнительные характеристики показателей амплитудно-временной упорядоченности экспериментальных и расчетных процессов ФЖ у крыс и собак

Вид животных	Крысы (M ± m)		Собаки (M ± m)	
	Эксперимент	Расчет	Эксперимент	Расчет
Энтропия (S), усл. ед.	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2 *	2,4 ± 0,3*
Индекс кратности (W)	2,8 ± 0,2	—	4,0 ± 0,3*	—
ЧСС до ФЖ, Гц	5,9 ± 0,4	—	2,6 ± 0,5 *	—
Частота фибриллярных осцилляций, Гц	16,5 ± 1,3	17,3 ± 0,8	10,1 ± 0,8 *	9,6 ± 0,6*
Число эктопических фокусов	—	2,2 ± 0,3	—	4,6 ± 0,4*

Примечание. * p < 0,05 по сравнению с крысами.

ния которых равны соответственно 2,2 ед. для крыс и 4,6 ед. для собак. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели степени хаотичности процесса ФЖ зависят от числа функционирующих в сердце эктопических фокусов: чем больше число эктопических фокусов, тем выше степень хаотичности процесса ФЖ. У собак число эктопических фокусов больше, чем у крыс, поэтому степень хаотичности процесса ФЖ у собак выше, чем у крыс.

Полученные нами результаты касаются степени хаотичности фибриллярных осцилляций. Они описывают временную составляющую общей пространственно-временной гетерогенности электрической активности сердца, которая складывается из двух составляющих: пространственной гетерогенности и временной гетерогенности. Для регистрации разных составляющих используются разные экспериментальные методики. Если для изучения временной составляющей требуются классические записи ЭКГ, дополненные современным программным обеспечением их обработки и анализа, то для изучения пространственной гетерогенности используются различные виды картирования сердца. Так, для выявления электрической негетерогенности миокарда у больных с желудочковыми аритмиями, в работе [14] использовалась методика многополюсного поверхностного изопотенциального ЭКГ-картирования сердца; методика оптического картирования с применением потенциал-чувствительных красителей была применена авторами для изучения распространения возбуждения в миокарде легочных вен крысы [15]. Широкое применение в электрофизиологических исследованиях и клинической практике находят также методы 3D электрофизиологического картирования CARTO [16]. Эта система позволяет построить трехмерные изображения из множества эндокардиальных участков, которые последовательно картируются и обозначаются определенной цветовой гаммой, в соответствии с локальным временем активации. В работе [17] для уточнения момента возникновения экстрасистол в кардиоцикле и локализации эктопического центра использовались методы апекскардиографии (АКГ). Однако, несмотря на большое разнообразие применяемых в настоящее время методов картирования, вопросы пространственного распределения электрической негетерогенности миокарда желудочков при ФЖ и решения проблемы локализации эктопических фокусов у человека до сих пор остаются открытыми. Причиной тому является жизнеугрожающий характер этой аритмии, относящейся к медицине критических состояний, когда минуты решают все. Поэтому большая часть информации относительно динамических паттернов пространственной гетерогенности электрической активности миокарда при ФЖ получена либо

методом математического моделирования, либо в экспериментах на животных. Так, в работе [18] авторы изучали характеристики степени хаотичности пространственных паттернов и количество фазовых сингулярностей при ФЖ у млекопитающих различных видов. Сравнивались мелкие животные (кролики) с крупными (свиньи). Результаты исследований показали, что показатели степени хаотичности пространственных паттернов процесса ФЖ, а также количество фазовых сингулярностей у свиней статистически значимо превышают аналогичные показатели у кроликов. Электрическая стабильность сердца была выше у кроликов, чем у свиней; у кроликов процесс ФЖ носил, как правило, спонтанно-обратимый, а у свиней — спонтанно необратимый характер. Аналогичное имело место и в наших экспериментах. У мелких животных (крысы) в подавляющем большинстве случаев экспериментально вызванные ФЖ были кратковременные и спонтанно-обратимые, в то время как у крупных (собаки) практически все эпизоды ФЖ были спонтанно-необратимые. Известно, что электрическая стабильность сердца, оцениваемая по порогам возникновения ФЖ, различна у разных видов животных [6, 7, 18], в частности, у крыс она выше, чем у собак. Последнее может свидетельствовать о том, что чем больше число эктопических фокусов в миокарде желудочков, тем выше степень хаотичности фибриллярных осцилляций и тем ниже электрическая стабильность сердца у данного вида животного.

Таким образом, результаты проведенных модельных исследований временных характеристик фибриллярных осцилляций свидетельствуют том, что число функционирующих в миокарде желудочков эктопических фокусов при ФЖ определяет показатели степени хаотичности фибриллярных осцилляций и это число различно для разных видов животных. Полученные результаты согласуются с результатами исследований степени хаотичности пространственных характеристик ФЖ [18—20] и свидетельствуют в пользу предположения о том, что различия числа эктопических фокусов и степени хаотичности процесса ФЖ отражают различия структурно-функциональной организации миокарда желудочков у разных видов животных.

References

1. Cappiello G., Das S., Mazomenos E.B., Maharatna K., Koulaouzidis G., Morgan J., Puddu P.E. A statistical index for early diagnosis of ventricular arrhythmia from the trend analysis of ECG phase-portraits. *Physiol Meas.* 2015; 36(1): 107-31.
2. Ganesan A.N., Kuklik P., Gharaviri A., Brooks A., Chapman D., Lau D.H. et al. Origin and characteristics of

high Shannon entropy at the pivot of locally stable rotors: insights from computational simulation. *PLoS One* 2014; 9(11): e110662.

3. Mysiak A., Kobusiak-Prokopowicz M., Kaaz K., Jarczewska K., Glabisz W. Characteristics of chaotic processes in electrocardiographically identified ventricular arrhythmia. *Cardiol J.* 2017; 24(2): 151-8.

4. St-Yves G., Davidsen J. Influence of the medium's dimensionality on defect-mediated turbulence. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2015; 91(3):032926.

5. Qu Z. Chaos in the genesis and maintenance of cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 105(3): 247-57.

6. Mezentseva L.V., Kaschtanov S.I., Vostricov V.A., Zviagintseva M.A., Koscharskaia I.L. Analysis of ECG in ventricular fibrillation in mans and animals based on chaos theory. *Biofizika* 2002; 47(2): 352-59.

7. Panescu D., Kroll M., Brave M. Limitations of animal electrical cardiac safety models. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014; 6483-6.

8. Maruyama T, Sakaguchi H. Spiral chaos, ventricular fibrillation and defibrillation: simulation study toward painless defibrillation. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2014; 105(6): 131-8.

9. Pravdin S.F., Dierckx H., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S., Panfilov A.V. Electrical wave propagation in an anisotropic model of the left ventricle based on analytical description of cardiac architecture. *PLoS One* 2014; 9(5):e93617.

10. Vandersickel N., Kazbanov I.V., Defauw A., Pijnappels D.A., Panfilov A.V. Decreased repolarization reserve increases defibrillation threshold by favoring early after depolarizations in an in silico model of human ventricular tissue. *Heart Rhythm.* 2015; 12(5): 1088-96.

11. Zheng Y., Wei D., Zhu X., Chen W., Fukuda K., Shimokawa H. Ventricular fibrillation mechanisms and cardiac

restitutions: An investigation by simulation study on whole-heart model. *Comput Biol Med.* 2015; 261-8.

12. Mezentseva L.V. Computer Modeling of Ventricular Fibrillation. *Biophysics* 2012; 57(2): 247-52.

13. Mezentseva L.V. Program MODVF — Mathematical Modeling of Ventricular Fibrillation. The certificate on the state registration of the computer program № 2011610618. 23.03. 2011.

14. Strutynskiy A.V., Glazunov A.B., Cygankov E.V., Banzelyuk E.N., Kallaeva A.N. Capabilities of revealing myocardium electrical inhomogeneity in patients with ventricular arrhythmias at multipole superficial ECG-mapping of the heart *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal* 2004; 2: 17-21. (in Russian)

15. Kuz'min V.S., Rozenshtrauh L.V. Excitation Conduction in the Rat Pulmonary Veins Myocardium assessed by the optical mapping. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova* 2012; 98; 9: 1119-30. (in Russian)

16. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Dzhetibaeva S.K. Electrophysiological diagnostics and catheter treatment of complex cardiac arrhythmias with the use of three-dimensional electro-anatomical mapping. *Vestnik Aritmologii* 2004; 34: 32-7. (in Russian)

17. Germanova O.A., Germanov A.V., Kryukov N.N., Germanova I.K., Borzenkova G.A. Functional classification of extrasystoles. *Materialy VII Vserossiyskogo sezda aritmologov Moscow, 1-3 june 2017.* Moscow; 2017: 12-3. (in Russian)

18. Park S.A., Gray R.A. Optical Mapping of Ventricular Fibrillation Dynamics. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 859: 313-42.

19. Behradfar E., Nygren A., Vigmond E.J. The role of Purkinje-myocardial coupling during ventricular arrhythmia: a modeling study. *PLoS One* 2014; 9(2):e88000.

20. Jalife J.I. Spatial and temporal organization in ventricular fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 1999 Jul; 9(5): 119-27.

Сведения об авторах:

Перцов Сергей Сергеевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, зам. директора НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина.