

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РЕУКОВ Алексей Семенович

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАГЕРЦЕВОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Дидур Михаил Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО И ИНФРАКРАСНО-ТЕРАГЕРЦЕВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ	20
1.1 Основные представления и аспекты современной тактики лечения и реабилитации острого нарушения мозгового	23
1.2 Применение транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при ишемическом инсульте.....	26
1.3 Методики транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при ишемическом инсульте и особенности зон воздействия	29
1.4 Вопросы безопасности транскраниальной инфракрасной.....	30
1.5 Анализ публикаций по транскраниальной инфракрасной.....	32
1.6 Клинические испытания по транскраниальной лазерной.....	39
1.7 Механизм действия инфракрасного лазерного излучения при транскраниальном воздействии.....	40
1.8 Современные данные результатов клинических исследований по использованию транскраниальной лазерной терапии при ишемическом инсульте	43
1.9 Основные аспекты изучения терагерцевого излучения	44
1.10 Метрология, терминология, номенклатура и основные понятия терагерцевого диапазона	50
1.11 Экспериментальные исследования по терагерцевому излучению	56
1.12 Теоретические и практические предпосылки для применения терагерцевого частотного диапазона при ишемическом	61
1.13 Источники терагерцевого излучения и медицинская.....	69
1.14 Определение безопасных пороговых уровней излучения при использовании терагерцевых частот в медицине	74
1.15 Сравнительная оценка аппарата «ИК-Диполь» для инфракрасно- терагерцевого излучения с параметрами аппаратов для транскраниальной	

инфракрасной лазерной терапии	79
1.16 Заключение по обзору литературы.....	81
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	83
2.1 Характеристика обследованных групп	83
2.2 Критерии включения, невключения и исключения.....	90
2.3 Методы исследования.....	91
2.4 Технические характеристики аппарата для инфракрасно-терагерцевого излучения «ИК-диполь».	97
2.5 Методики применения инфракрасно-терагерцевого излучения	102
2.6 Термометрия точек акупунктуры	104
2.7 Особенности термометрии у пациентов: тест мониторинга температуры точек акупунктуры.....	105
2.8 Основные документы для сбора данных и регистрации.....	107
2.9 Дизайн исследования	108
2.10 Методы статистической обработки полученных.....	111
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ПРИМЕНЕНИЯ ИНФРАКРАСНО- ТЕРАГЕРЦЕВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА МОНИТОРИРОВАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТОЧЕК АКУПУНКТУРЫ.....	113
3.1 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с угнетением сознания в остром периоде.....	120
3.2 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с очаговой неврологической полисимптоматикой в остром периоде ишемического инсульта и на стационарном.....	127
3.3 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с двигательными нарушениями в остром периоде.....	130
3.4 Алгоритм ведения больных с ишемическим инсультом в условиях реанимационного и профильного отделений.....	133
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА РЕГРЕССА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В ОТДАЛЁННОМ	

ПЕРИОДЕ	139
4.1 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с угнетением сознания при ишемическом инсульте после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет	140
4.2 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с очаговой неврологической полисимптоматикой при ишемическом инсульте после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет	144
4.3 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ишемическим инсультом с двигательными нарушениями после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет	146
4.4 Интегральная оценка сравнения результатов стационарного лечения и последующего динамического наблюдения в отдалённом периоде до трёх лет у пациентов основной группы и группы сравнения	150
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА «ТЕРАГЕРЦЕВАЯ АКУПУНКТУРНАЯ ИГЛА» ДЛЯ ПУНКТУРНОГО ФИЗИОТЕРАПВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ.....	158
ГЛАВА 6. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНФРАКРАСНО- ТЕРАГЕРЦЕВОЙ ТЕРАПИИ (ПРЕДЛАГАЕМАЯ ГИПОТЕЗА).....	164
6.1 Направленность вектора инфракрасно-терагерцевого.....	165
6.2 Локальность воздействия инфракрасно-терагерцевого	166
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	174
ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	186
Практические рекомендации по применению инфракрасно- терагерцевой терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения	189
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	196
ПРИЛОЖЕНИЕ А	241
Бланк теста «Мониторирование температуры точек акупунктуры» (МТТА)	241

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	242
ПРИЛОЖЕНИЕ В	245
Информационный листок пациента и форма информированного согласия пациента	245
Информированное согласие пациента	249
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	250
Сводная блок-схема применения методик ИКТИ при ОНМК.....	250
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	251
Протокол собственного исследования по определению зависимости температуры облучаемого объекта неживой природы от времени облучения ИКТИ с помощью аппарата «ИК-Диполь»	251
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	254
Протокол собственного исследования по определению бактерицидного и бактериостатического эффекта при облучении ИКТИ патогенной микрофлоры с помощью аппарата «ИК-Диполь»	254
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	256
Протокол собственного исследования по определению температурных показателей в точках акупунктуры согласно тесту	256
ПРИЛОЖЕНИЕ И	260
Примерный план клинического исследования	260

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Инсульт по ишемическому типу, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), входит в Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ-10), сопровождается повреждением ткани головного мозга, нарушением её функций в результате затруднения или прекращения церебрального кровотока, вследствие тромбоза или эмболии, связанных с заболеваниями сосудов [130], сердца или крови [26; 30; 129; 89;192;193].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет инсульт как: «Rapidly developed clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin» = Быстро развивающийся клинический синдром очагового (или генерализованного) нарушения функций мозга, длящийся более 24 часов или приводящий к смерти, при отсутствии иных явных причин, кроме связанных с кровеносными сосудами [200].

Общепринятой классификацией патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ) является классификация TOAST [198] определяющая пять подтипов. Предполагать развитие того или иного варианта гемодинамического криза возможно по результатам кардионеврологического обследования [147; 176]. Заболеваемость инсультом в разных странах варьирует от 100 до 300 случаев на 100000 населения в год [40; 55; 149]. Как в России, так и в большинстве стран мира, преобладают ИИ, доля которых достигает 80 % от общего количества ОНМК [117; 193]. Рост заболеваемости инсультом связывают с увеличением средней продолжительности жизни в большинстве стран мира. Однако, существует и другая тенденция – инсульт молодеет. В последние годы не менее 20 % ОНМК диагностируется у больных моложе 50 лет [26; 148; 147].

Известно, что летальность в первый месяц ИИ составляет не менее 9 % [384].

Согласно последним статистическим данным American Heart Association

(АНА) по итогам 2019 года смертность от инсульта в России достигла 268,2 случаев на 100 тыс. населения, в то время как в соседней Финляндии смертность от инсульта составляет 35,4 на 100 тысяч населения [315; 241]. По данным Росстата смертность от инсульта в РФ 2020 г. составляла 92,4 на 100 тысяч населения [43]. Это, в частности, свидетельствует о недостаточно эффективной стратегии методов лечения и профилактики инсульта в нашей стране.

Проблемы лечения и реабилитации после ИИ имеют государственное значение. В России свыше 450000 человек ежегодно заболевают инсультом, а смертность по его причине превысила за 10-летний период до 30 % [39; 151; 102]. Уровень инвалидизации при инсультах превышает 60%, а 5–13 % людей полностью лишены способности к самообслуживанию [8; 73; 75; 78]. Исход инсульта во многом определяется своевременностью оказываемой медицинской помощи. В мире ежегодно посвящается данной проблеме более 1,5 тысяч публикаций, которые во многом отражают уже имеющиеся прежние взгляды [26]. В 2006 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве основной цели реабилитации декларировала достижение самостоятельности в выполнении своих повседневных действий у 70% пациентов через три месяца от начала инсульта [130; 179].

Основой базисного лечения патологических проявлений ОНМК является фармакотерапия, в процессе которой применяются различные группы лекарственных препаратов, влияющие на различные звенья этиопатогенеза [78]. Зачастую использование исключительно фармакотерапии в рамках лечения и реабилитации оказывается недостаточно эффективным [31; 40; 73; 130]. В отношении применения такого медикаментозного метода лечения как тромболизис, следует отметить, что этот метод имеет временные ограничения, узкие показания и пока остается малодоступным. Даже в специализированных центрах западных стран его использование охватывает не более 20 % больных с положительными результатами у 30 % пациентов [271].

Действующими порядками Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) предусмотрено участие в реабилитации

мультидисциплинарных бригад: врача по лечебной физической культуре (ЛФК), инструктора ЛФК, логопеда, массажиста, эрготерапевта и психолога (Иванова Г.Е. и др., 2022), используется этот подход и в европейских клиниках [390; 403]. Ежегодно в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ поступает в среднем 1500 больных в начальном периоде инсульта. Порядок оказания медицинской помощи пациентам с ИИ регламентирован приказом МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. № 1740н и №788 от 31.07.2020 г. [123;124]. Многие авторы рассматривают сочетание в лечении и реабилитации при инсульте применение немедикаментозных методов, в том числе рефлексотерапии (РТ) и физиотерапевтического лечения (ФТЛ), уточняя, что наибольшая эффективность реабилитационных мероприятий отмечается в раннем периоде восстановления (Жарова Е.Н., 2022), [8;23; 31; 38; 101;164;136; 137].

Использование терагерцевого (ТГц) излучения, как лечебного физического фактора (ЛФФ) при ОНМК – сравнительно новое направление.

В соответствии с ГОСТ 24375–80 (Госстандарт СССР 28.08.1980 № 1 от 01.02.1986, опубликовано в издании «ИУС 6-86») и рекомендациями ITU (Международного союза электросвязи), терагерцевый частотный диапазон определяется, как диапазон частот от 300 ГГц до 3 ТГц (диапазон длин волн от 1 до 0,1 мм).

Поиск в библиографической базе данных научных публикаций российских ученых и Российскому индексу цитирования научных статей (РИНЦ), по ключевым словам, «инсульт и терагерц» (по состоянию на 20.02.2020) находит всего 6 публикаций, первая из которых датирована 2011 годом [129]. В то же самое время сочетание ключевых слов «инсульт и физиотерапия» выдает при поиске 2765 публикаций. Изучение новых немедицинских технологий реабилитации больных ОНМК является не только важной научно-практической проблемой, но и формируется как государственный заказ в программных и нормативных документах (приказы Минздрава от 30.07.2020 №788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»).

Данное обстоятельство свидетельствует о новизне темы, поэтому поиск,

разработка и модернизация аппаратуры для терагерцевого излучения в комплексном лечении и медицинской реабилитации пациентов с ОНМК является актуальной задачей, требующей решения.

Степень разработанности темы исследования.

Известно, что методы физиотерапии в комплексном лечении ИИ используются лишь в отдалённом периоде [41]. Но, как показывает практика, для дальнейшей успешной реабилитации чрезвычайно важна эффективность лечения в остром периоде ОНМК [36]. Мнение о том, что терагерцевая терапия является относительно новым, эффективным и весьма перспективным методом физиотерапевтического лечения [336], способствовало совершенствованию выпускаемой аппаратуры [38], что, в свою очередь, позволило получить положительные практические результаты при лечении и реабилитации больных с ОНМК [71; 139].

В преобладающем большинстве применяемой аппаратуры в источниках терагерцевого излучения используются моночастоты. Следует отметить, что, применяя ТГц частотный диапазон, необходимо руководствоваться соблюдением требований Национального стандарта России (ГОСТ Р), Межгосударственного стандарта (ГОСТ), International Organization for Standardization (ISO) и International Electrotechnical Commission (IEC), на основании которых частотные параметры можно позиционировать как терагерцевые. Имеются попытки на основе резонансных частот объяснить механизм действия терагерцевого излучения [70; 65; 229]. Клинических исследований по его использованию при ИИ как в России, так и за рубежом пока нет. Нет рекомендаций по использованию ТГц диапазона для транскраниального применения, на другие рефлексогенные зоны и на точки акупунктуры (ТА).

Проблемой для применения широкополосного терагерцевого излучения при ОНМК является отсутствие аппаратуры.

В настоящее время в системе здравоохранения уже представлены излучающие кремниевые наноструктуры, обеспечивающие сочетание терагерцевого и инфракрасного (ИК) излучения с широкой полосой частот [191].

Данное научное диссертационное исследование направлено на практическое применение терагерцевого диапазона при лечении и реабилитации последствий инсульта [139] и одобрено решением локального этического комитета.

Цель исследования. Повысить терапевтическую эффективность в ближайшем и отдалённом периоде у больных с острым нарушением мозгового кровообращения путём разработки методики терагерцевого воздействия и изучения выраженности клинического эффекта данного лечебного физического фактора.

Задачи исследования:

1. Обосновать концепцию применения инфракрасного терагерцевого излучения у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на основании анализа, изучения опыта клинических исследований, экспериментальных работ и требований отечественных и международных организаций при использовании современных физических факторов (инфракрасное лазерное излучение, моночастоты терагерцевого диапазона, инфракрасное излучение с модулированием широкой полосы терагерцевых частот).

2. Выявить величины температурного коридора и асимметрии температуры в точках акупунктуры и их вариабельность у здоровых лиц для сравнительной оценки у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, с последующей разработкой теста мониторинга температуры точек акупунктуры.

3. Разработать алгоритм модифицируемой методики применения инфракрасного терагерцевого излучения у пациентов основной группы в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения с угнетённым сознанием, в зависимости от температурных показателей непарной точки акупунктуры Бай-хуэй (VG20) и значения температуры и термоасимметрии в парной точке Да-бао (RP21), в предлагаемом тесте мониторинга температуры точек акупунктуры.

4. Оценить динамику регресса неврологической симптоматики в

остром периоде нарушения мозгового кровообращения на стационарном этапе основной группы и пациентов группы сравнения.

5. Провести интегральную оценку функционального восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в отдалённом периоде до 3-х лет с использованием общепринятых и инвертированных неврологических шкал в основной группе и группе сравнения.

6. Разработать макет опытного образца аппаратно-программного комплекса «Терагерцевая акупунктурная игла» (АПК «ТАПИ») и методики для пунктурного применения его при различных проявлениях двигательных нарушений.

Научная новизна. Разработан и апробирован тест мониторинга температуры точек акупунктуры, который позволяет в подавляющем большинстве случаев получить объективную оценку температурных аномалий (снижение или повышение температуры, а также наличие термоасимметрии в парных точках акупунктуры), что даёт возможность индивидуально и целенаправленно использовать ИКТИ при остром нарушении мозгового кровообращения.

Для оценки исходного состояния пациентов, тяжести течения ИИ на стационарном этапе предложено использовать инвертированные неврологические шкалы.

Разработаны методики применения ИКТИ при угнетённом сознании и очаговой полисимптоматике.

Показано, что инвертированные неврологические шкалы на стационарном этапе повышают объективность диагностики, отслеживание динамики лечебно-реабилитационного процесса и его прогнозирования.

При двигательных нарушениях разработана и апробирована методика пунктурного применения ИКТИ, позволяющая неинвазивно, одновременно, локально и с разной длительностью процедуры на зону облучать от 2 до 4-х точек акупунктуры, что уменьшает длительность процедуры и расширяет возможности для врачей физиотерапевтов и рефлексотерапевтов при лечении и реабилитации

пациентов с двигательными нарушениями. Данная методика ИКТИ повышает эффективность лечения и реабилитации при одновременном наличии спастических проявлений и пlegии.

Предложена гипотеза рефлекторного механизма лечебного действия терагерцевого излучения, которая позволяет рассматривать в качестве акцептора данного физического фактора рецептор TRPI-1. С учётом анатомической специфичности, избирательности воздействия, системного ответа и вероятно резонанного эффекта ИКТИ при ОНМК, она не противоречит теории Г. Селье, дополняет теорию опасности П. Мацингер (1994) и её логическое структурирование, предложенное В. Ландом (2004). Гипотеза позволяет рассматривать в качестве факторов стресса колебания физиологических параметров.

Теоретическая и практическая значимость. На основании динамики регресса неврологических симптомов обоснована целесообразность курсового применения терагерцевого излучения с количеством и последовательностью процедур в комплексной терапии пациентов с ОНМК в остром периоде.

Установленная динамика температурных показателей в репрезентативных ТА позволяет направленно и эффективнее использовать терагерцевое излучение при ишемическом инсульте с анализом клинической симптоматики.

Обоснован дифференцированный алгоритм применения ТГц воздействия с выбором эпицентров рефлексогенных зон, ТА и количества процедур на курсе при ОНМК с учётом исходной оценки клинической симптоматики и её динамики в ходе лечения и реабилитации.

Разработанные методические и практические рекомендации по применению данного вида излучения позволяют повысить терапевтический эффект, уменьшить побочные эффекты, снизить фармакологическую нагрузку, расширяют потенциал ранних реабилитационных мероприятий, сокращают сроки пребывания больных в реанимации и на профильном отделении, что свидетельствует о клинической значимости и месте терагерцевого излучения как лечебного физического фактора при ОНМК.

Данное диссертационное исследование было выполнено в рамках фрагмента научно-исследовательской работы государственного задания МЗ РФ и фундаментальных научных исследований по теме: «Разработка персонифицированных подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга» [127], проводимого в научно-исследовательском отделе ангионеврологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» под руководством д.м.н. проф. Е.Р. Баранцевича.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на последовательном применении принципов доказательной медицины. План работы представляет собой характеристику клинического исследования для основной группы, как ретроспективно/проспективное нерандомизированное, интервенционное, и для контрольной группы (псевдоконтрольной), как ретроспективно/проспективное нерандомизированное обсервационное исследование.

Побочных эффектов и осложнений во время участия в исследовании при проведении лечебно-реабилитационных и диагностических мероприятий у пациентов обеих групп не отмечено.

В рамках диссертационного исследования применялись клинико-инструментальные, аналитико-статистические методы, а также теоретический анализ литературы по данному направлению. Работа выполнена в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей» [394], международных стандартов протоколов клинических испытаний CONSORT 2010 [358], SPIRIT 2013 [224], и частей 1 и 2 ГОСТ Р ИСО 14155–20081, регламентирующего клинические исследования нефармакологического профиля [34; 35].

Положения, выносимые на защиту:

1. При разработке концепции применения инфракрасного терагерцевого излучения при ОНМК необходимо анализировать опыт проведённых клинических и экспериментальных работ по использованию современных физических факторов (инфракрасное лазерное излучение,

моночастоты терагерцевого диапазона, инфракрасное излучение с модулированием широкой полосы терагерцевых частот). Учитывать рекомендации и требования отечественных и международных организаций (контроль температуры области воздействия, технические параметры используемой для терагерцевого излучения) по данному направлению.

2. Предложенный для выявления температурных аномалий у пациентов с ОНМК тест мониторинга температуры точек акупунктуры (МТТА) в трёх парных и трёх непарных точках акупунктуры способствует дифференцированному выбору зоны воздействия, возможности контроля за динамикой клинической симптоматики при курсовом применении методик инфракрасного терагерцевого излучения.

3. Использование модифицируемой методики ИКТИ на рефлексогенную зону с эпицентром в ТА Бай-хуэй (VG 20) и Да-бао (RP21) независимо от локализации ишемического очага, позволяет в большинстве случаев получить положительный терапевтический эффект у пациентов с угнетённым сознанием в острейшем периоде ОНМК.

4. Включение методик ИКТИ к общепринятым стандартам лечения и реабилитации на стационарном этапе приводит к выраженному регрессу различной неврологической симптоматики у пациентов основной группы и превалированию положительной динамики по отношению к группе сравнения в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения.

5. Использование методик ИКТИ, теста «МТТА», общепринятых и инвертированных неврологических шкал при динамическом наблюдении за пациентами с ОНМК позволяет достоверно оценить результаты стационарного лечения и реабилитации в основной группе и группе сравнения в отдалённом периоде до 3-х лет.

Разработанный макет АПК «ТАПИ», состоящий из точечных ИКТИ-излучателей дает возможность одновременно пунктурно воздействовать на 2–4 ТА с достижением тормозного (расслабляющего) или возбуждающего (повышающего тонус) эффекта в зависимости от степени и выраженности

двигательных нарушений у пациентов с ОНМК.

Степень достоверности. Достоверность представленных в исследовании результатов подтверждена соответствием поэтапного плана исследования принципам доказательной медицины для нефармакологических методов лечения и реабилитации, проведенным статистическим анализом выборок обследованных пациентов, а также достаточным объёмом выполненных наблюдений и собственных экспериментальных подходов.

Примененные в исследовании аналитико-статистические методы, основанные на принципах доказательной медицины, соответствуют решению поставленных задач. Положения исследования, выводы и рекомендации по практическому применению методик инфракрасного терагерцевого излучения при ОНМК аргументированы и обусловлены проведенным анализом полученных результатов.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол № 03-20 от 16 марта 2020г.).

Апробация работы. Апробация диссертации состоялась 22 сентября 2023г. на расширенной научно-практической конференции сотрудников (заседание проблемная комиссия «Нейронауки») ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Основные положения исследования обсуждены и изложены на: 13th International Congress of EMLA (European Medical Laser Association) LASER Helsinki (23-24 августа 2008, Хельсинки, Финляндия); Национальной выставке «Инновационная Россия 2009» (3-5 октября 2009 г., Санкт-Петербург, Россия); LASER Helsinki International Congress (24-27 августа 2012 г., Хельсинки, Финляндия); Научно-практической конференции «Новые требования обеспечения безопасности в строительстве» (30-31 октября 2012 г., Санкт-Петербург, Россия); Всероссийской (с международным участием) конференции «Актуальные вопросы фототерапии в лечении и реабилитации» (24-25 апреля 2014 г., Санкт-Петербург, Россия); Всероссийской конференции с международным участием «Физиотерапия и комплементарные технологии в нейрореабилитации» (12-13 ноября 2014 г.,

Санкт-Петербург, Россия); II Международной научно-методической конференции «Безопасность в строительстве» (27–28 ноября 2014 г., Санкт-Петербург, Россия); XIII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (24- 25 сентября 2015 г., Москва, Россия); III Всероссийской научно-методической конференции «Актуальные проблемы охраны труда» (26-27 ноября 2015 г., Санкт-Петербург, Россия); II Международный конгресс «Санаторно-курортное лечение» (17-18 марта 2016 г., Москва, Россия); II Съезд анестезиологов и реаниматологов северо-запада с участием медицинских сестёр анестезисток в рамках VII Балтийского форума «Актуальные проблемы современной медицины» (4-7 октября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); VII Всероссийский съезд физиотерапевтов и курортологов «130 лет физиотерапии – достижения, проблемы, перспективы» (19-21 октября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); II Международном форуме «Российско-Китайское биомедицинское сотрудничество» в рамках инициативы «Один пояс – один путь» (11–16 ноября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); III Международной научно-практической конференции «Безопасность в строительстве» (23–24 ноября 2017 г., Санкт-Петербург, Россия); Национальном медицинском инновационном форуме «Медицина XXI века – интеграция знаний на перекрёстке наук» (7–9 июня 2018 г., Санкт-Петербург, Россия); IV Международном конгрессе «Физика – наукам о жизни» (11-14 октября 2021 г., Санкт-Петербург, Россия); Научно-практической конференции «Физиотерапия в профилактике, лечении туберкулеза лёгких» (20 ноября 2021 г., Санкт-Петербург, Россия); Заседании Ассоциации физиотерапевтов с международным участием «Инновационные технологии в физиотерапии» (25 ноября 2021 г., Санкт-Петербург, Россия); Первый международный конгресс «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика» (5-6 апреля 2022 г., Санкт-Петербург, Россия).

Внедрение результатов исследования в практику.

Фрагменты полученных результатов диссертационной работы использовались в работе над 6 патентами. Отмеченные положительные клинические эффекты стали основой для дальнейшей разработки методик

актуальных для острейшего периода ОНМК (нарушение психоэмоционального статуса, декомпенсация дыхательной и сердечно-сосудистой системы). Патент на способ изобретения излучателя для воздействия на точки акупунктуры открыл новое направление в рефлексотерапии: бесконтактная терагерцевая рефлексотерапия. Основные положения проведенных исследований внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, а также в клиническую практику отделений стационара СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», отделения физиотерапии стационара ГБУЗ ЛО «Ломоносовская межрайонная больница им. И.Н. Юдченко», неврологического отделения №2 и отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Полученные результаты данного исследования стали основанием для широкого внедрения и разработки методик ИКТИ в практику реанимационных отделений неврологического и кардиохирургического профиля, а также позволили планировать регистрацию и проведение клинических исследований по другим направлениям ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Вклад автора в проведение исследования. Автором лично разработан план исследования, выполнен весь объем анализа клинических и экспериментальных исследований по применению транскраниальной инфракрасной лазерной терапии (ТИКЛТ) при ИИ, проведен обзор работ по использованию ТГц диапазона в медико-биологических исследованиях. Разработаны критерии включения и невключения в исследование, индивидуальная регистрационная карта с регистрацией показателей в динамике поэтапно за 3-х летний период.

Автором предложен тест мониторингования температуры точек акупунктуры, репрезентативных для последствий ОНМК с целью дифференцированного выбора зоны для воздействия ИКТИ и контроля за

динамикой неврологической симптоматики при проведении лечения и реабилитации.

Автором организован и проведен сбор клинико-инструментальных, лабораторных результатов исследований с последующим формированием базы данных и иллюстративного материала.

Проведена оценка новизны полученных результатов и их патентное оформление по тематике диссертации с получением 6 патентов по результатам патентной экспертизы.

Автор принимал непосредственное участие в научно-исследовательской работе по госзаданию МЗ РФ по теме «Разработка персонифицированных подходов к диагностике, лечению, и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга» [127], (2016, 2017 гг., руководитель проф. Е.Р. Баранцевич).

Соискателем выполнена статистическая обработка материалов исследования, результаты которой составили основу выводов и положений, выносимых на защиту.

Публикация результатов данного диссертационного исследования. В соответствии с требованиями ст. 36 Хельсинкской декларации о публикации всех принципиальных результатов исследований, результаты данной работы, включая промежуточные, были оформлены в виде статей и патентов.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 18 печатные работы, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 – в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных (Web of Science, SCOPUS, PubMed), 6 патентов РФ на изобретение (один из них на полезную модель).

Соответствие содержания исследования заявленной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина,

лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация», является комплексным и включает анализ особенностей применения терагерцового диапазона частот при ОНМК. Область исследований диссертационной работы включает изучение особенностей технических характеристик, механизма действия и проведение экспериментальных исследований (определение термического и бактерицидного эффекта, определение температурного коридора нормы и термоаномалий точек акупунктуры, разработка теста мониторинга температуры точек акупунктуры), разработка аппаратуры для применения на точки акупунктуры терагерцового диапазона частот и изучение эффективности модифицируемых методик ИКТИ при различных клинических проявлениях нарушения мозгового кровообращения в острейшем и остром периоде. Содержание диссертации соответствует заявленной научной специальности и направлению исследований пункт 1 и 2.

Заимствования или некоторые материалы исследований без ссылки на источник или автора в тексте отсутствуют.

Формулировка научной гипотезы диссертационного исследования. Для математико-статистического анализа рассматриваемой проблемы формулировалась гипотеза [95] о том, что дополнительное применение инфракрасного терагерцового излучения в комплексном лечении и ранней реабилитации ишемического инсульта в остром периоде, имеет преимущество перед стандартной терапией на стационарном этапе и при динамическом наблюдении до 3-х лет после выписки из стационара.

Структура и объём диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 7 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 411 источников (197 отечественных и 214 зарубежных) и 8 приложений. Работа изложена на 262 страницах печатного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 24 рисунками. Приводится три клинических примера.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО И ИНФРАКРАСНО-ТЕРАГЕРЦЕВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ОСНОВНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Для обзора литературы о возможностях применения в медицине терагерцевого излучения было использовано несколько поисковых систем в Интернете, в том числе PubMed, Springer, Web of Science и Google Scholar, чтобы идентифицировать экспериментальные исследования, в которых сообщалось о биологических эффектах ТГц излучения.

Соответствующие исследования были отобраны из рецензируемых журналов, глав книг, материалов исследований и тезисов докладов на английском, немецком, испанском, русском и китайском языках. Результаты анализа исследований биоэффектов терагерцевого диапазона, распределенные по году публикации, типу источника ТГц излучения, частотному диапазону и биологической модели, отражены на представленных ниже рисунках 1, 2, 3.

Данные показывают, что по типу источника ТГц излучения примерно в 50 % исследований применялись лазеры дальнего инфракрасного диапазона, в 13 % – лазеры на свободных электронах, в 13 % – генераторы обратной волны резонаторного типа сверхвысоких частот миллиметрового диапазона, в 9 % – оптические источники и в 17 % – электронные источники (микроволновые генераторы или другие частоты) (Рисунок 1).

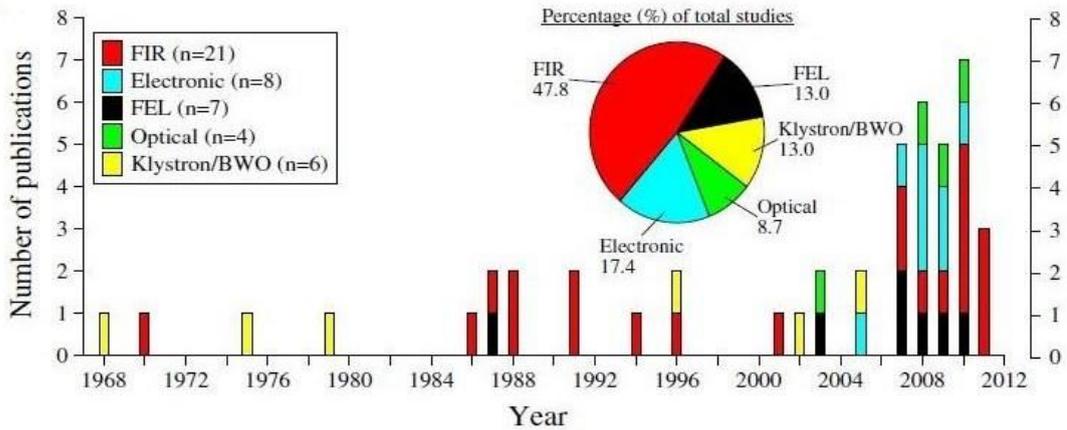


Рисунок 1 – ТГц-биологические исследования: анализ и тенденции (1968–2012 Рисунок 1гг.). ТГц-источники (распределение публикаций по годам по типу источника): FIR (far-infrared Laser) – лазер дальнего инфракрасного диапазона, Electronic – электронные источники, FEL (free electron Laser) – лазер на свободных электронах, Optical оптические источники, Klystron (UHF/microwave Tube) /BWO (backward- wave oscillator) – клистрон/генератор обратной волны [389]

Данные также показывают, что недавние исследования продолжали фокусироваться на низких и на средних частотных диапазонах (Рисунок 2).

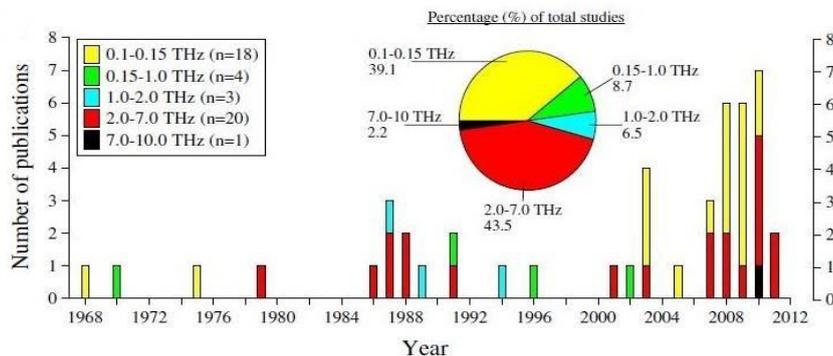


Рисунок 2 – ТГц биологические исследования: анализ и тенденции (1968–2012 гг.). ТГц диапазон частот (распределение публикаций по годам для каждого частотного диапазона) [389]

В 40% приведенных работ изучался результат применения низких частот ТГц (0,1–0,15 ТГц), при этом в 40 % работ изучался эффект применения более высоких частот ТГц (2,0–7,0 ТГц). Исследование эффекта применения частот выше 7 ТГц и частот от 0,15 до 2,0 ТГц проводилось значительно меньше. Следует отметить, данной диссертационной работой этот пробел частично восполняется. В рамках анализа теоретической литературы по направлению установлено, что исследования последнего времени фокусируются не только на

низких, но и на средних диапазонах терагерцевых частот. При этом значительная часть ТГц-исследований была проведена на клеточных структурах (40 %), белковых молекулах (11 %), ДНК (9 %) и органеллах (9 %) [132]. Намечается тенденция к проведению исследований *in vivo* на людях, крысах и мышах, но работы по клиническому применению ТГц-излучения на людях при ОНМК в открытых источниках отсутствуют (Рисунок 3).

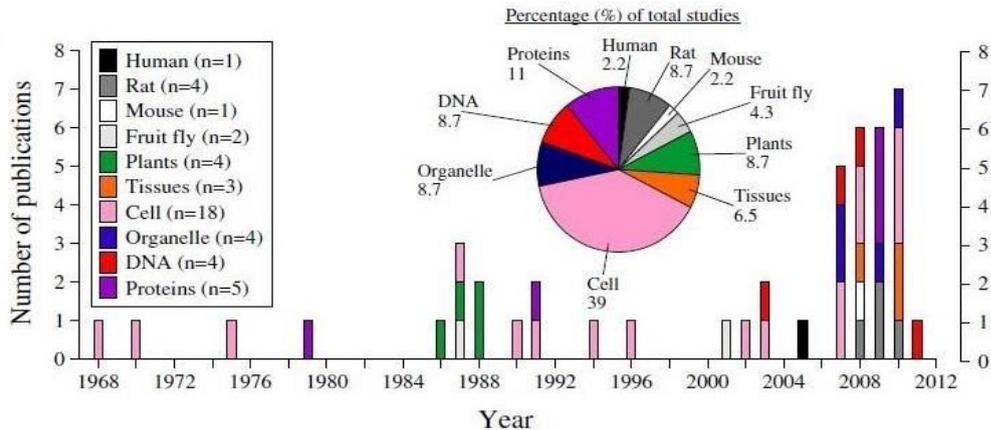


Рисунок 3 – ТГц биологические исследования: анализ и тенденции (1968–2012 гг.). Тип биологической модели (распределение публикаций по годам для каждой биологической модели): Human – человек, Rat – крыса, Mouse – мышь, Fruit fly – дрозофила фруктовая, Plants – растения, Tissues – ткани, Cell – клетка, Organelle – органеллы, DNA – ДНК, Proteins – белки. Проценты от общего количества публикаций представлены круговыми диаграммами в виде вставок для каждого графика [389]

Исследования, посвященные выяснению роли и важности коллективных взаимодействий в биологических системах, стали предметом научного интереса сравнительно недавно, что представлено на рисунке 4.

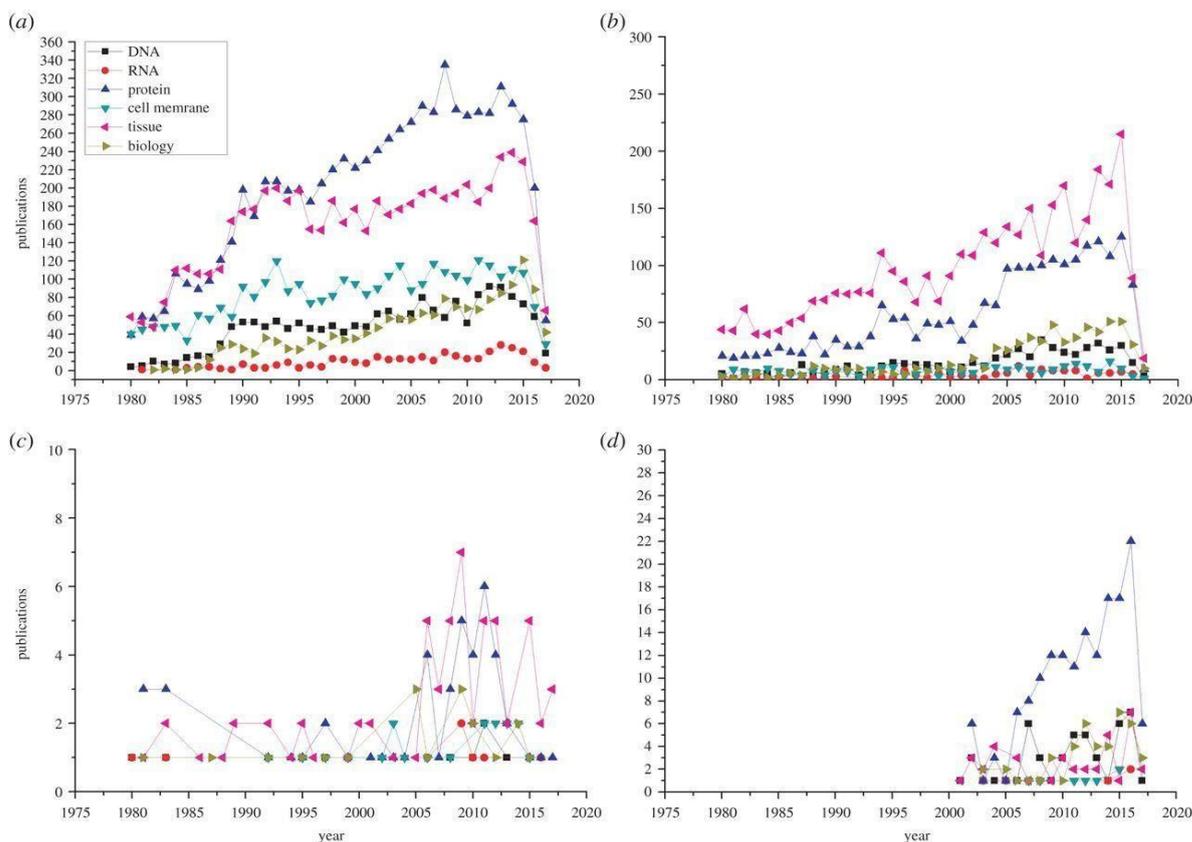


Рисунок 4 – Число публикаций (1980–2017 гг.), изучающих влияние электрического поля (а), радиоволн (b), ММВ (с) и терагерцевого излучения (d) на различные биологические образцы (ДНК, РНК, белки, клеточные мембраны, ткани и др. биология). Данные взяты с портала PubMed [345]

1.1 Основные представления и аспекты современной тактики лечения и реабилитации острого нарушения мозгового кровообращения

ОНМК относится к неотложным состояниям неврологического профиля, которое характеризуется этапностью, преемственностью и последовательностью лечебно-диагностических мероприятий. Модель этапной помощи впервые была разработана в 1972 г. Е.В. Шмидтом и впоследствии внедрена в Москве Н.К. Боголеповым, в Ленинграде – Г.З. Левиным. Значительную роль в формировании реабилитации (в том числе и ранней реабилитации заслуживают принципы, выдвинутые М.М. Кабановым в 70-х годах [56] и адаптированные Т.Д. Демиденко (1979, 1989, 2004) [42] для больных с цереброваскулярной патологией.

В 2001 г. в Санкт-Петербурге по инициативе заслуженного врача РФ Н.И.Случек внедрена круглосуточная консультативная помощь врачам на догоспитальном этапе, что позволило увеличить число больных

госпитализируемых в ближайшие часы от неотложного состояния, уменьшить летальность в стационарах, в том числе и досуточную [25].

Основой лечебно-реабилитационных мероприятий при ОНМК являются приказы МЗ РФ № 1740 от 29.12.2012 и №788н от 31.07.2020н по стандарту и порядку проведения медицинской помощи при инфаркте мозга. [123, 124].

Общие показания к назначению медицинской реабилитации были представлены в докладе Комитета экспертов WHO по предупреждению инвалидности и реабилитации (Женева, 1983) [123].

Хельсингборгская декларация Европейского регионального бюро WHO (2006) о европейских стратегиях в отношении инсульта [81] ставит следующие цели в области ведения острого инсульта:

- показатель выживаемости пациентов с инсультом по истечении первого месяца после инсульта должен быть свыше 85 %;
- через три месяца после наступления инсульта более 70 % выживших пациентов должны быть в состоянии самостоятельно выполнять функции повседневной жизнедеятельности;
- все пациенты с острым инсультом, которым потенциально показано специфическое лечение в острый период, должны переводиться в стационары, где имеются технические возможности и специалисты для проведения такого лечения.

Возможности медицинской реабилитации ориентированы на саногенетические процессы, направленные на увеличение функциональных возможностей организма, улучшение качества жизни (КЖ) больных и социальную адаптацию при использовании естественных и преформированных физических факторов [128].

По данным некоторых исследований фактором, существенно снижающим КЖ пациента после перенесенного им ОНМК, является депрессивное состояние, справиться с которым и повысить показатели возможно только активной внебольничной реабилитацией [229]. В Японии КЖ оценивают по баллам шкалы Бартелл [26]. В Канаде «витальным фактором», определяющим КЖ, считают

уровень восстановления функции руки [272].

Длительность проведения ранней медицинской реабилитации (РМР) в России соответствует, как правило, стационарному этапу лечения и на основании приказа МЗ РФ от 29.12.2012 № 1740н составляет 30 койко-дней. Дальнейшая реабилитация во внебольничных условиях (амбулаторно-поликлинические подразделения, реабилитационные центры, дневные стационары) широкого распространения не получила. При этом обращает внимание, что достоверно не известно, какие именно, в какой последовательности, на какой стадии заболевания, в каком сочетании и количестве, с какой частотой и длительностью многочисленные немедикаментозные методы и медикаментозные средства следует считать наиболее эффективными для реабилитации больных, перенесших инсульт (Скворцова В.И., Чазова Н.Е., Стаховская Л.В., 2002; Тахавиева Ф.В., 2004; Епифанов В.А., 2006) [150; 159; 46].

Следует отметить, что результаты медицинской реабилитации во многом зависят от эффективно проведенного лечения на стационарном этапе и показания для реабилитации после инсульта могут ограничиваться или отсутствовать.

Применение ЛФФ у пациентов с ИИ в остром периоде особенно ограничено у категории тяжёлых больных, находящихся в блоках интенсивной терапии и реанимационных отделениях в связи с отсутствием методик РМР с применением ЛФФ [41].

Эти обстоятельства, а также необходимость разработки научно обоснованных рекомендаций по повышению эффективности лечения и РМР пациентов в остром периоде инсульта послужили стимулом для проведения настоящего исследования [129].

1.2 Применение транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при ишемическом инсульте

В связи с тем, что научно-медицинских публикаций по терапевтическому применению непосредственно терагерцевого излучения у пациентов с инсультом не было, нами был проведен анализ информации по использованию близкого к терагерцевому инфракрасного спектра электромагнитного излучения – лазерного излучения.

Термин **лазер** является транслитерацией английской аббревиатуры LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (усиление света посредством стимулированной эмиссии излучения) и принадлежит одному из создателей лазера американскому физика Гордону Гульду (1959) [387]. Свет в лечебных целях использовался с древнейших времен. Индийские медицинские трактаты, датируемые 1500 г. до новой эры, содержат рекомендации такого лечения [333]. Однако первым врачом, применившим искусственный концентрированный синий свет для лечения туберкулёзной склеродермии, считается датский учёный Нильс Финсен. В 1893 и 1896 гг. он опубликовал две монографии, посвященные этой теме. Работы Н. Финсена в этой области были удостоены Нобелевской премии за 1903 год [376; 248; 247]. Использование зелёного света отмечено при инсульте у пациентов с угнетённым сознанием [108]. Инфракрасные лучи были открыты выдающимся английским астрономом Вильямом Гершелем 11 февраля 1800 года [348]. Инфракрасным принято называть электромагнитное излучение с длиной волны от 0,7 до 300 мкм. В связи с этим для его однозначной характеристики необходимо указывать определённую частоту или длину волны от 300 ГГц до 30 ТГц [196].

Становление применения инфракрасного лазерного излучения как ЛФФ при ОНМК для транскраниального воздействия сопровождалась разработкой аппаратуры, совершенствованием методик для экспериментальных исследований и клинического применения. Практическая разработка лазеров началась именно с попытки создания инфракрасного лазера (1957), однако серьезные технические трудности, с которыми столкнулись ученые, вынудили их заняться разработкой

лазера в диапазоне видимых лучей. Первый лазер был создан в 1960 г. Он излучал видимый красный свет длиной волны 694 нм [377]. Позже в том же году был создан и первый инфракрасный лазер, однако долгое время технический прогресс лазерной техники в этом диапазоне сдерживался существенными технологическими трудностями. Разработка нормативов безопасного применения, регламентирование соответствующей юридической и правовой основы в медицине продолжается уже несколько десятилетий. Общие условия обеспечения лазерной безопасности основаны на многолетних фундаментальных исследованиях [363; 364; 270], на них же базируются и все ныне действующие нормативы, требования которых необходимо соблюдать.

Другой документ, регламентирующий производство и продажу лазерной терапевтической аппаратуры, – регистрационное удостоверение – выдается Росздравнадзором РФ в соответствии с Приказом МЗ РФ от 14.10.2013 № 737н. (Нормативный акт действовал с 20.08.2016 по 05.08.2019).

В России под лазерной терапией подразумевают использование низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) мощностью 1-100 мВт, как составную часть физиотерапии. При инсультах этот ЛФФ применяется в комбинации с магнитным полем [107; 131]. С 01.01.2015 ГОСТ Р–50723–94 «Лазерная безопасность» был заменен на ГОСТ 31581–2012, и действует одновременно с новыми международными стандартами ГОСТ Р МЭК 60601–2–22–2008 и ГОСТ ИЕС 60825–1–2013. Последние стандарты регламентируют параметры (длина волны, мощность излучения, допустимая экспозиция), а также методы их контроля.

Исследования по применению инфракрасного лазера при ОНМК носили транскраниальную направленность воздействия, основной целью которых являлась отработка экспериментальных и клинических подходов с позиций доказательной медицины. Первая публикация, описывающая результаты использования инфракрасного лазера при инсульте, датируется 1995 г. Строго говоря, авторы лечили не сам инсульт, а его последствия в виде гемиплегий, методом инфракрасной лазерной акупунктуры. С этой целью применялся GaAs

диодный инфракрасный лазер с длиной волны 780 нм и мощностью 20 мВт [318].

В первой работе по транскраниальной инфракрасной лазерной терапии инсульта, выполненной в 2004 году группой ученых Калифорнийского университета (Сан-Диего, США), анализировалось влияние облучения в ИК-диапазоне головы кроликов с экспериментальным инсультом [295]. Двумя годами позже, в 2006 году, были опубликованы две работы по лечебному применению инфракрасного лазерного излучения у крыс с экспериментальным инсультом [323; 369]. Следующий, 2007 год, ознаменовался ещё двумя публикациями. Первая из них была посвящена результатам отработки оптимальной методики ТИКЛТ при экспериментальном инсульте у крыс [298]. Вторая статья содержала результаты первого клинического испытания ТИКЛТ “NEST-1” [292]. В 2008 г. вышла статья с результатами экспериментального исследования совместного применения ТИКЛТ и тромболитической терапии при остром инсульте [294]. 2009 г. ознаменовался обнародованием результатов второго клинического испытания ТИКЛТ при инсульте “NEST-2” [411]. В январе 2010 г. увидела свет важная экспериментальная работа, освещающая механизм действия ТИКЛТ при инсульте [296], а месяцем позже результаты этого эксперимента были доложены на международной конференции по инсульту в Сан-Антонио (штат Техас, США, 23–26 февраля 2010 г.) [297]. В том же году на сайте международного регистра ClinicalTrials.gov были выложены протоколы двух клинических испытаний: “NEST-3” (май 2010) [240] и “StELLAR” (сентябрь 2010) [352]. Протокол проводимого в Испании клинического испытания “RENELA” [314], критерием включения в который являлись больные от 70-го до 120-го дня от момента инсульта, был опубликован в марте 2011 г. на том же сайте ClinicalTrials.gov. Это исследование представляло интерес по данной теме тем, что в испытании применялся аппарат инфракрасной лазерной терапии иной фирмы, чем аппараты, использованные во всех других публикациях по теме, включая все три клинических испытания “NEST”.

Первая публикация по транскраниальному применению инфракрасного лазера при ОНМК датируется 2004 годом. По состоянию на март 2011 года всего насчитывалось 8 публикаций по данной теме. При внимательном анализе открытых источников литературы становится ясно, что данной проблемой занималось немного исследователей. Практически решенная задача по изучению механизма действия в эксперименте при ИИ требовала клинического осмысления, т. е. разработки терапевтической модели применения. Дальнейшая аргументация, гипотезы и цели применения инфракрасного лазера транскраниально при ИИ были недостаточными, хотя, судя по наблюдениям, в отдельных случаях для этой методики показания были.

1.3 Методики транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при ишемическом инсульте и особенности зон воздействия

Диаметр ГА и окружающего её участка близкого к ней по своим свойствам в норме составляет около 1 мм. При заболеваниях, патологических состояниях и эмоциональном подъеме эти размеры могут увеличиваться от 2 мм до 5 см, образуя зоны Захарьина-Геда [1]. Особенности ГА и их анатомо-топографическое расположение подробно изложено во многих руководствах, монографиях и научных работах [62; 61; 85; 155], и воздействие при патологии на эпицентры ГА с учетом показаний, является одним из принципов любой методики в рефлексотерапии или пунктурной физиотерапии.

В представленных исследователями работах при использовании транскраниальной инфракрасной лазерной терапии (ТИКЛТ) при ОНМК, как ЛФФ, в ходе лечения и реабилитации пациентов основной анатомической зоной для воздействия является область головы. Для этого может применяться кожная поверхность головы в проекции ишемического очага на стороне поражения [323]. При наличии нескольких очагов поражения предлагается использовать аналогичное количество зон. В связи с этим некоторыми исследователями предлагается в области зоны или зон воздействия выстригать волосы для проведения процедур [298]. Используемые исследователями зоны для воздействия

большие по диаметру и не являются точками акупунктуры. При данных методологических подходах затруднительным моментом является не всегда верифицированный патологический очаг на магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Заслуживает внимания методика воздействия ТИКЛТ на контралатеральную по отношению к инсульту сторону, а также подход, когда на выбритую голову надевалась специальная шапочка с 20 отверстиями, через каждое из которых проводилось облучение продолжительностью 2 минуты вне зависимости от локализации инсульта, общая нагрузка инфракрасного излучения на голову составляла примерно 1 Дж/см² [281; 205; 298; 292; 411]. Таким образом, применение ТИКЛТ на область кожной поверхности головы при ИИ имеет свои особенности: при наличии волосяного покрова основная часть излучения не проникает и отражается.

Учитывая особенности физических свойств данного ЛФФ, необходимо отметить, что, по нашему мнению, транскраниальному воздействию с использованием ТИКЛТ должно предшествовать аргументированное обоснование методик.

1.4 Вопросы безопасности транскраниальной инфракрасной лазерной терапии

ТИКЛТ считается довольно безопасным методом лечения. В таблице ниже представлены энергетические характеристики ТИКЛТ по данным различных источников в хронологическом порядке [295; 369; 298; 292; 294; 411; 296].

Таблица 1 – Энергетические характеристики транскраниальной инфракрасной лазерной терапии по данным различных источников

Энергетические показатели излучения	Удельная мощность излучения, мВт/см²	Плотность потока излучения, Дж/см²
Источник		
Lapchak P.A. et al. (Stroke, 2004) [295]	7,5 и 25	–
Oron A. et al. (Stroke, 2006) [323]	7,5	0,9

Энергетические показатели излучения	Удельная мощность излучения, мВт/см ²	Плотность потока излучения, Дж/см ²
Источник		
Taboada L. De et al. (Lasers Surg Med, 2006) [369]	7,5	0,9
Lapchak P.A. et al. (Neuroscience, 2007) [298]	7,5	–
Lampl Y. et al. (Stroke, 2007) [292]	–	1,0
Lapchak P.A. et al. (Stroke, 2008) [294]	10	–
Zivin J.A. et al. (Stroke, 2009) [411]	10	–
Lapchak P.A., Taboada L. De (Brain Res, 2010) [296]	7,5 / 37,5 / 262,5	0,9 / 4,5 / 31,5

Ни в одной из работ, анализируемых в данной таблице, не отмечается каких-либо осложнений по сравнению с контролем. Несколько экспериментальных исследований *in vivo* дают ориентировку в отношении пороговых энергетических показателей, при превышении которых развиваются первые признаки повреждения тканей.

Так группа исследователей из США [320] использовала лазер в ближнем инфракрасном диапазоне для экспериментального воспроизведения разных видов инсульта в коре головного мозга крыс. Пороговая энергии импульса, вызывающего повреждение, составляла 0,03 мДж, а пороговая плотность потока энергии – 1 Дж/см². Интересна предложенная авторами классификация повреждений в зависимости от плотности потока энергии. Минимальная плотность вызывает повреждение эндотелия сосудов мозга, следствием которого является образование тромба. Несколько большая плотность ведёт к развитию экстравазатов. И, наконец, ещё большая плотность дает разрывы сосудов [320].

В том же 2006 году коллектив исследователей фирмы-производителя инфракрасного лазера Photothera Inc. [281] представил результаты систематической работы по определению безопасных параметров использования лазерного излучения головного мозга. Тестировался диодный лазер с длиной волны 808 нм. Применялось облучение головного мозга крыс с удельной мощностью излучения 7,5, 75 и 750 мВт/см² в трёх режимах: постоянного,

импульсного и серийного излучения (только 7,5 мВт/см²). Оценивались неврологический статус и гистологическая картина головного мозга в оптическом и электронно-оптическом диапазоне через 30 и 70 дней от момента облучения. Результат: какие-либо патологические изменения удаётся заметить только при удельной мощности излучения в 750 мВт/см², что в 100 раз превышает рекомендованную мощность в 7,5 мВт/см². Выявленные при этом изменения приписываются тепловому воздействию лазера [281].

1.5 Анализ публикаций по транскраниальной инфракрасной лазерной терапии

В данный раздел включён разбор положений 8 основных публикаций по транскраниальной инфракрасной лазерной терапии инсульта (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные публикации по ТИКЛТ инсульта

Публикация	Авторы	Издание	Год
1	2	3	4
1. Transcranial infrared laser therapy improves clinical rating scores after embolic strokes in rabbits	Paul A. Lapchak, Jiandong Wei, Justin A. Zivin	Stroke	2004
2. Low-Level Laser Therapy Applied Transracially to Rats after Induction of Stroke Significantly Reduces Long- Term Neurological Deficits	Amir Oron, Uri Oron, Jieli Chen, Anda Eilam, Chunling Zhang, Menachem Sadeh, Yair Lampl, Jackson Streeter, Luis DeTaboada, Michael Chopp	Stroke	2006
3. Transcranial Application of Low- Energy Laser Irradiation Improves Neurological Deficits in Rats Following Acute Stroke	Luis DeTaboada, Sanja Ilic, Sandra Leichliter-Martha, Uri Oron, Amir Oron, Jackson Streeter	Lasers in Surgery and Medicine	2006
4. Transcranial near-infrared light therapy improves motor function following embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study using continuous and pulse frequency delivery modes	Paul A. Lapchak, Karmen F. Salgado, Chi Hong Chao, Justin A. Zivin	Neuroscience	2007
5. Infrared Laser Therapy for Ischemic Stroke: A New Treatment Strategy. Results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial–1 2007 [292] (NEST–1)	Yair Lampl, Justin A. Zivin, Marc Fisher, Robert Lew, Lennart Welin, Bjorn Dahlof, Peter Borenstein, Bjorn Andersson, Julio Perez, CesarCaparo, Sanja Ilic, Uri Oron	Stroke	2007

Публикация	Авторы	Издание	Год
1	2	3	4
6. Safety Profile of Transcranial Near-Infrared Laser Therapy Administered in Combination with Thrombolytic Therapy to Embolized Rabbits	Paul A. Lapchak, Moon-Ku Han, Karmen F. Salgado, Jackson Streeter, Justin A. Zivin	Stroke	2008
7. Effectiveness and Safety of Transcranial Laser Therapy for Acute Ischemic Stroke	Justin A. Zivin, Gregory W. Albers, Natan Bornstein, Thomas Chippendale, Bjorn Dahlof, Thomas Devlin, Marc Fisher, Werner Hacke, William Holt, Sanja Ilic, Scott Kasner, Robert Lew, Marshall Nash, Julio Perez, Marilyn Rymer, Peter Schellinger, Dietmar Schneider, Stefan Schwab, Roland Veltkamp, Michael Walker, Jackson Streeter and for the NEST-2 Investigators	Stroke	2009
8. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5'-triphosphate (ATP) content following embolic strokes in rabbits	Paul A. Lapchak, Luis De Taboada	Brain Research	2010

Рассмотрим кратко основные результаты этих исследований.

P.A. Lapchak and et al. (2004) [295]. Исследовательская группа Калифорнийского университета (Сан-Диего, штат Калифорния, США) изучала влияние транскраниального действия инфракрасного лазера на течение экспериментального инсульта у кроликов. Инсульт вызывался методом эмболизации малыми сгустками. Степень неврологических нарушений в виде расстройств равновесия, недержания головы, кружения, судорог, параличей конечностей зависела от дозы введенных обмолгов. С лечебной целью применялся лазер ACCULASER фирмы «PhotoThera, Inc» с длиной волны 808 нм. Удельная мощность излучения составляла 7,5 и 25 мВт/см², экспозиция от 2 до 10 мин. Облучению подвергалась голова в целом при прямом контакте с кожей черепа. ИК излучение проникало на глубину 2,5–3 см. При этом температура кожи на месте облучения повышалась на 3 °С, а температура вещества мозга непосредственно под излучателем – на 0,8–1,8 °С и приходила к норме через 60 минут после процедуры.

Эффективность лечения оценивалась по увеличению эмболизирующей массы (в мг), вызывающей неврологическую симптоматику у 50 % животных.

Результаты: лазеротерапия достоверно повышала дозу эмболизирующей массы при использовании излучения с удельной мощностью в $7,5 \text{ мВт/см}^2$ в течение 2 минут через 3 часа от момента эмболизации. Для положительного эффекта облучения, проводимого через 6 часов после эмболизации, было необходимо как увеличение удельной мощности (до 25 мВт/см^2), так и экспозиции (до 10 минут). За пределами этого, 6-часового рубежа, лазеротерапия оказалась неэффективной. Лечебный эффект лазеротерапии сохранялся при наблюдении вплоть до 21 дня от момента эмболизации.

A. Oron and et al. (2006) [323]. Большой коллектив американских и израильских ученых изучал механизм терапевтического действия ТИКЛТ излучения при экспериментальном остром инсульте у крыс. Для воспроизведения картины инсульта использовались две модели: прямая окклюзия средней мозговой артерии после краниотомии и обструкция артерии с помощью вводимого в неё специального волокна. Неврологический статус животных оценивался сразу после возникновения инсульта, через 4 и 24 часа, а также через 1, 2, 3 и 4 недели. Кроме того, гистологически определялся размер инсульта, а иммуногистохимически – проявление неонейрогенеза в субвентрикулярной зоне ипсилатерально по отношению к инсульту. С лечебной целью применялся GaAs диодный лазер с длиной волны 808 нм, плотностью потока энергии $0,9 \text{ Дж/см}^2$, удельной мощностью излучения $7,5 \text{ мВт/см}^2$, временем экспозиции 2 минуты и двумя режимами облучения: постоянным и импульсным (частота 70 Гц). Лазерное излучение воздействовало на контралатеральную по отношению к инсульту сторону. Одна часть животных экспериментальной группы облучалась через 4 часа после наступления инсульта, другая часть – через 24 часа.

Результаты: существенное улучшение неврологического статуса, начиная со второй недели после инсульта, отмечено у крыс, получивших лазеротерапию в постоянном режиме через 24 часа от момента развития обструкции мозгового кровообращения. В этой же группе животных достоверно усилился процесс

неонейрогенеза в перивентрикулярной зоне. На размер очага повреждения фототерапия не повлияла.

L. De Taboada and et al. (2006) [369]. Международная группа ученых изучали влияние ТИКЛТ на течение экспериментального инсульта у крыс. Инсульт моделировался введением в среднюю мозговую артерию волокна, вызывающего постоянную обструкцию просвета артерии. Лазер фирмы Photothera имел следующие параметры: длина волны 808 нм, удельная мощность излучения 7,5 мВт/см², плотность потока энергии 0,9 Дж/см², продолжительность процедуры 2 мин. Животные экспериментальной группы разделялись на три подгруппы в зависимости от того, какая сторона мозга подвергалась облучению: ипсилатеральная по отношению к инсульту, контралатеральная или обе стороны. Отправная степень неврологического дефицита оценивалась через 24 часа после обструкции и не отличалась от контроля. После этого животным экспериментальной группы проводилась лазеротерапия, эффект которой оценивался на 14, 21 и 28 дни от момента обструкции.

Результат: во всех экспериментальных подгруппах отмечалась примерно одинаковая достоверная положительная динамика неврологического статуса.

P.A. Lapchak and et al. (2007) [298]. Группа американских исследователей предприняла эксперимент на крысах с целью определения оптимального режима ТИКЛТ острого инсульта. Применялся лазер ACCULASER с длиной волны 808 нм. Источник излучения прикладывался непосредственно к коже головы. Облучению подвергался весь мозг. Инсульт моделировался методом малых сгустков. Для оценки эффективности лечения использовалась масса сгустков (в мг), вызывающая неврологическую симптоматику у 50 % животных, оценивавшуюся через 48 часов от момента эмболизации. Экспериментальная группа подразделялась на три подгруппы в зависимости от режима лазерной терапии (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика энергетических и временных параметров различных режимов инфракрасного лазерного облучения

Энергетические и временные параметры	Режимы облучения		
	постоянное	импульсное № 1	импульсное № 2
Начало лазеротерапии от момента эмболизации	6 часов; 12 часов	6 часов; 12 часов	6 часов; 12 часов
Мощность потока	7.5 мВт/см ²	7.5 мВт/см ²	7.5 мВт/см ²
Частота импульсов	–	1000 Гц	100 Гц
Длительность одного импульса	–	0,3 мс	2 мс
Общая продолжительность сеанса	2 мин	2 мин	2 мин
Рабочий цикл	100 %	30 %	20 %

Результаты: достоверная эффективность отмечается только в случае применения одного из импульсных режимов через 6 часов от момента эмболизации.

Y. Lampl and et al. (2007) [292]. Это первое клиническое испытания эффективности инфракрасной лазерной терапии при остром инсульте. Официальное название “NeuroThera Effectiveness and Safety Trial–1” (“NEST–1”). Исследование не было зарегистрировано ни в одном из известных международных регистров клинических испытаний, поэтому основным источником информации о нем является публикация испытателей в журнале *Stroke*. Это проспективное, интервенционное, контролируемое, дважды ослеплённое, многоцентровое международное испытание. Однако в связи с наличием у части испытателей т.н. конфликта интересов, это исследование не отвечает современным требованиям, предъявляемым к клиническим испытаниям декларацией CONSORT 2010, и потому относится к субстандартным. В испытании участвовало 120 больных ишемическим инсультом, из них 79 в экспериментальной группе. Пациенты, получившие лечение тканевым активатором плазминогена, в испытании не участвовали. Время начала лечения от возникновения инсульта составляло от 2 до 24 часов, в среднем 16 часов. Лечение проводилось лазером с длиной волны 808 нм компании “PhotoThera, Inc.”, США. На выбритую голову надевалась специальная шапочка с 20 отверстиями, через

каждое из которых проводилось облучение продолжительностью 2 минуты вне зависимости от локализации инсульта, общая нагрузка инфракрасного излучения на голову составляла примерно 1 Дж/см². Эффективность лечения оценивалась с помощью батареи тестов через 90 дней.

Результаты: в экспериментальной группе улучшение к 90-му дню наступило у 70 % пациентов против 51 % в контроле ($p=0,035$). Летальность и серьезные осложнения в экспериментальной и контрольной группах существенно не отличались.

P.A. Lapchak and et al. (2008) [294]. Коллектив исследователей из США провел эксперимент на кроликах, чтобы выяснить не вызовет ли назначение ТИКЛТ больным с инсультом в остром периоде на фоне их лечения активатором тканевого плазминогена усиления кровотечений. Для моделирования инсульта использовался метод эмболии большими сгустками. Экспериментальная группа разделялась на три подгруппы в зависимости от вида лечения: только лазер, только тромболитик, оба вида. В каждой группе находилось от 20 до 23 животных. Лазерное излучение имело длину волны 808 нм, удельная мощность излучения 10 мВт/см², продолжительность сеанса 2 минуты. Облучение проводилось через 90 мин от момента эмболизации и во всех случаях после введения фибринолитика. Активатор тканевого плазминогена вводился через 1 час после эмболизации в дозе 3 мг/кг, определенной в предшествующих экспериментах, чтобы примерно соответствовать дозе, применяемой для лечения людей. Результат: тромболитик усиливал геморрагические проявления на 160 %, лазерная терапия не усиливала кровоточивость ни сама по себе, ни в сочетании с тромболитиком.

J.A. Zivin and et al. (2009) [411]. Ещё более масштабным стало продолжение вышеупомянутого клинического испытания “NEST-1”, – испытание “NEST-2”. В нём участвовало 660 больных из 57 медицинских центров четырёх стран. В отличие от предыдущего это испытание прошло регистрацию на сайте международного регистра клинических испытаний ClinicalTrials.gov 05.01.2007 г.

Это также было проспективное, интервенционное, контролируемое, дважды

ослепленное клиническое испытание. Как и в “NEST-1”, почти половина из большого коллектива исследователей (10 из 21) заявили о конфликте интересов. Как и в первом исследовании, в “NEST-2” не участвовали пациенты с геморрагическим инсультом и получившие лечение тканевым активатором плазминогена. Экспериментальная группа состояла из 331 испытуемого. Лечение проводилось усовершенствованным лазером “Neuro Thera Laser System” с длиной волны 808 нм компании “PhotoThera, Inc.”, США. Время начала лечения от возникновения инсульта составляло от 2,5 до 24 часов, в среднем 15 часов. В остальном методика проведения данного испытания не отличалась от “NEST-1”.

Результаты: в экспериментальной группе улучшение к 90 дню наступило у 36,3 % пациентов против 30,9 % в контроле ($p=0,094$). Таким образом, это второе испытание также отметило преимущество транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при остром инсульте, которое, однако, не достигло необходимой степени статистической достоверности. Как и в “NEST-1”, летальность и серьезные осложнения в экспериментальной и контрольной группах существенно не отличались.

Авторы объясняют определенно разочарывающий результат испытания несовершенством отбора пациентов, ссылаясь на аналогичную ситуацию в истории клинических испытаний применения тромболитиков для лечения острого инсульта, и надеются, что последующие испытания внесут ясность в этот вопрос, тем более что в отличие от тромболизиса ТИКЛТ является существенно более безопасным методом лечения.

Р.А. Lapchak, L. DeTaboada (2010) [296]. Пол Лапчак (отдел неврологии Калифорнийского университета, Ла Джойа, штат Калифорния, США) и Люис де Табоада (лаборатория Фото Тера, Карлсбад, штат Калифорния, США) на модели ишемического инсульта на кроликах методом малых обмолгов показали, что уже через 5 минут после эмболизации концентрация аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в коре головного мозга снижается на 41 % по сравнению с контрольной группой. Транскраниальное облучение ишемизированной области инфракрасным лазером на волне 0,8 мкм в течение 2 минут, осуществленное через 5 минут от

момента эмболизации, устраняет этот эффект, причем концентрация АТФ у кроликов, облучённых в энергетически максимальном режиме, даже превышает концентрацию АТФ у не эмболизированных животных.

Многолетний опыт неудачного применения ТИКЛТ при ИИ (отсутствие лечебного эффекта; частичное раскрытие особенности механизма действия в экспериментальных исследованиях, в том числе и на клеточных культурах, результаты которых нельзя переносить на клинические исследования; отсутствие научного обоснования выбора зоны для воздействия), тем не менее, заслуживает особого внимания при формировании методологических и прикладных аспектов экспериментального и клинического применения терагерцевого излучения и изучения его терапевтических эффектов, механизма лечебного действия, выбора зоны/зон воздействия и вопросов безопасности ТГц диапазона при данной патологии.

1.6 Клинические испытания по транскраниальной лазерной терапии

Всего с 2003 по 2011 год по теме ТИКЛТ инсульта было инициировано всего 5 клинических испытаний, три из которых являлись последовательными этапами одного исследования. В ходе этих исследований был выполнен ряд экспериментов *in vitro* и *in vivo* и завершено два клинических испытания “NEST-1” и “NEST-2” [367]. Приводим данные о клинических испытаниях международного регистра ClinicalTrials.gov и выложенных в свободном доступе на сайте.

Клиническое испытание “NEST-3”. Протокол выложен в мае 2010 года [240]. Официальное название: «Испытание эффективности и безопасность транскраниальной лазерной терапии в течение 24 часов с начала инсульта». По своему дизайну и деталям интервенции “NEST-3” идентично “NEST-2”, однако больше по масштабу, количество испытуемых насчитывало 1000. Начало испытания сентябрь 2010 г., завершение – март 2013 г.

Клиническое испытание “StELLAR”, протокол которого выложен в

сентябре 2010 года [352], проводилось под эгидой Калифорнийского университета (Сан-Диего, штат Калифорния) и Национального института неврологических расстройств и инсульта (г. Батесда, штата Мэриленд, США). Цель исследования: подтвердить безопасность совместного применения активатора тканевого плазминогена и ТИКЛТ, для которого применялся уже упоминавшийся выше аппарат “NeuroThera Laser System”. Всего в испытании приняли участие 200 больных.

Клиническое испытание “RENELA”, протокол выложен 3 марта 2011 года [314]. Название испытания: «Транскраниальная лазерная терапия в реабилитации пациентов с гемиплегией после острого инсульта». Критерием включения являлись пациенты с 70 до 120 дня от момента инсульта. В нём применялся аппарат инфракрасной терапии иной фирмы, чем аппараты, использованные во всех других публикациях по теме, включая все три клинических испытания “NEST”, а именно: аппарат “COMBY 3 Terza Serie C-LASER” итальянской фирмы ASA с InGa(Al)As диодным лазером, излучающим на длине волны 809 нм и с мощностью 500 мВт. В исследовании приняли участие

100 больных с верхним гемипарезом в результате ишемического инсульта. Методика: транскраниальное облучение обеих гемисфер головного мозга в течение 15 сеансов. Оценка эффективности по прогрессу оценок по шкалам Фугл-Мейер и Бартел.

1.7 Механизм действия инфракрасного лазерного излучения при транскраниальном воздействии

Работ, непосредственно исследовавших механизм действия инфракрасного лазерного излучения с 1994 по 2014 год, в открытом доступе нами найдено всего пять. Резюмируем их.

1. Группа ученых университета Сан-Пауло (Бразилия) изучала влияние лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне на морфологию клеточных структур [223]. С этой целью лазерному облучению подвергалась клеточная культура СНО К-1. Параметры излучения: мощность излучения 10

мВт, плотность потока энергии 2 Дж/см². В результате: увеличилось количество клеточных делений, повысилась устойчивость клеток к дефициту питательных веществ, уменьшилось число апоптозов. Следует отметить в данном исследовании несоответствие методики экспериментального исследования методике по клиническому применению вследствие разницы в проникающей способности лазерного излучения и области воздействия.

2. Большой коллектив американских и израильских ученых исследовал механизм терапевтического действия ТИКЛТ при экспериментальном остром инсульте у крыс [323]. Для воспроизведения картины инсульта использовались две модели: прямая окклюзия средней мозговой артерии после краниотомии и обструкция артерии с помощью вводимого в неё волокна. Неврологический статус животных оценивался сразу после возникновения инсульта, через 4 и 24 часа, а также через 1, 2, 3 и 4 недели. Кроме того, гистологически определялся размер инсульта, а иммуногистохимически – проявление неонейрогенеза в перивентрикулярной зоне ипсилатерально по отношению к инсульту. Лазерное излучение воздействовало на контралатеральную по отношению к инсульту сторону. Одна часть животных экспериментальной группы облучалась через 4 часа после наступления инсульта, другая часть – через 24 часа. В результате, у крыс, получивших лазеротерапию в постоянном режиме через 24 часа от момента развития обструкции мозгового кровообращения, было отмечено существенное улучшение неврологического статуса начиная со второй недели после инсульта. В этой же группе животных достоверно усилился процесс неонейрогенеза в перивентрикулярной зоне. На размер очага повреждения фототерапия не повлияла.

3. В сообщении Пола Лапчака (США) на международной конференции по инсульту в Сан-Антонио (штат Техас, США, 23–26 февраля 2010 г.) анализировался биологический эффект ТИКЛТ при инсульте в виде повышения уровня АТФ в тканях ишемизированного головного мозга кроликов после воздействия лазером [297]. Приводятся аргументы в пользу того, что данный эффект является специфическим для лазерного излучения в ближнем

инфракрасном диапазоне с длиной волны 800-830 нм. Эффект не является тепловым, а связан с активацией цитохром С-оксидазы (энзима, находящегося внутри митохондрий) конкретно, с активацией металл-простетической группы CuA, содержащей атом меди, который поглощает квант инфракрасного излучения.

4. Вышеизложенная гипотеза нашла неожиданную поддержку в ранее проведенных опытах по воздействию инфракрасного лазерного излучения на нанобактерии. Эффект тоже имеет квантовую природу и также связывается с цитохром С-оксидазой. В статье, написанной большим международным коллективом и посвященной влиянию лазерного излучения на жизнедеятельность живых нанообъектов (нанобактерий), показано, что красный (670 нм) и инфракрасный (728 нм) свет стимулируют рост нанобактерий, тем самым снижая или предотвращая продукцию ими защитной слизи, которая является субстратом для возникновения и прогрессирования атеросклеротических бляшек сосудов и почечных конкрементов [365].

5. Сводку данных о возможных механизмах действия ТИКЛТ, содержащую вышеприведенную информацию, а также косвенный фактический материал, привлеченный из смежных исследований, можно найти в обзоре “The Evolution of Transcranial Laser Therapy for Acute Ischemic Stroke, Including a Pooled Analysis of NEST-1 and NEST-2” [82]. Авторы приводят важные аргументы, объясняющие механизм действия лазера: во-первых, очевидно, что эффект явно нетепловой (не фототермальный) и, во-вторых, также очевидно, что эффект не является гемодинамическим и не связан с реканализацией артерии, т. к. эффективное окно простирается до 24 часов от момента инсульта. Наиболее вероятными составляющими механизма действия являются: поддержка функций митохондрий за счет активации цитохром С-оксидазы, поддержка нейрогенеза за счет стимуляции миграции в зону инфаркта мозга клеток-предшественников нейронов, ослабление апоптоза, локальное повышение уровня антиоксидантов, усиление ангиогенеза, активация экспрессии белков теплового шока, угнетение активности синтеза монооксида азота.

1.8 Современные данные результатов клинических исследований по использованию транскраниальной лазерной терапии при ишемическом инсульте

Заключения о завершении клинических испытаний “NEST-1” и “NEST-2”, опубликованных в журнале Stroke за 2007 [292] и за 2009 гг. [411] соответственно, приводим далее. «Для решения вопроса о целесообразности более широкого клинического применения метода следует терпеливо ждать завершения текущих клинических испытаний “NEST-3”, “StELLAR” и “REHELA”, результаты которых будут опубликованы не ранее 2013–2014 гг. До тех пор использование метода в повседневной работе практических стационаров следует считать недостаточно обоснованным» [127; 194].

Клинические испытания “NEST-3”, “StELLAR”, и “REHELA” должны были продолжаться до 2017 года. В 2017 г. мы ознакомились с результатами этих трёх вышеупомянутых клинических испытаний. Два из них: “NEST-3” (NCT01120301) и “StELLAR” (NCT01220739), были преждевременно прекращены [239, 351, 267] в связи с явным отсутствием какого-либо лечебного эффекта.

Клиническое испытание “REHELA” (NCT01308216) прервано до его окончания [380] с аналогичным заключением, что отражено на сайте международного регистра клинических испытаний **ClinicalTrials.gov**. [339].

Опыт применения ТИКЛТ при ИИ оказался не вполне удачным и в дальнейшем привел к использованию при ИИ сочетания лазерного излучения и магнитного поля в виде магнитно-лазерной терапии, как одного из направлений при лечении и реабилитации последствий ОНМК. В свою очередь механизмы воздействия данного ЛФФ слабо изучены теоретически [371].

Информация о явном отсутствии лечебного эффекта при проведении клинических испытаний ТИКЛТ требует детального уточнения рекомендаций по отбору пациентов, оценке динамики клинической симптоматики в ходе лечения, а также научного обоснования выбора анатомической зоны для воздействия.

Вышеизложенный анализ использования транскраниальной инфракрасной лазерной терапии для лечения инсульта привел нас к выводу о том, что это, по

меньшей мере, один из подходов, который необходимо разрабатывать при применении терагерцевого излучения в современной тактике лечения и ранней реабилитации у больных с ишемическим инсультом.

1.9 Основные аспекты изучения терагерцевого излучения

Разработки по освоению терагерцевого диапазона велись как советскими, так и российскими исследователями. Приоритет в данном направлении принадлежит отечественному физику П.Н. Лебедеву, который в 1901 году установил, что длины волн с $\lambda=3 \dots 0,1$ мм являются резонансными и соответствуют молекулярным колебаниям материи, что и было описано им в докладе, опубликованном в 1949 году [82].

Огромный вклад в изучение терагерцевого излучения внесла профессор Московского государственного университета Александра Андреевна Глаголева-Аркадьева. Работа А.А. Глаголевой-Аркадьевой “Short electromagnetic waves of wave-length up to 82 microns” была опубликована в журнале “Nature” в 1924 году [261]. Конструкцию генератора для возбуждения терагерцевого излучения созданную отечественным исследователем можно считать приоритетной по разработке аппаратуры в этом направлении.

Идея о возможности специфического воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона длин волн на биологические структуры и организмы впервые была высказана в начале 60-х годов XX века советским учёным Н.Д. Девятковым (членом-корреспондентом АН СССР; научным руководителем НИИ «Исток» г. Фрязино, Московской области; заведующим отделом № 16 «Сверхвысокочастотная электроника» ИРЭ АН СССР) и послужила как ориентир для изучения ТГц диапазона. Лампы обратной волны дали возможность начать работы в нетрадиционных для радиоэлектроники направлениях – в биологии и медицине.

В 1965 году отечественными исследователями, Н.Д. Девятковым и М.Б. Голантом, был проведен эксперимент по установлению резонансного эффекта диапазона частот, близкого к терагерцевому, на живых биологических объектах.

[4]. В тот же период в эксперименте советских ученых, В.П. Казначеева, С.П. Шурина, Л.П. Михайлова, было открыто «явление межклеточных дистантных электромагнитных взаимодействий в системе двух тканевых структур» [13]. В ходе эксперимента установлено, что, при воздействии различных физических факторов внешней среды, функциональное состояние клетки кодируется в электромагнитном излучении (ЭМИ), возникающем в процессе её жизнедеятельности. В условиях отсутствия мощных естественных источников излучения в миллиметровом диапазоне природа могла использовать этот «беспомеховый» диапазон для целей управления основными физиологическими функциями и информационной связи между клетками живых объектов [13].

Предпосылками расчета частотных показателей и их первоисточников, как основного природного колебательного ритма, занимались многие отечественные и зарубежные исследователи. Например, А.М. Чечельницкий сделал вывод, что волновые процессы в солнечной системе образуют единую систему бесконечной вереницы природных колебаний [186].

Другой подход предложил астрофизик В.А. Фролов. Он выдвинул гипотезу о «существовании единого спектра пространственно-временной косморитмобиоритмики», где ведущим звеном подразумевается ядро пульсирующей Вселенной [258].

В свою очередь А.В. Шабельников считал, что за целостность природных объектов ответственны силы гравитации, которые организуют все процессы в единый спектр, включая временные колебания в биологических процессах на клеточном, органном и организменных уровнях [189].

До настоящего времени нет единого мнения об источнике природных ритмов. По мнению Н.Н. Сазеевой таким источником является электромагнитное излучение невозбуждённого атомарного водорода [145]. Известно, что атомарный водород в невозбуждённом состоянии излучает электромагнитные волны с частотой 1420 МГц и длиной волны 21 см. Возникли естественные вопросы. Какое значение для жизни может иметь реакция на электромагнитное излучение, которое в окружающей природе практически отсутствует? И, если существует

такая реакция, то каковы особенности её проявления в живом организме [13]?

Отклик о чувствительности живых систем к слабым электромагнитным полям (ЭМП) также нашел свое подтверждение в исследованиях известного физика с мировым именем – Г. Фрелиха [256]. Было установлено, что отдельные участки клетки и другие органеллы находятся в возбужденном колебательном состоянии в диапазоне частот 1011–1012 Гц, что по современной классификации соответствует крайне высокочастотному (КВЧ) диапазону.

Таким образом, также было доказано, что низкие величины мощности являются резонансными для органелл живых клеток [253; 254]. Эти принципы цитируются и отечественными авторами [11].

Резонанс – от лат. *resono* – звучу в ответ, откликаюсь. Суть явления резонанса – в многократном усилении эффекта от воздействия на объект при совпадении частоты внешнего воздействия с собственной частотой объекта. Выявить и усилить с помощью резонанса можно лишь те свойства объекта, которые в нём уже существуют. И данные воздействия при этом совсем не должны быть интенсивными и энергетически мощными.

Резонансный отклик живых органелл при воздействии на них дискретных частот был получен в рамках эксперимента Н.Д. Девяткова и М.Б. Голанта в 1965 году [4]. Эффект резонанса был получен впервые и стал первым проявлением отклика на воздействие излучения близкого к терагерцевому.

В 1968 году Г. Фрелих одним из первых предсказал ТГц клеточный резонанс [256]. Обширные исследования в этой области проводились и в России [330].

Коррекция функций организма при воздействии электромагнитных излучений строго определенных параметров, с которыми структуры организма входят в резонанс, получила название биорезонансной терапии.

Работ, посвященных экспериментальному поиску биоэффективных частот, попыток объяснения физических механизмов их существования и взаимодействия в живых системах, в открытых источниках немного. В редких случаях исследователи ссылаются на возможный резонанс между колебаниями

параметров внешнего электромагнитного поля и собственными колебаниями [153; 160; 165; 180; 187].

Некоторыми отечественными учеными высказываются противоречивые мнения по данному направлению [195]. В ряде работ лишь косвенно подтверждаются резонансные явления в действии физических факторов на живые системы. При этом в некоторых рассматриваемых работах большее предпочтение отдается биорезонансному подходу, биосинхронизации [166; 167].

Явлением биосинхронизации некоторые исследователи объясняют лечебные эффекты поглощения ЭМИ оптического диапазона. В некоторых работах рассматривается влияние спектра поглощения красного света, зеленого света, ультрафиолетового и лазерного излучения с учётом избирательности ответных реакций [115; 167].

Понятие о собственных частотах явилось ещё одной из теоретических предпосылок для разработки и подтверждения на практике эффекта биорезонанса. В 1929 году электромагнитные волны, излучаемые мозгом человека, были зарегистрированы Г. Бергером [209].

Исследованиями российских ученых было установлено, что все органы животных и человека излучают электромагнитные волны, как и организм в целом [21]. Был поставлен вопрос: а существует ли какая-либо связь между частотами электромагнитного излучения атомарного водорода и материальными объектами, включая биологические?

Для его решения были определены резонансные частоты, состоящие в кратных отношениях с частотой излучения атома водорода путем последовательного деления 1420 МГц на 2^n (n - натуральный ряд чисел от 1 до 110).

Уникальность ЭМИ диапазона 30 ГГц – 10 ТГц заключается в том, что это излучение, задерживаясь в плотных слоях атмосферы, не действует из космоса на биологические объекты, чем обусловлено отсутствие адаптации к нему [144]. В то же время живые организмы сами генерируют микроволны и применяют этот «беспомеховый» диапазон в процессе межклеточных взаимодействий [79].

Отличительной особенностью ЭМИ данного диапазона частот является содержание полос резонансных частот, соответствующих газам метаболитам NO, O₂, H₂O, CO₂, CO, OH, а также частот межуровневых переходов больших органических молекул ДНК и других белковых структур, что гипотетически должно повышать эффективность корректирующего воздействия [347; 336].

Один из лечебных эффектов терагерцевой терапии связан с оксидом азота, который является вторичным мессенджером, вовлеченным во множество пато- и физиологических процессов (вазодилатацию, нейротрансмиссию, гемокоагуляцию, перекисное окисление липидов, а также регуляцию тонуса гладких мышц, репаративную регенерацию и т.д.). Что, в свою очередь, проявляется развитием полифункционального, системного влияния на организм [103; 28; 51].

Отдельные ученые отмечают, что отклик на них может быть различным, как положительным, так и отрицательным. Установлены определенные «частотно-амплитудные окна», и зафиксированные при этом внутри их детектируемая реакция биообъекта, а вне этого коридора их отсутствие. При этом отдается предпочтение, что наиболее информативной является частота воздействия, а амплитуда определяет лишь механизм реализации отклика организма [178]. При этом также отмечается, что «клетки организма постоянно вступают в ритмический энергоинформационный контакт с внешним электромагнитным полем на частотах, совпадающих, с их собственными или кратных им, то для получения максимального терапевтического эффекта необходимым считалось добиваться резонансного воздействия на патологически измененную клетку, орган или систему [188].

Многие исследователи приходят к мнению о том, что основным акцептором терагерцевого излучения в живых системах является вода [389; 329; 325; 326; 327; 328]. Данный феномен вероятно обусловлен наличием у акцептора водородных связей с многочисленными растворенными и гидратированными соединениями. Благодаря этому проявляются сложные динамические реакции межмолекулярных колебаний в сети дипольных молекул воды [291; 349; 400].

Способность к участию частот водородных связей в физиологических процессах рассматривается в приведенных ранее работах [389; 383; 397; 250; 249]. Активное участие в эффектах воздействия терагерцевых волн отводится растворенному в воде кислороду. Различные клеточные органеллы и транспортные белки меняют селективность и специфичность под воздействием терагерцевого излучения. Различные виды частот терагерцевого диапазона влияют на систему клеточного транспорта и запускают каскад реакций в физиологической системе регуляции [177]. Это влияние распространяется на клеточную активность, регуляцию ферментативных и иммунно-генетических систем.

Авторами описываются различия ионизирующих и неионизирующих параметров воздействия на биологические объекты. Границей этого разделения определена мощностью не более 10 мВт/см^2 . При повышении этого параметра происходит нагрев объекта воздействия на $0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ и выше [11]. При мощности менее 10 мВт/см^2 нагрев объекта не превышает $0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ [33]. Специфичность данного воздействия не связана с термическими проявлениями за счёт нагрева [14].

Терагерцевое излучение вызывает нетепловые и микротепловые эффекты низкого уровня, в связи с чем может быть отнесено к энергоинформационному воздействию. Следует отметить, что подобные эффекты теоретически обосновывались в работах Г. Фрёлиха и др. 1971 года [257; 267]. Данный эффект объясняется резонансными механизмами [202; 226,257].

Недостаточная чувствительность лабораторного оборудования при проведении экспериментальных исследований не позволяет дать достоверную оценку влияния терагерцевого диапазона на биологические объекты, при этом некоторые исследования имеют достаточно противоречивый характер [213; 368]. В настоящее время происходит накопление как экспериментальных данных, так и теоретических представлений о влиянии терагерцевого диапазона на биологические объекты [389]. Современные исследования специфического влияния терагерцевого диапазона частот в приоритете имеют систематизацию

результатов и разработку параметров данного физического фактора [202; 339; 204; 132].

1.10 Метрология, терминология, номенклатура и основные понятия терагерцевого диапазона

Характеристики и параметры терагерцевого диапазона имеют важное значение в разработке медицинской аппаратуры и при проведении экспериментальных и клинических исследований. Терагерцевое излучение обладает как свойствами радиоволны, так и света, в зависимости от частоты.

Частотные значения инфракрасного излучения находятся в пределах от 1 до 430 ТГц, соответственно с длиной волны от 0,7 до 300 мкм. Излучение с частотой выше 430 ТГц принадлежит красным лучам видимого спектра, отсюда название «инфракрасные лучи» – лучи, имеющие частоту ниже частоты видимого красного цвета [283].

Излучение с частотой менее 1 ТГц или с длиной волны более 300 мкм относят к микроволнам субмиллиметрового (СубММ) диапазона (с длиной волны, не превышающей 1 мм). Диапазоны ИК и микроволнового излучений частично перекрываются т.н. терагерцевым излучением, к которому относят излучение субмиллиметрового диапазона с длиной волны от 100 до 1000 мкм (0,1–1 мм), соответственно с частотой от 3 до 0,3 ТГц [283]. На Рисунках 5 и 6 представлены характеристики терагерцевого диапазона.

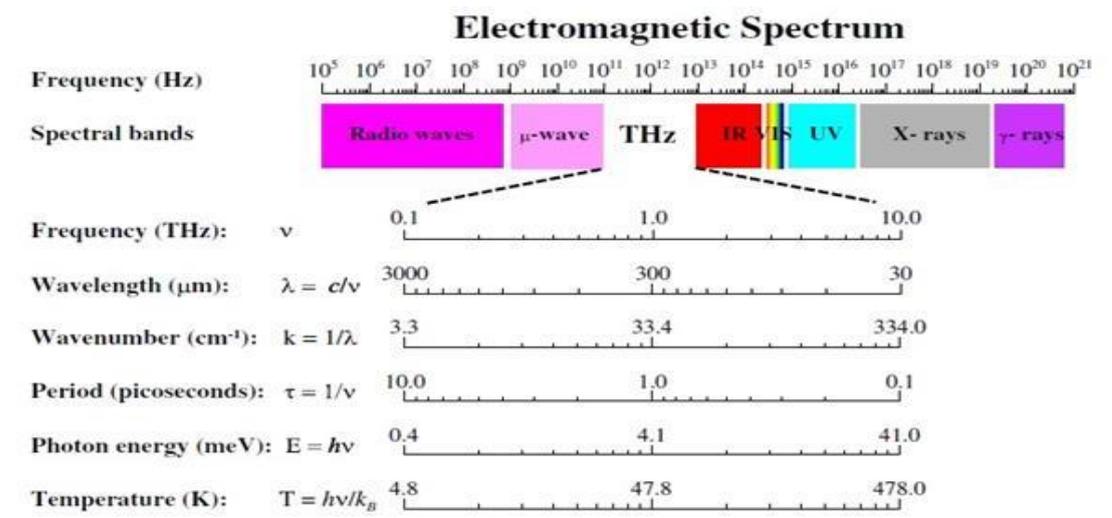


Рисунок 5 – Терагерцевый диапазон электромагнитного спектра/The Terahertz (THz) band of the electromagnetic spectrum [389]

Существует не менее пяти классификаций диапазона ИК излучения. В связи с этим для его однозначной характеристики необходимо указывать определенную частоту или длину волны излучения.

Субмиллиметровым излучением называют электромагнитное излучение с длиной волны от 0,1 до 1,0 мм. Этому диапазону длин волн соответствуют частоты излучения от 3 до 0,3 терагерц (1 терагерц равен 10^{12} Гц). Отсюда и происходит второе название этого вида электромагнитного излучения – терагерцевое [374].

Оба термина – «субмиллиметровый» и «терагерцевый» – чаще используют как синонимы, хотя терагерцевым обозначают иногда более широкий диапазон излучения – от 0,03 до 3 мм. Так в словаре медицинских терминов Национальной медицинской библиотеки США (National Library of Medicine) Medical Subject Headings (MeSH) для термина “Terahertz Radiation” дается частотный интервал от 10 ТГц до 100 ГГц, что соответствует длине волны от 0,03 до 3 мм [374]. В литературе встречается термин субтерагерцевые частоты.

Следует отметить, что терагерцевый и субтерагерцевый диапазон частот (100 ГГц – 10 ТГц) электромагнитного спектра устраняет разрыв между микроволнами и инфракрасными волнами. Место СубММ излучения в общем

спектре ЭМИ представлено на Рисунке 6, где данный вид излучения соседствует с ИК излучением (длины волн менее 0,1 мм) и миллиметровым (ММ) излучением (длины волны от 1 до 10 мм) [374; 381; 382; 283; 311].

Терагерцевые частоты, проникая сквозь диэлектрики (керамика, бумага, бетон, пластик), отражаются от металлов (имеют свободные электроны) и поглощаются молекулами с уровнем вибрации в пределах терагерцевого диапазона, находят применение в спектроскопии, и могут применяться в формировании изображений. Терагерцевая спектроскопия поглощения и отражения рассматривается в основе для построения форм и изображения биологических и других объектов и является перспективным направлением использования в производстве медицинской техники (рентгеновские аппараты, томографы), полупроводников и средств обеспечения безопасности. Во многих клиничко – экспериментальных исследованиях эти термины позиционируются и считаются как равнозначные.

Параметры терагерцевого излучения и рекомендации по проведению экспериментальных и клинических исследований приведены в обзоре Д. Уилминка и Д. Грант (48 страниц, библиография 187 наименований, временной отрезок в 45 лет, 1966–2011 гг.), который был опубликован в «Журнале инфракрасных, миллиметровых и терагерцевых волн» в 2011 году [389]. Авторы проанализировали 43 публикации по изучению эффектов СубММ/ТГц излучения на различные объекты различными методами исследований (Таблица 4).

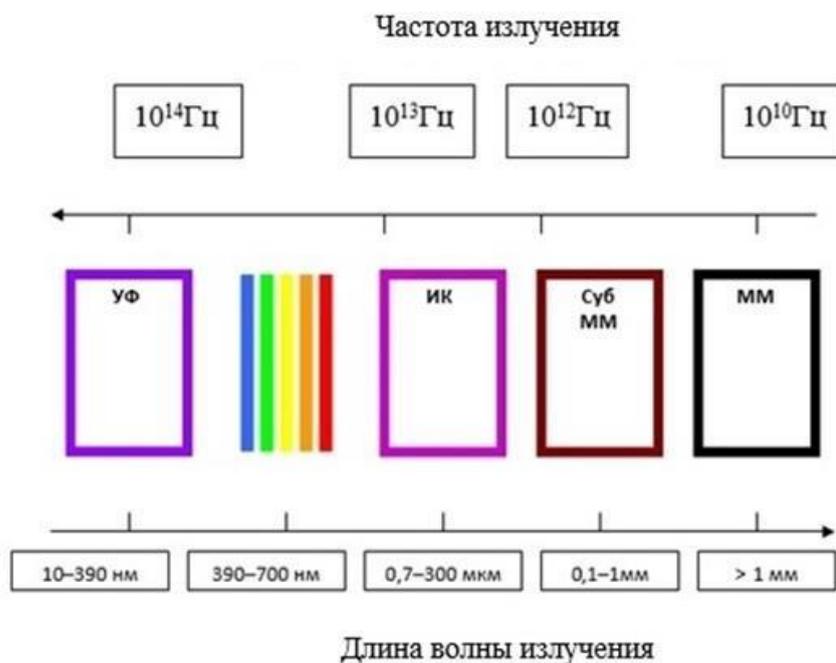


Рисунок 6 – Диапазоны частот и длин волн электромагнитного излучения: УФ – ультрафиолетовое излучение, цветные полосы – видимое излучение, ИК – инфракрасное излучение, СубММ – субмиллиметровое излучение, ММ – миллиметровое излучение

Исследователи указывают на отсутствие достаточного количества исследований, направленных на получение достоверных сведений о влиянии СубММ/ТГц излучения, а также на существенные недостатки при проведении экспериментальных исследований, что отражено в таблице ниже.

Таблица 4 – Распределение работ по объекту воздействия и методу исследования [389]

Метод	Объект	Кол-во	Метод	Объект	Кол-во	Метод	Объект	Кол-во
in vivo	Человек	1	ex vivo	Кожа человека	1	in vitro	Клетки млекопитающих	18
	Грызуны	5		Кровь человека	1		Липидные мембраны	3
	Насекомые	2					ДНК	4
	Растения	4					Активность ферментов	2
							Альбумин	1
							Гемоглобин	1

К большинству указанных исследований авторы высказали немало критических замечаний и заключили свой обзор полным списком требований, которые должны соблюдаться в обязательном порядке при исследовании

биологических эффектов ТГц излучения. Данные требования включают тщательную характеристику исследуемого источника излучения, детальную спецификацию дозиметрического оборудования, корректный дизайн экспериментов с постановкой обязательных негативных и позитивных контролей (облучение плацебо, нагрев, ультрафиолетовое излучение) и безупречный отбор объектов исследования и статистических инструментов. Как правило, эти требования не выдерживались в большинстве работ, проанализированных в обзоре.

Высказанные в работе американских авторов замечания по проведению исследований биологического эффектов ТГц излучения в полной мере относятся и к работам российских исследователей.

В 2007–2008 гг. ожидался значительный прогресс в научно-прикладном направлении медицины, так как были разработаны портативные источники терагерцевого излучения на батарейках и функционирующие при комнатной температуре [252]. Диагностические направления по раннему выявлению отдельных заболеваний с возможностью использования при этом терагерцевого излучения стали наиболее перспективными в плане разработки аппаратуры для этих целей. Наиболее широкое применение ТГц диапазона получило в стоматологической практике [230], выявлении онкологических заболеваний в дерматологии [393], а также в оценке динамики рубцевания и заживления послеоперационных ран [312].

Дальнейшее развитие такого направления, как ТГц-видение, позволило выявлять патологические процессы со стороны сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, с помощью, модернизированной для этих целей аппаратуры. Посредством технических решений созданная аппаратура позволила выявлять участки атеросклеротического поражения сосудов, наличие бляшек и эндотелиальных нарушений [251].

Весьма актуальным становится применение импульсной ТГц-спектроскопии в диагностике глиомы головного мозга [309]. Прозрачность материалов в ТГц диапазоне позволяет обследовать рану без снятия гипса или бинтов.

На сегодняшний день, не смотря на имеющиеся перспективы технического прогресса, широкий спектр аппаратуры для ТГц излучения, работ по клиническому применению данного ФФ при ОНМК как в отечественном здравоохранении, так и за рубежом нет, за исключением единичных публикаций, материалов научных конференций и патентных разработок [71; 106; 133; 137; 139; 140; 317].

Приведённые нами материалы с 1970 в обзорной статье о перспективах применения ТГц частот в медицине [131], необходимо рассматривать с позиций электромагнитной биологии и разработки методик физиотерапии для клинического применения при ОНМК. Предполагаемые механизмы действия терагерцевого излучения на физические среды связывают с изменениями реакционной способности веществ (в частности, газов-метаболитов) [169; 10; 9;122].

Известно, что в терагерцевом диапазоне лежат спектры многих важных органических молекул, включая белки и ДНК, а также фоновые резонансы кристаллических решёток, что позволяет развивать новые методы спектроскопии биологических и полупроводниковых образцов [279]. С помощью терагерцевого излучения показана возможность управления химическими реакциями [238]. Приводятся данные в работах от 2004 г о влиянии на показатели реологических свойств крови и динамику их восстановления в экспериментальном иммобилизационном стрессе [63;131]. В рамках анализа научных исследований установлено, что терапевтическое применение ТГц излучения является приоритетом научных исследований и клинического применения [232; 324; 285; 287; 72; 398; 399; 286; 268; 22].

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях необходимо при использовании ТГц диапазона руководствоваться положениями ГОСТ 24375–80, директивами ИТУ (Международного союза электросвязи) и ISO (Международной организации по стандартизации), которые рассматривают ТГц диапазон в интервале частот от 300 ГГц до 6 ТГц, при длине волны от 1 до 0,1 мм. Таким образом для разработки методики важны следующие детали эксперимента:

корректный дизайн эксперимента, постоянный или импульсный режим излучения, аппаратура для специфического дозиметрического контроля генераторов ТГц частот, длительность воздействия, характеристика резонансных частот, температурный контроль области воздействия.

1.11 Экспериментальные исследования по терагерцевому излучению

В 1991 году В.М. Говорун и др. провели ряд экспериментов, чтобы изучить эффект, который ТГц излучение имеет на крупные биомолекулы: альбумин, алкогольдегидрогеназу, пероксидазу, трипсин [264]. Для этих целей применялся генератор облучения биомолекул - FIR-источник ТГц-диапазона с параметрами воздействия: частота 3,33 ТГц, мощность импульса 5 мДж, количество импульсов с частотой 40–600 в минуту, мощность от 0,2 до 3 Дж. Оценка параметров излучения осуществлялась УФ-спектрофотометром. Результаты полученных структурных изменений белка оценивали с помощью спектрополяриметра (290 нм). Данная методика показала, что импульсный режим оказывает влияние на реактивность ферментов, и зависимость дозы облучения данной монократотой приводит к последствиям структурных изменений в белках.

В экспериментальных работах С.А. Ильиной и др. (1991) приводятся данные об изменениях в структуре гемоглобина под влиянием ТГц излучения [282]. Приведенные в этой работе коллективом авторов использовались при облучении гемоглобина ТГц генераторы обратной волны с частотами 2,65 и 3,33 ТГц с мощностью 3 мВт/см² и длительностью процедуры воздействия 240 мин. В работе достоверно показано, что ТГц излучение приводит к увеличению гемоглобина при частоте 3,33 ТГц, и влияет на снижение прочности соединения при частоте 2,65 ТГц. Вероятным предположением авторов указывается, что наблюдаемый эффект можно связать с воздействием [132] ТГц резонансных частот [131].

Группа немецких исследователей изучала возможность деструктивного действия терагерцевого излучения на генетический аппарат человеческих клеток. Методика: культуры человеческих эпидермоцитов линии HaCaT1, фибробластов

кожи-2-гибридная (человек-хомячок) клеточная система AL подвергались воздействию терагерцевого излучения длиной волны 2,83 мм, плотность потока излучения 0,04; 0,39; 0,88 и 1,96 мВт/см², длительность экспозиции 2, 8 и 24 часа [274]. Результат: при всех параметрах терагерцевого излучения повреждений хромосомного аппарата не обнаружено. Анализируя представленную работу, следует уточнить, что здесь используется монохроматическое излучение ММ диапазона с длиной волны 2830 микрон. Это, практически, радиоизлучение, которое не относится к терагерцам. Отмечается отсутствие негативного результата воздействия, хотя мощность 2 мВт/см² с учетом монохроматичности излучения значительная.

Коллектив российских учёных исследовал влияние ТГц излучения на культуру крысиных клеток глиального ряда. Использовалось ТГц излучение длиной волны 1,67–2,5 мм, плотностью потока излучения 3,2 мВт/см², длительностью экспозиции 1 и 3 минуты. Результат: количество апоптозов в культуре после 1-минутной экспозиции возросло в полтора раза, а после 3-минутной – удвоилось [217]. При описании данного исследования приводится миллиметровый диапазон, а это – радиоизлучение с длинами волн 1670–2500 микрон. Из описания не ясно, каков источник, но это по-прежнему монохроматический СВЧ-излучатель с мощностью в 1,5 раза выше предыдущего случая. Возможно, при такой мощности, несмотря на экспозицию 1 и 3 минуты, уже появляются негативные последствия, вероятно за счет термического эффекта. В 1998 году А.С. Погодиным установлено отсутствие реакции опухолевых клеток на ТГц излучение и последующее выявление их неконтролируемого роста, ввиду снижения или отсутствия чувствительности как патологического нарушения, приводящего к малигнизации тканей [334].

Биологический эффект влияния ТГц излучения на распространение микрофлоры у пациентов проведен Н.В. Островским с соавт. в 2005 году [99]. В этой работе авторами использовались следующие параметры ТГц излучения: 0,15 ТГц; 0,03 мВт/см²; 15 минут; 7–10 процедур ежедневно. У категории пациентов, с послеоперационными поверхностными ранами и глубокими ожогами в работе

показано, что ТГц диапазон ускоряет заживление локализованных ожогов, эпителизацию, но приводит к распространению спектра патогенов [131].

Следует отметить ответ на ТГц излучение со стороны перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных процессов, выявленный в эксперименте на белых крысах при постиммобилизационном стрессе на частотах 150,176–150,664 ГГц [64]. В работе, воздействие, **позиционируемого** как терагерцевое, приводится значительная активность полной нормализация регуляторных процессов показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и данных активности антиоксидантных систем при стрессе. Находящиеся в состоянии стресса крысы обладали значительной активностью реакций процессов ПОЛ, что приводило к провоцированию синдрома цитолиза и регистрировалось, подтверждённым количеством накопления в крови избытка количества молекул средней массы и выявлением прогрессивного снижения резистентности эритроцитов, а также это выражалось в повышении числа гемолизированных эритроцитов. Облучение экспериментальных животных на частотах NO 150,176–150,664 ГГц длительностью 15 мин показало не значительную нормализацию процессов ПОЛ и показателей активности антиоксидантных систем. 30 минут облучения в данной работе приводило к полной нормализации процессов ПОЛ и достоверному восстановлению активности показателей антиоксидантов [132].

В публикациях от 2007 года по определению генотоксических эффектов ТГц диапазона приводятся результаты, что цикл кинетических реакций пролиферирующих лимфоцитов не подвержен зависимости этих частот облучения [131;214].

Следующая работа коллектива российских учёных посвящена исследованию влияния терагерцевого излучения на стволовые клетки человеческого эмбриона. Сотрудники использовали ТГц излучение с длиной волны 0,13 мм, плотность потока излучения 0,14 мВт/см², длительность экспозиции 1 час. Результат: признаков повреждения ДНК у облучённых клеток не выявлено [214].

В 2008 году Ю.С. Ольшевская и др. рассмотрели прямые последствия ТГц

излучения на изолированные нейроны *Lymnaea stagnalis* [97]. Воздействие проводили FEL-излучателем, используя следующие параметры экспозиции: частоты 0,7; 2,49; 3,69 ТГц; 0,3–30 мВт/см², с длительностью облучения от 1 мин. Результаты приводили к следующим эффектам: росту клеток, увеличение регенерации нервной ткани и регуляции электрических способностей поддержки мембранного потенциала клетки.

Применяемые частоты, которые использовали авторы для облучения клеток были дозозависимы. В работе указывается, что более низкая мощность излучения ($\leq 1,0$ мВт/см²) [132], применение более высокой мощности (≥ 30 мВт/см²) вызывает эффекты более разнообразные, такие как повышение показателей клеточного роста, адгезии (70–80 % от облученных клеток), повышение активности транспорта мембранных и внутриклеточных структур, а также невральное мембранное электропотенциала покоя. Авторами не указывается на то, что термометрия в этом исследовании проводилась, но по результатам термометрии нерва они указывают, что она не превышала 2,0 °С. Анализируя, авторы приводят выводы, что термический эффект незначителен и не оказывает влияние на объект воздействия. Эффекты, которые наблюдали в данной работе, невозможно объяснить, и механизм остаётся не выясненным.

В 1991 году В.К. Киселёв и др. оценивали воздействие терагерцевого излучения на производство клеток гемолиза у крыс, иммунизированных стафилококковой вакциной [72]. Авторы брали иммунокомпетентные клетки из селезёнки крыс, а затем изучали эффект ТГц воздействия на производство клеток гемолиза, вырабатываемых бактериями стафилококков для лизиса эритроцитов. Воздействие проводили с использованием FIR-источника, используя следующие параметры: 25 °С; 0,89 ТГц; 0,06–0,25 мВт/см²; 15 мин. Авторы отметили, что ТГц воздействие с использованием более низких освещённостей (0,06–0,125 мВт/см²) индуцировали умеренную стимуляцию производства гемолизина клетками селезёнки крыс, тогда как более высокие освещённостей (0,25 мВт/см²) вызывает уменьшение производства. Авторы сообщают, что механизм, ответственный за это окно эффекта, не ясен. Повышение температуры при этом исследовании [132].

составляет менее 1 °С в течение экспозиции» [131]. Полученные [132] в поисковом эксперименте на образцах спленоцитов, выделенных из селезёнки лабораторных животных, данные указывали на дозозависимый характер влияния лазерного облучения нетепловой интенсивности с длиной волны 337 мкм на реактивность иммунокомпетентных клеток, что позволило сделать вывод о перспективности дальнейших исследований в этом научном направлении.

Особенности влияния показателей 150 ГГц и 129 ГГц (частоты поглощения и излучения кислорода и оксида азота) на антибиотикочувствительные и антибиотико-резистентные штаммы бактерий *Pseudomonas aeruginosa* при гнойных процессах рассматривались в работе Е.А. Прониной, С.В. Райковой и др. [126], которыми был выявлен положительный эффект данных частот на динамику заживления раневых поверхностей.

Группа канадских учёных исследовала воздействие ТГц излучения на трёхмерную модель человеческой кожи, включающую эпидермоциты и фибробласты. Использовалось ТГц излучение длиной волны 0,15–3,0 мм, в импульсном режиме: продолжительность одного импульса около 1,7 пс, частота импульсов 1 кГц, плотность потока излучения 57 мВт/см², длительность экспозиции 10 минут. Результат: в указанных параметрах терагерцевое излучение вызывает повреждение ДНК в форме разрывов её двойных цепей [378]. В данном исследовании обращает на себя внимание мощность источника излучения, при длине волны от 150 до 3000 мкм – это на 100 % перестраиваемый фемтосекундный лазер. Не удивительно, что происходит разрыв двойных цепей ДНК, т. к. в этом диапазоне частот лежат собственные колебательные моды ДНК.

Термометрия поверхности облучения имеет важное значение. Ещё в 1968 году об этом в своей экспериментальной работе Webb S.J et al., указывают о влиянии ТГц излучения на клеточные структуры [385]. Работа об изучении влияния ТГц излучения на рост палочек *E. Coli* проводилась с помощью источника Kylstron с техническими параметрами: 25 °С; 0,136 ТГц; 0,22 мВт/см²; 30-240 мин. Области микробного роста микроколонии оценивались после облучения покадровой фотографической съёмкой, термометрия проводилась

после каждого облучения. Данные этого исследования убедительно показывают о влиянии ТГц излучения на задержку и ингибирование размножения клеток *E. Coli*. Эффекты данного исследования показывают, что при увеличении времени облучения, рост клеток уменьшался в два и семь раз достоверно. В исследовании отмечено, что повышение температуры фиксировалось не более чем в 1 °С [131; 132].

В свою очередь Киричук В.Ф. и др. провели исследование по определению возможности применения ТГц излучения при нестабильной стенокардии [286]. Известно, что ТГц диапазон интенсивно поглощается NO, в связи с этим, возникло предположение о влиянии этого метода лечения на реологические показатели крови. Исследование проведено на здоровых испытуемых (n=150) и пациентах, с нестабильной стенокардией (n=60). Заборы пробирок крови обрабатывались Isoket (нитрат, сосудорасширяющее средство) и подвергались облучению с параметрами: 0,24 ТГц; мощностью 1 мВт/см²; длительность облучения в течение 15 минут. Результаты полученных данных оценивали по показателям реологических свойств крови: вязкость, агрегация, деформируемость эритроцитов. Данные этой работы показали, что ТГц частоты при воздействии на заборы крови достоверно, снижают вязкость крови и не влияют на агрегацию эритроцитов, а также не увеличивает деформируемости эритроцитов. Результаты свидетельствуют, что в эксперименте полученные данные можно перенести как метод для облучения крови у больных с нестабильной стенокардией [132]. Отмечено, что при термометрии показатели были повышены незначительно и эффекты нельзя описать термическим влиянием на микроскопические объекты. [129;131].

1.12 Теоретические и практические предпосылки для применения терагерцевого частотного диапазона при ишемическом инсульте

Основанием для практического применения терагерцевых частот при ОНМК в данном исследовании стал анализ результатов эксперимента и опыта

клинических исследований по транскраниальному воздействию инфракрасного лазерного излучения при ИИ. Несмотря на не совсем удачную попытку проведенных клинических исследований в этом направлении, все экспериментально полученные данные были детально и подробно проанализированы.

Наиболее часто приводимые ТГц-индуцированные эффекты при воздействии на биологические системы, зависят от двух факторов: параметров излучения и свойств кожи, как объекта для ТГц-излучения. Оптическая глубина проникновения низкочастотного ТГц излучения – несколько сот микрон, высокочастотного – только до пятидесяти микрон.

Термин **излучение** означает энергию, переданную волнами. Движение этих волн определяется как распространение возмущения в физической системе. Перед исследователями проблема проникающей способности, как составляющая получения терапевтического эффекта ИКТИ при воздействии на кожную поверхность, являлась инженерно-техническим решением. Поскольку проникающая способность и поглощение ТГц диапазона незначительно через кожный покров, поэтому стояла задача, каким образом «донести» [131] энергию терагерцевых частот, к примеру, до внутренних органов, или к зоне паталогического процесса, расположенного в глубине тканей?

Существующие физические параметры электромагнитных волн характеризуются длиной волны λ , частотой f , напряженностью электрического поля E , напряженностью магнитного поля H , электрической поляризацией P , направлением энергии поля E , скоростью распространения c и вектором наведения направления S . В медико-биологических исследованиях используется наиболее распространенный параметр – плотность потока энергии, который выражается в $\text{мВт}/\text{см}^2$ [17; 48; 69; 143].

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить следующее.

Во-первых, в различных исследованиях в основном приводятся следующие параметры излучения терагерцевого диапазона – это, как правило, одна частота (моночастота) и соответствующая длина волны, а также мощность и экспозиция.

Во-вторых, теоретической и технической задачей многие исследователи не рассматривают особенности генерации (моночастоты или широкий спектр частот) и способы «доставки» терагерцевых частот к зоне воздействия при производстве физиотерапевтической аппаратуры, не учитывают также низкую проникающую способность данного ЛФФ.

В-третьих, нет должного обоснования выбору места для воздействия, т.е. анатомической специфичности, а также вектору направления S электромагнитных волн.

В-четвертых, перед исследователями в эксперименте и в клинических исследованиях решение этих проблем остается насущным, так как эти составляющие влияют на эффективность прикладного использования ТГц излучения в том или ином направлении клинической медицины.

Согласно представлениям Улащика В.С. от 2007г, расположение ТГц частот в спектре радиочастотного и оптического диапазонов представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Электромагнитные излучения и соответствующие им лечебные методы [168]

Волна	Длина волны	Частота колебаний	Лечебный метод
Дециметровая	1 м – 10 см	0,3–3 ГГц	ДМВ-терапия
Сантиметровая	10–1 см	3–30 ГГц	СМВ-терапия
Миллиметровая	1 см – 1 мм	30–300 ГГц	ММВ-терапия (КВЧ-терапия)
Терагерцевая	3–0,03 мм	0,1–10 ТГц	ТГц-терапия
Инфракрасная	0,1 мм – 760 нм	>3 ТГц	ИК-терапия

Проблема практического применения ЭМИ ТГц диапазона для лечения и реабилитации пациентов с ОНМК и осложнений при данной патологии до настоящего времени остается нерешенной как в отечественном здравоохранении, так и за рубежом.

Фактически, судя по анализу научных публикаций, ранее такое излучение называлось субмиллиметровым, а еще раньше – далеким инфракрасным.

ТГц частоты представляют спектральный диапазон электромагнитных волн, который находится среди ИК-излучения коротких волн, и радиочастотных длинных волн. В некоторых публикациях предлагается, что ТГц диапазон находится от 100 ГГц до 10 ТГц с длиной волны от 3 мм до 30 мкм [32].

Согласно рекомендациям, ГОСТ 24375–80 (Госстандарт СССР 28.08.1980 №1 от 01.02.1986, опубликовано в издании «ИУС 6-86»), директивы ITU (Международного союза электросвязи), терагерцевый спектр частот определяется от 300 ГГц до 3 ТГц (диапазон длин волн от 1 до 0,1 мм). Далее отметим, что по стандартам ISO (Международной организации по стандартизации) ТГц частоты находятся от 300 ГГц до 6 ТГц. Характерно, что для термина «Terahertz Radiation» в словаре медицинских терминов MeSH Национальной медицинской библиотеки США, частоты соответствуют от 10 ТГц до 100 ГГц, при длине волны от 0,03 до 3 мм [374]. Эти представления в определении границ ТГц диапазона со стороны коридора верхних и нижних границ частот и длин волн, можно объяснить, как наименее изученной и подтвержденной инженерно технической задачей настоящего времени. Отличие ТГц частот и специфичность проникающей способности через кожную поверхность, костную ткань и мышцы является важным отличием от других физических факторов [74]. Это один из факторов обуславливающий возможность практического использования ТГц частот в медицине и активные попытки в этом направлении продолжаются во всем мире [197; 2; 182; 407; 353; 303; 306; 350; 361; 362; 81; 290; 242; 366; 207].

Изучение ТГц диапазона определило два важных направления по исследованиям особенностей частотных параметров и их влияния на биологические объекты: первое со стороны диапазона ММ волн и второе со стороны ИК- спектра излучения. Соответственно, для исследования этого диапазона разрабатывались теоретические, методологические и технические решения, свойственные данным направлениям. Поэтому до настоящего времени остаются большие сложности с созданием и разработкой технологии производства компактных источников излучения терагерцевого спектрального диапазона. Поэтому о ТГц диапазоне часто говорили, как о «терагерцевой щели»,

«терагерцевом провале», «белом пятне», а также как о последнем неосвоенном диапазоне электромагнитных волн [338].

Важным в становлении терагерцевого направления является мнение профессора О.В. Бецкого (2008), который предполагал развитие «терагерцевого бума» в виде обширных разработок в данном направлении, развития новых технологий и уникальной аппаратуры с терагерцевым изображением (Т-изображением) в различных сферах медицины, химической, а также пищевой и торговой промышленности [396; 395].

В настоящее время внедрение ТГц диапазона частот как прикладного направления сопровождается поиском путей снижения стоимости аппаратуры, компактности, организации её промышленного производства и дальнейшей модернизации. Эти факты, вероятно и привели к оправданию объединения и позиционирования СубММ и дальнего ИК излучения в новые частотные границы [172; 173; 90].

Сдерживание широкого использования ТГц диапазона частот в клинической медицине сопровождалось многими факторами, одним из которых являлось отсутствие получения терапевтического эффекта на практике, хотя по результатам экспериментальных исследований, этот относительно новый вид излучения должен был стать весьма перспективным методом физиотерапевтического воздействия [59; 79; 185].

Значимым фактором, как видим, являлось отсутствие универсального и эффективного физического фактора, который бы сочетал в аппаратной разработке те полезные параметры, обладающие широким спектром терапевтических показаний и минимальными противопоказаниями, или их отсутствием.

Отклик биологических систем при воздействии ТГц частот выявляется при плотности потока мощности менее 10 мВт/см^2 .

Появилось значительное количество новых исследований применения отдельных частот, относящихся к ТГц диапазону, при воздействии на различные биологические объекты [98; 322; 218; 313; 245; 203; 212; 275; 235; 66; 216; 278; 243; 273; 231; 405; 210; 181; 244; 175; 388; 289; 232; 324; 285; 287; 72; 398; 409;

399; 286; 268; 360; 22; 237; 213; 284; 205; 378; 228; 206; 357; 335; 406; 331; 404; 386].

Следует отметить, что одним из факторов, обуславливающих интерес представителей медицинской науки к данному направлению, связан с низкой энергией кванта (0,41–41 МэВ) данного физического фактора. При этом, в ряде исследований ТГц диапазон рассматривается как **информационное**, а не как нетепловое воздействие, ввиду практического отсутствия температурного нагрева (менее 0,1 °С) объектов облучения [15].

Изучение физических свойств излучения способствовало проведению исследований, направленных на выяснение частотных характеристик ТГц диапазона различных биохимических реакций, физиологических процессов, клеточных структур, белковых молекул, газов-метаболитов. На основании этого формировались представления о лечебном эффекте ТГц диапазона.

Важным этапом разработки методов применения ТГц генераторов и аппаратуры для лечения и операционного вмешательства стали NO-терапия [68], молекулярная ТГц-акустотерапия [88], ТГц-аэротерапия [77], ингаляционная ТГц-акустотерапия [38], термическая деструкция биотканей [319].

Учитывая особенности терагерцевых волн при воздействии на живой организм, предполагалось лечебный эффект отождествлять с частотными параметрами колебаний белковых структур, простых и сложных белковых молекул [336]. По результатам отечественных и зарубежных исследователей справедливо утверждалось, что МСИП многих биологически активных веществ (NO, CO, O₂ и его активных форм и др.) находятся в ТГц диапазоне [12; 347]. Кроме того, в СубММ части ТГц диапазона согласно теоретическим расчётам и измерениям определялись собственные частоты колебаний мембраны, цитоскелета и клеток в целом.

Одним из аспектов влияния ТГц частот на биологические объекты стали рассматриваться так называемые **резонансные эффекты**, которые возникают при совпадении с частотами внешнего электромагнитного воздействия [38]. Но, учитывая остроту, многофакторность этиопатогенеза, множественность

разрушительных реакций ИИ для организма в терапевтическом аспекте, для современной тактики лечения и реабилитации клиницистам требовались широкая комбинация и сочетание **полезных параметров** ЛФФ для получения терапевтического эффекта в самых сложных случаях при данной патологии.

Применение в комплексном лечении и реабилитации ТГц диапазона требовало не только использования отдельных моночастот, но и их сочетания («пакета частот», в том числе и резонансных), а также способа их «доставки». Такой подход учитывал бы индивидуальные физиологические особенности пациента и являлся бы **персонализированным методом** с учётом этиопатогенетического механизма и анатомической специфичности и избирательности при воздействии. Длительное время решение такой задачи вначале не находило конструктивного технического решения. Современная тактика ФТЛ при ИИ с наличием многообразия клинической симптоматики и критических состояний нуждается в динамичном выборе анатомической зоны для воздействия и простых специальных методологических приёмов для объективной оценки эффективности проводимых мероприятий.

Значительный прорыв в ТГц исследованиях был достигнут в конце 80-х годов прошлого века, когда был впервые продемонстрирован технический подход с разработкой терагерцевой спектроскопии во временной области. Инженерное решение было основано на генерации и детектировании когерентного лазерного ТГц излучения.

В настоящее время данное направление рассматривается многими исследователями в медицине преимущественно как диагностическое и считается перспективным в медицине и ветеринарии [44; 45].

Медицинские терагерцевые приборы пока недостаточно широко используются для поверхностной визуализации рака кожи, распада зубов, а также для лабораторных исследований на объектах живых тканей. Исследования применения ТГц излучения в диагностике можно по праву отнести к приоритетным [331; 404].

Важными, как оказалось позже, в нашей работе [148] для изучения

механизма действия ИКТИ, являлись представления о характере воспаления и реакций иммунного ответа в патогенезе ИИ. Изучение рядом авторов [130]. и обнаружение цитокинового дисбаланса при данной патологии с дефицитом противовоспалительных цитокинов и трофических факторов, способствовало проведению новых исследований [148]. В начале 2000-х годов исследования, проведенные в США (Del Zoppo G., 2004), подтвердили роль латентных воспалительных процессов, а также засвидетельствовали то, что инвазия воспалительных клеток, формирование цитокинов и активизация глии при ишемии, преформирует в дальнейшем её в зону инфаркта [233]. В проведенных нами исследованиях было показано положительное влияние процедур ИКТИ при инсульте, как осложнении после кардиохирургических операций, при наличии в ходе курации у этих больных нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии» [131;134;110].

По данным Б.И. Ткаченко (2008), в системе терморегуляции организма используются эффекторные пути сердечно-сосудистой, дыхательной, скелетной мускулатуры и мочевыделительной [161]. Сохранение баланса теплопродукции и теплоотдачи для поддержания оптимума температуры осуществляется преимущественно за счёт изменения просвета сосудов при влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы. Повышение или активация симпатического тонуса вызывают сужение кровеносных сосудов, а ослабление приводит к расширению. По его данным, состояния гипотермии (температура тела ниже 35,0 °С) и гипертермии (температура выше 37,0 °С) происходит при непосредственном участии, как центра терморегуляции, так и симпатического отдела вегетативной нервной системы. По нашему мнению, эти представления, могут быть распространены и на ГА, при воздействии на которые включаются физиологические механизмы регуляции симпатического тонуса при его нарушении у больных с ИИ. Клиническая симптоматика и температурные аномалии, выявляемые у больных с ИИ, в отличие от здоровых, свидетельствуют о последствиях нарушений в физиологических системах, характерных для симпатической регуляции (включая центральный уровень).

Многие учёные придерживаются вегетативно-рефлекторной теории воздействия на ТА [307; 29]. Согласно данной теории, основная роль в механизме [130]. передачи воздействия через ТА принадлежит вегетативной нервной системе и кожно-висцеральным взаимоотношениям. К настоящему времени, в частности, уточнена роль в механизме действия ещё и нейрогуморальных факторов. Механизмы воздействия на ТА в основе своей сходны с рефлекторными реакциями. Основываясь на проведенных ранее собственных клинических наблюдениях [288], нами была предпринята попытка теоретического обоснования терапевтической модели механизма действия ИКТИ, с привлечением современных данных молекулярной биологии, цитологии и гистологии, детально описанных, и приводятся в статье [130]. «Современные представления о возможностях и механизме действия нефармакологических методов лечения» (Реуков А.С. и соавт. 2015), [137].

Одним из важных на наш взгляд аспектов сыгравших значительную роль в использовании данного ЛФФ в клинической практике при ОНМК было создание физиотерапевтической аппаратуры с источником терагерцевого излучения с широкой полосой частот, а также предложенная гипотеза терапевтической модели механизма действия этого физического фактора.

1.13 Источники терагерцевого излучения и медицинская аппаратура на их основе

Прикладное направление по использованию данного ЛФФ основывалось как на теоретических принципах фундаментальных наук (физики, биологии, генетики, радиоэлектроники и современных нанотехнологиях) и различных направлениях медицины по применения генераторов ТГц излучения и их детекторов. Отсутствие разработок по данному направлению у исследователей и инженеров получило название «терагерцевая щель» (наименее изученная тема). Это привело исследователей к изучению частотных характеристик ТГц диапазона в спектре пропускания земной атмосферы (Рисунок 7).

В настоящее время развитие нанотехнологий полупроводников привело к

техническому решению и созданию генераторов терагерцевого излучения с широкой полосой частот. [6; 392]. Таким образом, прежде недоступная область спектра стала доступной и таит в себе огромный потенциал применений, особенно в медицине.

Следует отметить, что разработка аппаратуры все еще остается сложной проблемой, требующей дальнейшего решения как в экспериментальных исследованиях, так и в прикладных направлениях медицины.

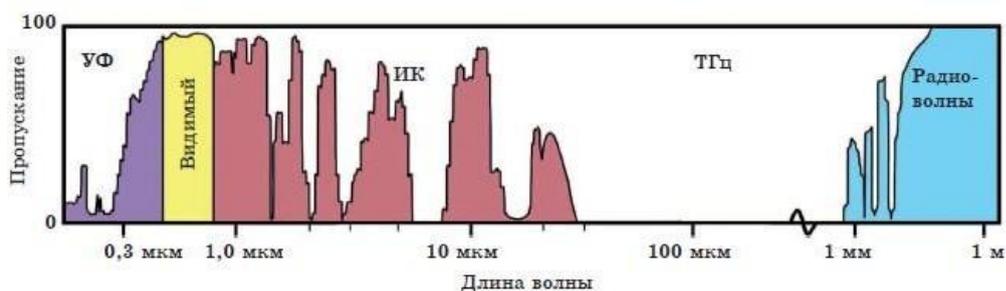


Рисунок 7 – Спектр пропускания Земной атмосферы (атмосферные окна)

Из технических достижений следует отметить, что в 2002 г. был создан первый ТГц-квантово-каскадный лазер, работающий на частоте 4,4 ТГц и выдающий мощность 2 мВт [370]. Одними из первых были разработаны электровакуумные импульсные источники излучения мВт мощности, такие как лампы обратной волны, оротрон. Затем более мощный источник гиротрон [262], выдающий 1,5 кВт мощности на частоте 1 ТГц в импульсе длительностью 50 мкс. Новосибирский терагерцевый лазер на свободных электронах – самый мощный в мире источник ТГц излучения со средней мощностью 0,5 кВт [80].

Несмотря на приоритетные разработки по освоению ТГц излучения в России, результаты экспериментальных исследований и практическое применение в ряде ведущих лечебных учреждений, медицинских университетов и институтов, арсенал физиотерапевтической аппаратуры, выпускаемый отечественными разработчиками, совсем невелик. Технология производства источников ТГц диапазона и на их основе создание физиотерапевтической аппаратуры для медицинских целей требовала особых условий для «доставки» энергии этого ЛФФ с учетом патологии и выбора анатомических областей для воздействия с

целью получения лечебного эффекта как в эксперименте, так и в клинических исследованиях.

Рассмотрим экспериментальные образцы и серийно выпускаемые физиотерапевтические аппараты, которые считаются и позиционируются, как источники терагерцевого излучения для медицинских целей.

1. Теория резонансного эффекта [113] способствовала продвижению развития терагерцевого направления: созданию временных научных коллективов, как например в институте радиотехники и электроники РАН и ЦИТО, разработке аппаратуры и клиническому применению ЭМИ КВЧ в травматологии и ортопедии [60]. Были разработаны аппараты, генерирующие моногармонические фиксированные частоты с длинами волн 4,9; 5,6; 7,1 мм. («Явь-1», «КВЧНД»). Электромагнитное облучение на частоте 42,2 ГГц (длина волны 7,1 мм при падающей мощности 10 мВт/см²) вызывало снижение индексов агрегации эритроцитов и возрастание деформируемости их мембран. При инкубации облучённых эритроцитов с необлучёнными, у последних произошло также снижение способности к агрегации по сравнению с контрольными данными. Аналогичные изменения наблюдаются при использовании ЭМИ на частоте 53,5 ГГц (5,6 мм).

В исследованиях было показано, что инкубация необлученных тромбоцитов больных стенокардией с их эритроцитами, подвергнутыми облучению ЭМИ на частотах 42,2 (7,1 мм) и 53,5 ГГц (5,6 мм) приводила к снижению функциональной активности тромбоцитов, что сопровождалось падением их способности к агрегации по сравнению с группой контроля – тромбоцитами, не подвергшимися облучению. Это позволило сделать вывод о существовании «КВЧ-индуцированного межклеточного взаимодействия» [67].

Хотя по техническим характеристикам аппараты «Явь-1», «КВЧНД» и т. п. не относятся к терагерцевым, так как нижней границей является в этом направлении частотная характеристика от 300 ГГц, они явились отправной точкой в развитии практического применения моночастот терагерцевого диапазона в медицине.

2. В качестве источника низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ использовался серийно выпускаемый аппарат «АМФИТ-0,2/10-01» с шумовым ЭМИ 53–78 ГГц (ООО «ФизТех», Н. Новгород, Россия), а также экспериментальная модель, разработанная на его основе, с диапазоном частот 110–170 ГГц и уровнем мощности 1 мВт.

Проведённые исследования в области нетепловых (информационных) взаимодействий низкоинтенсивных микроволн с организмом позволили исследователям сделать вывод о преимуществах использования шумовых широкополосных частотных диапазонов, которые влияют на структурные превращения больших органических молекул (усиливают образование петель в структуре ДНК), что может напрямую менять ход биохимических реакций в развитии метаболических эффектов [18; 183].

Следует отметить, что по физическим параметрам частотные характеристики этих аппаратов, как серийно выпускаемого, так и экспериментального образца относятся к ГГц диапазону. В ряде работ указывается на более высокую степень активности протекания реакций при возбуждении белковых молекул ТГц-частотами, по сравнению с КВЧ [184].

3. Разработкой аппаратуры, которая позиционируется с параметрами терагерцевого диапазона и методиками для медицинского применения, занимается Саратовский государственный медицинский университет. Для этих целей выпускается и используется аппарат «ОРБИТА» и его модификации. Основное направление – заживление ран после кардиохирургических операций, лечения ожогов, быстро прогрессирующего пародонтита [49], алкогольной полинейропатии [102]. При глаукоме в аппарате «Орбита» используется частота 129 ГГц [171].

В аппаратах ТГц терапии «ОРБИТА» используется так же частота МСИП оксида азота ($150,0 \pm 0,75$ ГГц, 150,176–150,664 ГГц) в урологической практике [119]. По анализу научных публикаций наиболее предпочтительным считается создание аппаратной базы с частотами МСИП атмосферного кислорода $129 \pm 0,75$ ГГц, поскольку имеются данные о положительном эффекте при воздействии

указанных частот на реологические свойства крови и функциональную активность тромбоцитов в эксперименте [3; 65]. Это послужило фактором для применения при нестабильной стенокардии у пациентов, получавших на фоне медикаментозной терапии лечение ЭМИ ТГц диапазона, соответствующего частоте излучения и поглощения молекулярного кислорода с помощью аппарата «КВЧ–О2» [104]. Длительность процедур – 3 мин., курс лечения – 5–10 процедур, локализация облучения – область мечевидного отростка грудины. Терагерцевый диапазон [9] включал при этом моночастоты частоты 150,176–150,644 ГГц [332; 12].

Следует внести ясность по спектру поглощения МОА. В справочнике по химии, приведённом на официальном сайте Национального института стандартов и технологии США, указано, что в инфракрасной области NO имеет пять областей поглощения в диапазоне от 4,5 до 7,5 мкм [321]. Эти полосы поглощения NO в инфракрасной области соответствуют длинам волн 5,29; 6,23; 6,35 и 6,62 мкм [304]. Интересно, что как раз в СубММ диапазоне, т. е., в том интервале, который обычно называют терагерцевым, у МОА нет полос поглощения по данным IAU (Международного астрономического союза) [260]. Согласно регламентирующим документам: ГОСТ 24375–80 и директивами ИТУ, терагерцевый диапазон определяется от 300 ГГц до 3 ТГц (диапазон длин волн от 1 до 0,1 мм) и, в связи с этим, частотные параметры перечисленных аппаратов серии «Орбита», «Квч–02», «Амфит–0,2/10–01» не могут рассматриваться как источники для получения ТГц излучения. Частоты этих аппаратов, как и предыдущих, относятся к ГГц диапазону.

Аспекты эффективного клинического применения электромагнитного излучения ТГц диапазона при ОНМК и их комбинирование с учётом современных достижений физики, биологии, генетики, наноэлектроники и особенностей практической медицины являются узловым моментом.

Использование ИК излучения среднего и дальнего диапазона как несущей для модуляции ТГц частот рассматривается перспективной разработкой в России, не имеющей аналогов и за рубежом.

1.14 Определение безопасных пороговых уровней излучения при использовании терагерцевых частот в медицине

Не смотря на большое количество экспериментальных работ по влиянию терагерцевого излучения на биологические объекты, тематика этого направления остаётся недостаточно изученной и его использование в связи с этим в клинической медицине крайне мало, спектр направлений узок, показания не разработаны, в том числе и при ОНМК. Противоречивые результаты экспериментальных исследований на клеточных структурах ТГц частот требуют дальнейшего уточнения параметров генераторов излучения и правильной интерпретации влияния на эти биологические объекты.

Утверждения о безопасном и опасном влиянии на биологические объекты и организм человека по-разному интерпретируются различными авторами экспериментальных работ. В некоторых нередко сравниваются и отождествляются эти результаты о явном и безопасном влиянии на человека. Так, например, один из авторов уточняет: «Терагерцевое излучение безвредно для человека, что позволяет применять его для медицинской диагностики, в современных системах безопасности, экологического мониторинга, для контроля качества медикаментов и продуктов питания, для высокоскоростной связи» [182].

Исследования по изучению влияния частот терагерцевого излучения на различные клеточные структуры в первую очередь зависят не только от параметров генераторов ТГц диапазона в используемой аппаратуре. Превышение времени облучения и рекомендованной мощности не более 1 мВт/см^2 приводит к угнетению роста нервных клеток [389] и торможению процессов нейроногенеза [98; 322]. Применение рекомендованных параметров не вызывает негативных эффектов [218].

Правильным подходом к решению этого вопроса должен быть достоверно установленный набор параметров ТГц диапазона с учётом пороговых откликов биологических структур совпадающий с эффективностью при практическом применении в медицине без побочных явлений со стороны физиологических систем организма человека.

В основной части работ, направленных на изучение порогов предела безопасности применения ТГц-частот, исследователи изучают методики постоянного режима облучения и, в частности, моночастоты. Предлагается также и накопление данных по применению импульсного режима, важным является изучение отдельных частот и их широкой полосы для воздействия одновременно, с учётом мощности и длительности облучения. Необходимо рассматривать и пределы частот, и временные значения, за пределами которых эффект отклика биологических структур фиксироваться не будет. С теоретических позиций необходимо рассматривать энергию фотона, которая значительно ниже потенциала ионизации (значения **потенциала ионизации** в 12 эВ, что соответствует длинам волн порядка 100 нм и соответствует длинам волн УФ, видимого, ИК, ТГц, микроволнового и радиочастотного областей спектра) и не запускает механизмы образования свободных радикалов и процессы ПОЛ. При превышении энергии фотонов потенциала ионизации при ионизирующем излучении активно включаются механизмы запуска каскада реакций с образованием продуктов свободных радикалов и окисления липидов.

Рекомендованные параметры мощности и время облучения ТГц частотами имеют значение при его влиянии на биологические структуры и клеточные органеллы, так как запускают механизмы устранения повреждений и клеточного восстановления. Таким образом, ТГц излучение считается неионизирующим и соответствует длинам волн УФ, видимого, ИК, ТГц, микроволнового и радиочастотного областей спектра, за счет одного из важнейших показателей энергии фотона. Следует отметить, что энергия ТГц фотона не обладает способностью глубокого проникновения через кожу в ткани организма в виде моночастот. Такое успешное техническое решение, использующееся в отдельных моделях современной аппаратуры, вызывает не только слаботепловую передачу энергии, если энергия фотона соответствует тепловому движению молекул или незначительно превышает этот показатель (кТ), но и нетепловую, если показатель (кТ) больше энергии фотона [389].

Терагерцевое излучение, а в особенности при использовании низких

моночастот, является неионизирующим и не представляет опасности при проведении экспериментов *in vivo*, что обусловлено малой энергией фотона (энергия ионизации является одной из главных характеристик атома, от которой в значительной степени зависят природа и прочность образуемых атомом химических связей и восстановительные свойства соответствующего простого вещества) [121], но и показателя теплового движения молекул (кТ) [120]. Следует также учитывать и резонансные частоты ТГц диапазона и их связь с частотой протекания биохимических реакций в организме и колебательными процессами свойствами клеточных органелл и водородных связей [408]. Таким образом широкий диапазон ТГц частот не способен вызывать реакции образования свободных радикалов и усиливать ПОЛ.

Рассматривая параметры ТГц диапазона следует учитывать импульсный и непрерывный режим, мощность излучения, методики применения моночастот и широкополосный спектр частот, продолжительность воздействия, а также биологические свойства различных клеточных структур (степень гидратации, активность процессов регенерации и репарации, механизмов регуляции микроциркуляции и на фоне воздействия фармакологических препаратов). Помимо этого, необходимо учитывать температуру области воздействия биологического объекта.

Безопасность на этом фоне применения ТГц диапазона рассматривается в получении положительного эффекта при отсутствии побочных явлений на разных уровнях (клеточном, тканевом, культуры бактерий, микрофлоры). На основании приведенных выше аргументов данный ЛФФ следует рассматривать как безопасный для организма человека.

По мнению ряда авторов, представления о безопасности применения ТГц диапазона на людях были недостаточно аргументированы. Свою точку зрения они обосновывали «влиянием водородных связей» на биостимуляцию изучаемых объектов [389; 245]. При этом ими не учитывался резонансный характер ТГц диапазона и отклик различных структур биологических систем.

В большинстве работ исследователи рассматривают поглощение ТГц

диапазона частот живыми тканями за счет воды, гидратированных соединений и образования водородных связей. И в данном случае это можно рассматривать как физиологическую реакцию.

Изучение безопасных параметров пороговых уровней ТГц диапазона, как видим, происходит и *in vivo*, и *in vitro*. С появлением методов математического моделирования, безопасность и опасность влияния ТГц излучения на биологические системы стала изучаться с помощью этих подходов [231; 211].

Переходя к цифрам, отметим, что Американским национальным стандартом по безопасному использованию лазеров (ANSI Z136.1–2007), директивами и рекомендациям Союза Европейского парламента [236] определены границы мощности излучения до $0,3 \text{ Вт/см}^2$ с временным пределом до 10 секунд. Следующей международной организацией установлен уровень плотности мощности не более $0,01 \text{ Вт/см}^2$ (IEEE C95.1P–2005, IEEE Standard for Safety Levels With Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz).

Рассмотренные положения и рекомендации Международной комиссии по защите от неионизирующего излучения принятые в 1997 году по широкополосному излучению часто с длиной волны 100 нм – 1 мм (частотой от 100 до 0,3 ТГц) не представляют практического значения, и допустимый уровень мощности был ограничен $1,19 \text{ Вт/см}^2$ [410].

В России рекомендации по «Лазерной безопасности» начиная с 1994 года определяются согласно ГОСТ и регулярно обновляются.

Необходимо отметить, что несмотря на рекомендации существуют мнения и варианты экстраполяции в отношении использования в методиках постоянного режима параметров для импульсных генераторов ТГц-частот. По нашему представлению, в плане определения безопасности ТГц частот при переносе экспериментально полученных данных, целесообразно учитывать результаты исследований, полученные в различных лабораториях при соблюдении рекомендаций, изложенных в обзоре американских учёных по применению ТГц-

частот на биологические объекты. Целесообразно в отношении определения безопасности частот, мощности, режима и времени облучения, проводить и анализ моночастот и их широкий спектр, который применяется при модуляции ИК волнами среднего и дальнего диапазона уже в клинических исследованиях. Поэтому положительный клинический эффект на практике свидетельствует о безопасности данного ЛФФ и может использоваться для рекомендаций по данному направлению. Следует отметить о сравнении моночастот и их широкой полосы, а также импульсного и постоянного режима в плане безопасности и терапевтического эффекта, то это совершенно неправомерно. Тема биологического отклика на данный ЛФФ, температурный контроль и аргументированный выбор области воздействия могут свидетельствовать о безопасности этих частот при использовании на людях. Малоизученность клинического применения ТГц частот обусловлена отсутствием должного количества публикаций о безопасности данного ЛФФ. В настоящее время работы многих исследователей направлены на определения пороговых значений параметров и механизма повреждения при воздействии на структуры биологических объектов и выяснения минимальных и максимальных допустимых значений ТГц диапазона при этом. Создание стандартов и норм безопасности при применении ТГц диапазона является на данном этапе развития междисциплинарным направлением и требует квалифицированного отношения к этой теме.

И всё-таки основные факторы – малая энергия квантов, неионизирующий характер терагерцевого излучения, которые отражают безопасность для человека при использовании в медицинских целях, – не являются основанием для таких определений, как указывается в некоторых источниках [372; 201; 38].

Несмотря на противоречивые и недостаточные сведения приведенных исследований в одном случае, а в других – на информацию о безопасности биологического действия ТГц излучения, корректно проведенных экспериментальных разработок не так уж и много. В решении вопросов безопасного использования ТГц излучения, следует руководствоваться знанием

термических эффектов, учитывать директивы и факты повреждения клеточных структур на основании определения стандартов безопасности (стандарты ANSI).

1.15 Сравнительная оценка аппарата «ИК-Диполь» для инфракрасно-терагерцевого излучения с параметрами аппаратов для транскраниальной инфракрасной лазерной терапии

В настоящее время наиболее часто используемые аппараты, генерирующие ТГц волны, – это FIR лазеры, FELs и некоторые электронные источники излучения [389]. С помощью лазерной техники вышеобозначенную проблему решить не удастся. Кроме того, эффективность терапевтического применения лазерной техники ограничена их узкополосностью, и, как правило, невозможностью перестройки частоты генерации в широком диапазоне.

Нельзя не упомянуть при этом и весьма сложную аппаратуру на основе фемтосекундного титан-сапфирового лазера ближнего ИК-диапазона (длина волны около 800 нм), генерация ТГц излучения в которой происходит в результате нелинейного преобразования фемтосекундного лазерного импульса в нелинейном кристалле (например, в ZnTe).

В последние годы делаются попытки (Великобритания, США) применить такую аппаратуру в дорогостоящих диагностических комплексах. Однако для нужд терапии такие системы малопригодны, по целому ряду причин – высокая стоимость (сотни тысяч долларов США), сложность управления перестройкой частоты и др. Кроме того, применение всей вышеописанной техники не решает проблему «транспорта» ТГц излучения к имеющим патологию внутренним органам [362]. Современная технология гибких кремниевых сверхпроводников позволила разработчикам получить генераторы ТГц частот с их широкой полосой, в отличие от моночастот. [280; 393]. В последние годы проблема «доставки» ТГц излучения к зоне воздействия, в том числе и к внутренним органам (желудок, поджелудочная железа, легкие, мочевой пузырь и др.) была технически осуществлена сотрудниками ООО «Дипольные структуры» (Санкт-Петербург).

Решение «доставки» квантов среднего и дальнего ИК-излучения модулированного ТГц частотами в глубь биологического объекта, в том числе и

организма человека, была решена за счёт принципа модуляции высоких частот низкими, который широко используется в радиоэлектронике[6].

В перспективе, по мнению разработчиков, на базе уже выпускаемой аппаратуры возможен выпуск аппаратуры персонифицированной направленности (в том числе и портативной, закрепляющейся на теле пациента) с управляемым спектром излучения, который будет содержать резонансные частоты, соответствующие строению ДНК конкретного пациента. Конечно, создание подобных приборов на базе FIR и фемтосекундных лазеров немыслимо из-за их громоздкости, дороговизны и сложностях при перестройке частот генерации.

Разработанная в ООО «Дипольные структуры» (Санкт-Петербург) группа гибких кремниевых нанотехнологий позволила создать ИК излучатель в широком диапазоне длин волн с терагерцевой модуляцией. Излучатель представляет собой генератор ИК излучения среднего и дальнего диапазона длин волн от 1 до 700 мкм с терагерцевыми частотами: 10,6; 5,3; 1,2; 0,2; 0,16; 0,87; 0,043; 0,009 ТГц. Модуляция ИК излучения осуществляется на частотах 40 ГГц; 80 ГГц и 1200 ГГц. Частотный диапазон соответствует энергетическому диапазону биохимических реакций в человеческом организме, который глубоко проникая за счёт терагерцевой модуляции ИК излучения, оказывая влияние на повышение уровня активности транспорта ионов через биологические мембраны в режиме калий-натриевого насоса [114]. Длительность воздействия на область или выбранную зону во время одной процедуры составляет 22,5 мин. Диаметр основания рефлектора составляет 95мм для методов физиотерапии при мощности 0,72 мВт/см². Излучатель аппарата, который составляет 8 мм по внутреннему диаметру при съёмном рефлекторе для методов пунктурной физиотерапии и рефлексотерапии с удельной мощностью излучения 5–6 мВт/см² стал основанием для усовершенствования аппарата и разработки патента [106].

Сравнение аппарата «ИК-Диполь» с приборами светотерапии (светодиоды и лазеры видимого и ближнего ИК диапазона) смысла не имеет, так как независимо от принципа действия и деклараций производителей излучение светотерапевтических приборов ограничено параметрами моночастот.

Возникновение сложностей, затрудняющих дальнейшее развитие данного направления, скорее всего, связано с противоречивостью и недостаточностью существующих по теме данных, что в свою очередь, связано с отсутствием на зарубежном и отечественном рынке широкополосных излучателей дальнего ИК и ТГц диапазонов. Применение зарубежными учеными немногочисленных узкополосных разработок в терагерцевой области спектра (излучатели с очень ограниченными диапазонами длин волн и моночастот), по-видимому, не позволило получить при их использовании устойчивый лечебный эффект

1.16 Заключение по обзору литературы

Таким образом, на основании анализа открытых источников можно отметить, что ТГц излучение, как ЛФФ, используемый в виде моночастот и частот с широкой полосой в настоящее время при ОНМК в клинических и экспериментальных работах, не рассматривается.

Экспериментальные работы при применении моночастот ТГц излучения с направленность воздействия на биомолекулы (альбумин, алкогольдегидрогеназу, пероксидазу, трипсин, гемоглобин), а также патогенную микрофлору показали отсутствие каких-либо повреждающих изменений на них данного физического фактора. К этому можно добавить работы, показавшие отсутствие влияния ТГц излучения на изолированные нейроны, стволовые и опухолевые клетки, а также работы по изучению реакции на предмет повреждения от воздействия данного физического фактора на хромосомный аппарат и ДНК. В литературе отмечается небольшой уклон от клинической направленности изучения данного физического фактора в сторону медицинской диагностики различных заболеваний человека и животных.

Анализ методик применения ТИКЛТ при ИИ выявил проблему отсутствия должной аргументации зоны воздействия данным ЛФФ при проведении, как экспериментальных, так и клинических исследований. Применяемая аппаратура для ТГц излучения в проводимых исследованиях с использованием терагерцевых моночастот, не позволяла получить стойкий клинический эффект, и, видимо,

поэтому не нашла должного применения при ИИ.

Следует также отметить, что **только** транскраниальная направленность воздействия ТГц излучением при инсульте, на наш взгляд, далеко не единственный подход при лечении больных с ОНМК с использованием данного ЛФФ в остром периоде заболевания.

Данных о сегментарной и периферической направленности воздействия ТГц излучения, а также разработок методик и последовательности их применения при периферических параличах и парезах в результате ОНМК в доступной литературе нами не выявлено.

В открытых источниках не встретились работы о всесторонней оценке эффективности лечения и реабилитации пациентов с ИИ при использовании ТГц излучения на фоне медикаментозного лечения, как в остром, так и в отдалённом (до нескольких лет) периоде наблюдения с использованием для этой цели общепринятых неврологических шкал.

В известных и открытых источниках нами не найдено достаточно аргументированных методик применения широкополосного спектра терагерцевых частот при ИИ с температурным контролем эффективности лечения в различных парных и непарных точках акупунктуры.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных групп

В исследование было включено 180 пациентов с впервые верифицированным ишемическим инсультом, из них 95 мужчин (53 %) и 85 (47 %) женщин в возрасте. От 18 до 86 лет.

Основная группа (ОГ) состояла из 100 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $61,4 \pm 2,4$ года) из них 56 (56 %) мужчин и 44 (44 %) женщины. Причиной возникновения ИИ в основной группе у 72 (72 %) пациентов являлся атеросклероз, который сочетался с артериальной гипертензией в 45 (45 %) случаев. У 84 (84 %) пациентов основной группы была диагностирована гипертоническая болезнь 1–3 стадии. 13 (13 %) больных до инсульта, в анамнезе имели перенесённый инфаркт миокарда в сроки от 2 до 5 лет различной локализации. Диагноз сахарный диабет 2 типа был установлен у 18 (18 %) обследованных впервые. Дислипидемические нарушения различной степени выраженности были обнаружены у 40 (40 %) пациентов основной группы. У 19 (19 %) пациентов непосредственной причиной ИИ считалось стенозирующе-окклюзионное поражение экстракраниальных артерий. В 10 (10 %) случаях по данным дуплексного сканирования, была выявлена значительная S-образная деформация экстракраниальных сосудов, что вероятно оказалось причиной гемодинамической нестабильности (значительные колебания АД, возникновение нарушений сердечного ритма, головокружения), приведшей к развитию ИИ. Основной зоной локализации ишемических нарушений в данной группе был бассейн левой и правой средней мозговой артерии и вертебробазилярный отдел.

Группа сравнения (ГС) состояла из 80 больных из них 39 (49 %) мужчин и 41 (51 %) женщина, в возрасте от 21 до 84 лет (средний возраст $60,2 \pm 1,2$ года). Формирование группы сравнения проводилось по методике псевдоконтрольного дизайна [266, 42]. Так как строгий рандомизированный эксперимент нельзя было осуществить по этическим соображениям, группа сравнения создавалась искусственно, ретроспективно. Истории болезни подбирались таким образом,

чтобы по четырем показателям, а именно, по основному заболеванию, основному сопутствующему заболеванию, полу и возрасту пациенты ГС были сопоставимы с результатами обследования пациентов в ОГ. При формировании групп учитывалась также зона локализации и размер ишемического очага. В ГС вошли пациенты, которые так же, как и в ОГ впервые перенесли ИИ и у которых методы физиотерапии и ИКТИ не использовались в лечебно-реабилитационных мероприятиях. Учитывались и индивидуальные характеристики больных, влияющие на благоприятное течение заболевания, и эффективность терапии [118]. Учитывая данные о встречаемости в молодом возрасте ИИ кардиоэмболического подтипа и тенденции к нарастанию его частоты (Кен Ючино, Дженифер Пари, Джеймс Гротта, 2009; Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н, 2011), в обе группы было включено по четыре пациента в возрасте от 18 до 35 лет с анатомическими особенностями строения сердца и сосудов (патологическая извитость позвоночных артерий, их гипоплазия, дефект овального окна, пролапс митрального клапана), которые и явились причиной инсульта.

В ОГ и ГС были включено по два пациента, у которых ОНМК с двигательными нарушениями возникло после проведения в стационаре операции аортокоронарного шунтирования. У этих пациентов на фоне ОНМК кардиоэмболического генеза возникла, как осложнение, вентилятор-ассоциированная пневмония.

Характеристика пациентов ОГ и ГС с 3-летним периодом наблюдения и учетом пола, возраста, сопутствующей патологии, зоны поражения, размеров ишемического очага и этиопатогенетического подтипа ишемического инсульта приводится в таблице ниже.

Анализируя представленную таблицу, можно отметить, что количество пациентов в обследованных группах, оказалось оптимальным для проведения сравнительной оценки и получения достоверно значимых результатов при статистической обработке. Основная зона расположения ишемического очага как в ОГ, так и в ГС находилась в области кровоснабжения левой (ЛСМА) и правой (ПСМА) средних мозговых артерий и вертебробазиллярном бассейне (ВББ). Из

приведённых данных следует, что среди пациентов обеих групп встречались в основном только атеротромботический и кардиоэмболический этиопатогенетические подтипы ИИ, что можно объяснить спецификой работы лечебного учреждения.

Таблица 6 – Краткая характеристика основной и группы сравнения

Показатели	Обследованные группы	
	ОГ (n=100)	ГС (n=80)
Возраст (средний)	61,4±2,4	60,7±2,3
–	Кол-во человек (%)	Кол-во человек (%)
Мужчины	56 (56 %)	39 (49 %)
Женщины	44 (44 %)	41 (51 %)
Зона поражения		
ЛСМА	42 (42 %)	33 (41 %)
ПСМА	52 (52 %)	41 (51 %)
ВББ	6 (6 %)	6 (8 %)
Размер ишемического очага (диаметр в мм)		
<15 мм	12 (12 %)	22 (28 %)
15-30 мм	29 (29 %)	34 (42 %)
>30 мм	59 (59 %)	24 (30 %)
Этиопатогенетические подтипы ИИ по классификации TOAST (Adams H.P. et al., 1993)		
Атеротромботический	42 (42 %)	37 (46 %)
Кардиоэмболический	58 (42 %)	43 (54 %)

Для дальнейшего проведения исследования была предпринята попытка распределения пациентов в ОГ и ГС с учётом преимущественного (в первую очередь) клинического синдрома патогномичного для ОНМК по ишемическому типу инсульта. Эти данные в дальнейшем послужили основой для применения различных методик ИКТИ. Кроме того, учитывались исходно результаты нейровизуализации (КТ/МРТ), а также данные положений, базирующихся на основании ICF (Международной классификации функционирования, ограничений

жизнедеятельности и здоровья, МКФ), утвержденной 22 мая 2001 г. 54-й сессией ассамблеи WHO (резолюция WHA 54.21) [89] и ICD-10 (Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-й пересмотр, тома 1–3. Женева, 1992–1994, МКБ–10) [90]. Учитывая, что МКБ–10 использует нарушения (в виде признаков и симптомов) как части констелляции, которые формируют «болезнь», а МКФ использует их как проблемы функций и структур организма, связанных с изменениями здоровья, мы и руководствовались положениями этих двух классификаций с целью качественного анализа полученной симптоматики для данного исследования [89].

В первую категорию ОГ и ГС были включены пациенты, клиническое состояние которых при поступлении расценивалось как тяжёлое с угнетением сознания (кома 1–3 степени), гипертермией, судорожным синдромом, выраженными двигательными нарушениями (тетраплегия, гемиплегия), расстройствами гемодинамики и дыхательной функции.

Во вторую категорию ОГ и ГС были определены пациенты с сохраненным сознанием, у которых основными очаговыми неврологическими проявлениями были головокружения, рвота, икота, гипотензия, гипертензия, нарушение слуха, речи, координации, зрения, глотания, нарушение функции тазовых органов. Клиническое состояние пациентов этой группы расценивалось как средней степени тяжести.

Третью категорию ОГ и ГС составили пациенты, клиническое состояние которых расценивалось как средней и лёгкой степени тяжести. В данной группе уровень сознания был сохранён, но имели место преимущественно различной степени выраженности двигательные нарушения: тетраплегия, гемипарез, монопарез.

Количественное распределение пациентов ОГ и ГС с учётом тяжести состояния и лидирующего клинического симптома приводится в таблице 7.

Анализируя представленную таблицу, отметим, что одно из самых тяжелых проявлений ОНМК коматозное состояние, представлено 30 % случаев в ОГ и 37 % – в ГС. В 30 % случаев среди пациентов ОГ и в 31 % случаев у лиц ГС

отмечались множественные симптомы и расстройства, которые характеризовали тяжесть течения инсульта и нарушение функционирования больных.

Таблица 7 – Количественное распределение пациентов основной группы и группы сравнения с учётом ведущего неврологического синдрома

Распределение неврологических синдромов	Основная группа (n=100)			Группа сравнения (n=80)		
	мужчины n (%)	женщины n (%)	всего n (%)	мужчины n (%)	женщины n (%)	всего n (%)
Угнетённое Сознание	15 (15 %)	15 (15 %)	30 (30 %)	12 (15 %)	18 (23 %)	30 (38 %)
Очаговая полисимптоматика	15 (15 %)	15 (15 %)	30 (30 %)	14 (17 %)	11 (14 %)	25 (31 %)
Двигательные нарушения	26 (26 %)	14 (14 %)	40 (40 %)	13 (16 %)	12 (15 %)	25 (31 %)
Всего	56 (56 %)	44 (44 %)	100 (100 %)	39 (48 %)	41 (52 %)	80 (100 %)

***Примечание** – Очаговая полисимптоматика: головокружение, координаторные нарушения, речи, глотания, зрения. Угнетённое сознание: кома 1-3

Наиболее часто встречаемые двигательные расстройства у пациентов были представлены у 40 % пациентов в ОГ и 31 % больных в ГС. Исходное распределение по преимуществу неврологических нарушений оказалось достаточным для последующей статистической обработки и позволило провести сравнительный анализ динамики восстановления этих расстройств суммарно у больных обеих групп. При этом были соблюдены все этические требования, предъявляемые Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с участием людей» (2012) [394]. Протокол исследования был одобрен Экспертным советом по этике медицинского учреждения, в котором данное исследование проводилось. Бланк теста «Мониторирования температуры точек акупунктуры» [130] приведен в Приложении Д.

Этиопатогенетические подтипы ИИ устанавливались по общепризнанной классификации TOAST (Adams H.P. et al., 1993), на основании, которой выделялись пять патогенетических типов ишемического инсульта: вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромбоэмболический),

кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелких сосудов (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Случаев с неустановленной этиологией ИИ в исследовании не отмечено.

В нашем исследовании пациенты ОГ и ГС в реанимационном и профильном отделениях получали стандартную фармакотерапию согласно клиническому протоколу и рекомендациям фармаколога, включающую базисную терапию для поддержания витальных функций организма, приём ноотропов, антикоагулянтов, антиагрегантов, гипотензивных, антиаритмических, противолипидемических препаратов [131].

В реанимационном отделении пациентам ОГ и ГС после коронарного шунтирования при верификации ОНМК проводилась плановая антибактериальная терапия (цефтриаксон 1,5 г 3 раза в сутки) инфузионно. При выявлении паталогических процессов (пневмония, инфекция мочевыделительной системы) антибактериальная фармакотерапия применялась с учётом чувствительности патогенной микрофлоры при посевах крови, мокроты, мочи.

По показаниям назначалась инфузионная гипотензивная терапия, фармакотерапия диуретиками, седативными, антиаритмическими и инотропная поддержка при сердечно-сосудистой недостаточности. Количество используемых препаратов и их комбинация координировалась клиническим фармакологом. Методы неинвазивной и инвазивной ИВЛ с помощью различных аппаратов при дыхательной недостаточности применялись согласно стандарту и методическим рекомендациям по курации этой категории больных.

Занятия ЛФК с учётом показаний, общепринятых рекомендаций в научных публикациях и регламентирующих приказов МЗ РФ проводились всем пациентам ОГ и ГС с первых суток госпитализации, как в реанимационном, так и в профильном отделении [123;125;52]. Инструктором ЛФК в реанимационном отделении, учитывая показания, выполнялись пассивные движения у больных в угнетённом сознании и у пациентов при различной степени двигательных нарушений. Для перевода пациентов в состояние вертикализации проводились тренировки с набором упражнений и под контролем гемодинамических

показателей (измерение АД, частоты пульса и дыхательных движений) и оценке состояния пациента. В условиях профильного отделения проводился комплекс упражнений для активизации движений здоровых и паретичных конечностях, дыхательная гимнастика, стабилметрия с применением биологически обратной, для тренировки движений использовалась ходьба на беговой дорожке. Продолжительность занятий ЛФК определялась гемодинамическими показателями (АД, ЧСС) и частотой дыхательных движений, а также состоянием пациента до начала выполнения упражнений, в ходе их проведения, по окончании, и составляла от 10 до 30 минут.

В ОГ, дополнительно к проводимым мероприятиям на стационарном этапе, применяли (в том числе в отделении реанимации) разработанные и утверждённые в нашем учреждении методики ИКТИ с помощью серийно выпускаемого отечественного аппарата «ИК-Диполь» и аппаратно-программного комплекса «Терагерцевая акупунктурная игла» [5; 109; 7; 106; 6]. Эта интервенция была единственной, что отличало ОГ от ГС.

Ретроспективная оценка результатов в основной и группе сравнения проводилась на основании оценки лечащими врачами (неврологами стационара и амбулаторно-поликлинических подразделений) субъективного и объективного характера жалоб, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, неврологических шкал, которые были получены из амбулаторных карт, историй болезни и были выкопированы, затем перенесены в индивидуальную регистрационную карту согласно этапам динамического наблюдения и потом в базу данных для анализа и обработки.

Для представления о нормальных значениях репрезентативных точек акупунктуры при использовании методик ИКТИ в ОГ, а также при их мониторинговании для сравнения этих показателей у пациентов с ОНМК, проведено исследование у 120 условно здоровых лиц: 60 мужчин и 60 женщин в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст $58 \pm 2,5$ лет).

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Обследование и формирование групп пациентов для исследования происходило из одного общего пула больных, госпитализированных в неврологическое отделение № 2, нейрореанимационное и отделение ОАИР с ПИТ № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Отбор пациентов для ОГ и ГС происходил по следующим **критериям включения** в исследование:

- Возраст от 18 и без ограничения.
- Установленный диагноз ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой и правой средней мозговой артерии, наружной и внутренней сонных артерий, и вертебробазилярной зоне (в том числе и после кардиохирургических операций, как осложнение).
- Верифицированный ишемический очаг (очаги) при МРТ или КТ исследованиях.
- Клиническая симптоматика ОНМК представлена: угнетённым сознанием, двигательными, зрительными, координаторными нарушениями и нарушениями функции тазовых органов.

Критерии не включения в исследование были следующие:

- Повторное ОНМК по ишемическому типу, малый ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака.
- Сахарный диабет 2 типа при декомпенсации. Ревматоидный полиартрит (обострение).
- Подагра (обострение).
- Бронхиальная астма (гормонозависимая).
- Проведение тромболизиса и тромбоэкстракции.
- Варикозная болезнь с выраженной недостаточностью (тромбофлебиты, трофические нарушения)

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие события:

- Выявление онкологического заболевания в ходе обследования или лечения.
- Выявление системного заболевания крови.
- Применение других методов физиотерапии в лечении и реабилитации и в отдалённом периоде до 3-х лет.

2.3 Методы исследования

Аппаратные методы исследования. Обследования пациентов проводилось по единой программе в соответствии со стандартом обследования больных с ишемическим инсультом на стационарном этапе в профильном отделении и в отделении реанимации в начальный (острейший) период заболевания (Таблица 8). Программа исследований проводилась на современном оборудовании и включала в себя лабораторные клинические и биохимические исследования, оценку электрокардиограммы (ЭКГ) (при необходимости суточный мониторинг ЭКГ), проведение ультразвукового сканирования интра- и экстракраниальных сосудов и компьютерную и/или магниторезонансную томографию головного мозга для нейровизуализации очага/очагов ишемического инсульта по градации современной морфометрической классификации (В.И. Скворцова и соавт., 2003). Клинико-биохимические показатели крови проводились при поступлении и перед выпиской из стационара, и в случаях необходимости с учётом показаний повторялись согласно стандарту для этой категории пациентов. Инструментальные методы КТ, МРТ проводились всем больным при поступлении для верификации диагноза. У четверых пациентов в ОГ проведена повторная КТ на предмет динамики полученных данных в связи тяжёлым течением заболевания.

Таблица 8 – Обследования, цели и используемая аппаратура

Исследование	Цель	Аппарат
Лабораторные исследования	По стандарту обследования при ИИ: общий клинический и биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, оценка активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного соотношения (МНО), определение фибриногена, С-реактивного белка, общего холестерина и его фракций.	CELL–DYN Ruby Hematology Analyzer by Abbott (США); ARCHИТЕКТ с8000 Clinical Chemistry Analyzer by Abbott (США)
ЭКГ	Базовая регистрация ЭКГ покоя, измерение и интерпретация ЭКГ по 12 отведениям ECG, мониторинг аритмий в диапазоне от 30 до 300 уд/мин.	Электрокардиограф MAC 500 от GE Medical Systems Information Technologies GmbH (Германия)
Суточный мониторинг ЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, оценка двигательной активности и положения тела пациента, скрининговое мониторирование дыхания (2 отведения реопневмограммы)	Холтер-монитор «КАРДИОТЕХНИКА–07» от «ИНКАРТ» (Россия)
Триплексное ультразвуковое сканирование экстракраниальных и интракраниальных сосудов шеи и головы	Оценка состояния сосудов: геометрия артерий, их проходимость, наличие стенозов, извитостей, перегибов, атеросклеротических бляшек, наличие тромбозов и окклюзий, выявление аномалий развития артерий. Оценка кровотока по каждому исследуемому сосуду, расчет общего мозгового кровотока	Система диагностическая ультразвуковая APLIO ARTIDA от Toshiba Medical Systems Corporation (Япония); Ультразвуковой аппарат “Vivid 7” от GE Vingmed Ultrasound AS (Норвегия)
КТ /КТ-Перфузия / МРТ	Нейровизуализационная верификация ИИ на основании градации морфометрической классификации: до 15 мм – малый, 15-30 мм – средний, более 30 мм – большой ишемический очаг	Мультиспиральный компьютерный рентгеновский томограф Somatom Definition AS–128; MAGNETOM Trio A Tim System от Siemens Medical Solutions (Германия)

Шкалы. Подходы к оценке клинической симптоматики и состояния пациентов в неврологической практике являлись общепринятыми. Для этого применялся ряд шкал (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка неврологической симптоматики и состояния пациентов

Неврологическая оценка	Шкала	Источник
Степень угнетения сознания	Шкала комы Глазго	Teasdale G., Jennet B. (1974) [373]
Регистрацию исследования неврологического статуса в остром периоде и в дальнейшем в динамике	Шкала инсульта национального института здоровья NIHSS	Brott T. И соавт, 1989; Biller J. И соавт, 1990 [221]
Степень двигательных нарушений и их динамика	Шестибалльная Шкала	L. McPeak (1996); M. Вейсс, (1986) [317]
Нарушения чувствительности и их изменения	Шкала Фугл-Майер	раздел «Н» (1975) [259]
Степень нарушения функций и жизнедеятельности	Шкала Рэнкин	Rankin J. (1957) [337]
Результат исхода реабилитации	Шкала Рэнкин	Rankin J. (1957) [337]
Индекс активностей повседневной жизни	Модифицированная 93кала Бартел (20 баллов)	D.Barthel (1955); модификация D. Wade (1992) [305].
Контроль динамики вертикализации пациента в положении сидя	Шкала Sandin & Smith оценки баланса в положении сидя	Sandin K.J., Smith B.S. (1990) [355]
Контроль динамики вертикализации пациента в положении стоя	Шкала Bohannon оценки баланса в положении стоя	Bohannon R.V. (1989) [215]

Числовые отображения, которые присваиваются различным проявлениям нарушенных функций в предлагаемых шкалах, в отдельности удобны для статистической обработки. Однако, для интегральной оценки лечебного эффекта, при суммировании баллов всех указанных шкал, некоторые из них не могут использоваться в прямом значении, поскольку имеют противоположную направленность векторов понятий «хуже-лучше» и «больше-меньше». В связи с этим для использования показателей шкал в статистической обработке данных было принято решение пользоваться **инвертированными шкалами с обратным значением** количества баллов, что описывается ниже.

В представленной работе шкала комы Глазго [373] использовалась у пациентов, находящихся в коме с угнетённым состоянием в первые сутки поступления и заполнялась в реанимационном отделении лечащим врачом (неврологом) и в некоторых случаях дежурным реаниматологом. Значения в баллах выставлялись по трём разделам: открывание глаз (1–4 балла),

двигательные реакции (1–6 баллов) и речевые расстройства (1–5 баллов). Суммарно оценка составляла от 3 до 15 баллов. Наличие комы проявлялось от 8 баллов и ниже. Пребывание в угнетённом сознания фиксировалось в сутках от начала возникновения и до его восстановления по шкале комы Глазго врачом реанимационного отделения или лечащим врачом-неврологом.

Шкала Рэнкин с градацией от 0 (нет симптомов) до 5 баллов (грубые нарушения жизнедеятельности) использовалась для оценки исхода реабилитации на стационарном этапе и в ходе этапного динамического наблюдения до трёх лет [337]. В соответствии с приказом МЗ РФ от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [96] улучшение (уменьшение) на 1 балл по шкале Рэнкин за период I этапа реабилитации рассматривается как признак надлежащего качества медицинской помощи.

Шкала инсульта национального института здоровья NIHSS (Brott T. Et al., 1989; Biller J. Et al., 1990) [221] направлена на регистрацию исследования неврологического статуса в остром периоде и в дальнейшем в динамике. Балльная оценка по модифицированной шкале NIHSS, состоящей из 15 пунктов, характеризующих основные функции, которые нарушаются вследствие инсульта, с градацией от 0 до 4 баллов, занимает 5–10 минут. Надежность шкалы подтверждена рядом исследований (Goldstein J.C. et al., 1989) [263]. Максимальное количество баллов – 31. Легкое течение инсульта определяется до 4 баллов, 5–21 балл средней тяжести и более 22 характерно для тяжелого неврологического статуса пациента.

Модифицированная шкала Бартел с 20-балльной суммарной оценкой отражает реальные действия пациента и выполнение функций по 10 пунктам относящихся к сфере самообслуживания и мобильности [305; 58]. Каждый пункт оценивается от 0 до 2–3 баллов. В зависимости от количества баллов показатели распределяются на 4 группы: группа I (0–5 баллов) соответствует выраженной зависимости; группа II (6–10 баллов) умеренной зависимости; группа III (11–15 баллов) лёгкой зависимости; группа IV (16–20 баллов) соответствует полной независимости в повседневной жизни.

Шестибалльная шкала оценки мышечной силы применялась для оценки степени пареза и указывала на соотношение силы мышц здоровой и пораженной сторон [317]. Минимальный балл равный 0 соответствовал и нулю % при соотношении силы здоровой и поражённой стороны мышц и характеризует степень пареза как паралич (отсутствие признаков напряжения при попытке произвольного движения); 5 баллам соответствует 100 % соотношение силы поражённой и здоровой стороны с отсутствием пареза; 4 баллам соответствует лёгкая степень пареза и соотношение 75 %; 3 баллам соответствует умеренный парез с соотношением 50 %; 2 баллам соответствует выраженный парез с соотношением 25 %; 1 баллу соответствует грубый парез с соотношением 10 %. Данная шкала заполняется лечащим врачом, как на госпитальном этапе, так и во время динамического наблюдения.

Шкала Фугл-Мейера является наиболее изученным и всемирно известным инструментом для оценки степени постинсультных нарушений [259]. Шкала была впервые опубликована Фугл-Мейером в 1975 году. В основу шкалы легли фундаментальные работы Сигне Брастром и описанные ею стадии восстановления после инсульта. Шкала содержит 5 доменов: двигательная функция, чувствительность, равновесие, амплитуда движений в суставах, болевая чувствительность. Шкала Фугл-Мейера рекомендована в официальных клинических рекомендациях «Инсульт у взрослых: нарушение двигательной функции верхней конечности. Клинические рекомендации» (2017 г.) [53]. В исследовании использовался раздел «Н» для оценки поверхностной чувствительности отдельно для 4 отделов конечностей: руки, кисти, ноги и стопы. Градация баллов представлена следующим образом: 0 баллов – грубое нарушение чувствительности; 1 балл – гипестезия (незначительное снижение и нарушение чувствительности); 2 балла соответствуют норме, т. е. отсутствуют нарушения. Наибольший балл, как для верхней, так и для нижней конечности соответствует 4. Для оценки функции поддержания вертикальной позы стоя использовалась шкала Боханнон (Bohannon R.V., 1989) [215]. Шкала имеет градацию баллов от 0 до 4 баллов. 0 баллов соответствует состоянию, когда пациент не может стоять, 1 балл

выставляется в том случае, когда пациент поддерживает равновесие менее 30 секунд со стопами на ширине плеч. 2 балла характерно для пациентов, сохраняющих равновесие более 30 секунд со стопами на ширине плеч (хотя в положении стопы вместе стоять не может). Когда пациент может стоять в положении со стопами вместе, но меньше 30 секунд, – соответствует 3 баллам. И 4 балла характерно для пациентов, поддерживающих вертикальную позу в положении стопы вместе 30 секунд и более. Данная шкала характерна для гемипарезов. Шкала Боханнон заполняется лечащим врачом до лечения исходно и в динамике. Результаты свидетельствуют о восстановлении двигательной функции, и могут использоваться для планирования реабилитационных мероприятий, в том числе и в научных исследованиях.

Оценка баланса в положении сидя проводилась с использованием шкалы Sandin & Smith (Sandin K.J., Smith B.S., 1990) [355]. Данная шкала проводится врачом ЛФК, лечащим врачом-неврологом или инструктором при возможности нахождения пациента в положении сидя не менее 15 секунд. Подталкивая пациента в разные стороны, необходимо контролировать его положение от падения. Градация баллов от 1 до 4. Один балл соответствует состоянию, когда пациент не в состоянии сидеть. Два балла характеризуют состояние, когда пациент может сидеть без опоры, но не может поддерживать равновесие при толкании во всех направлениях. Три балла выставляются при сидении пациента без опоры, но при толкании в паретичную сторону равновесие не поддерживает. И в 4 балла оценивается баланс в положении сидя, когда больной в состоянии поддерживает равновесие при толкании во всех направлениях.

Особенностью применения для исследования неврологических шкал является то, что они отражают динамику оцениваемых ими показателей в отдельности. В связи с этим для графического отображения при статистической обработке и получения интегрального результата при суммировании шкал, значения некоторых из них, считались в обратном порядке: т. е. за максимальное значение принимался минимальный балл (шкала комы Глазго, шкала Бартел, раздел «Н» шкалы Фугл-Мейер 1975), шкала оценки баланса пациента в

положении сидя (Sandin K.J., Smith B.S., 1990), шкала оценки баланса в положении стоя (Bohannon R.V., 1989). Применение приёма с фиксацией значений шкал в инвертированном виде (чем тяжелее – тем больше балл) позволило единообразно отразить в баллах функционального восстановления больных после перенесенного инсульта при статистической обработке данных. Отметим, что он уже использовался другими исследователями и рутинно применяется в исследованиях неврологического плана, в том числе в работах по инсульту [199; 220; 225; 379].

2.4 Технические характеристики аппарата для инфракрасно-терагерцевого излучения «ИК-диполь».

Техническое решение по разработке генераторов ТГц частот, модулированных средним и дальним ИК-диапазоном с длиной волны от 1-700 мкм, было разработано на основе гибких кремниевых нанотехнологий. ТГц модуляция осуществлялась во всём спектре излучения. Излучатель ИК диапазона с терагерцевой модуляцией представляет собой сочетание современных достижений фундаментальной физики, биологии и радиоэлектроники. Основные технологические звенья разработки представлены схематично на рисунке ниже (Рисунок 8).

Схема модели, которая показывает основные звенья, принципы возникновения, генерации и детекции ИК-излучения модулированного ТГц-частотами представлена на рисунке ниже (Рисунок 9) [280].

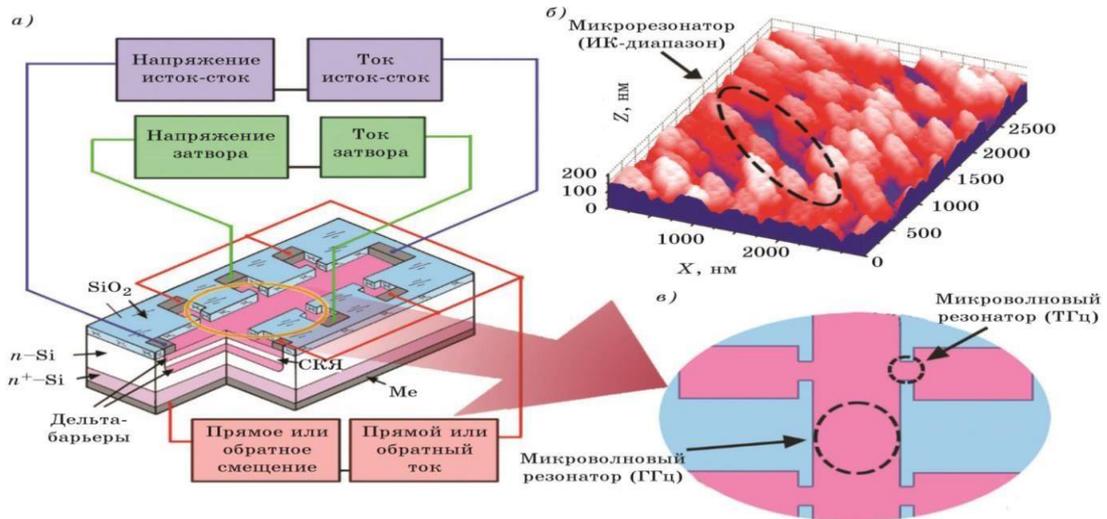


Рисунок 8 – Генератор ИК излучения с терагерцевой модуляцией представляет принцип сложной геометрии холловского мостика на основе сверхузкой кремниевой квантовой ямы (СККЯ) р-типа проводимости, ограниченной дельта-барьерами на поверхности монокристаллического кремния n-типа: (а) – со встроенными микрорезонаторами, настроенными на длины волн от 1 до 700 мкм со спектральным ИК диапазоном, соответствующим частотным характеристикам газов метаболитов, водородных связей, биохимических реакций; фрагмент СТМ-изображения (изображения, получаемые с помощью сканирующего туннельного микроскопа) [190], (б) – показывает микрорезонатор для регуляции ИК излучением реакций в гемоглобине и клеточных органеллах.

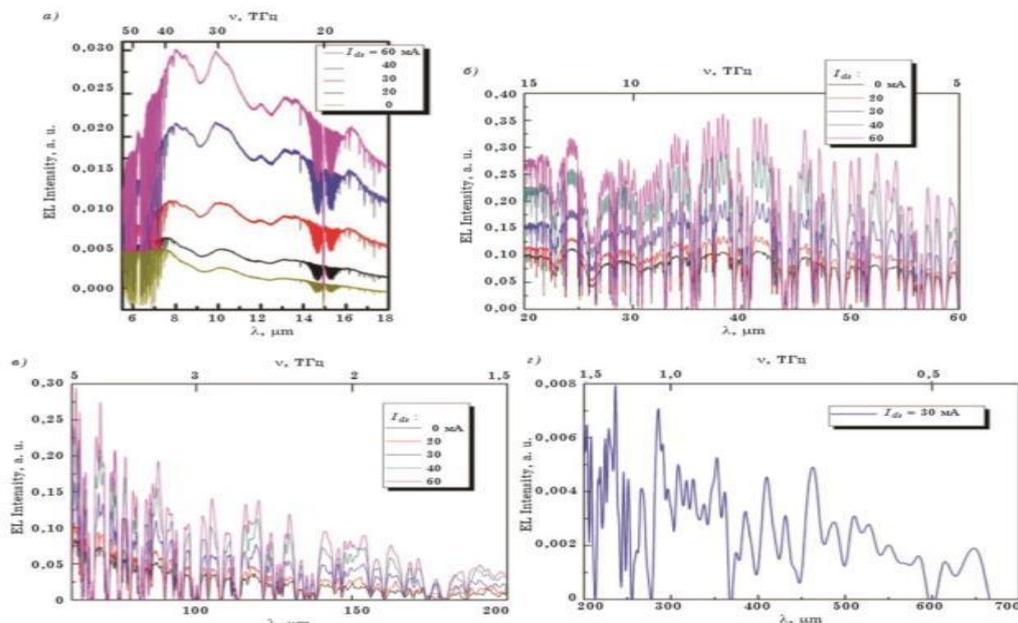


Рисунок 9 – Представлены фрагменты спектральных значений генератора кремниевого ИК излучателя с терагерцевой модуляцией. Осуществляется аппаратная генерация ИК излучения непрерывного спектра в диапазоне от 1 до 700 мкм. Модулирование в частотном диапазоне 40–1200 ГГц.

В работе применялся аппарат «ИК-Диполь», ТУ 9444–001–73353344–2007. Аппарат отечественного производства, серийно выпускаемый ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург, Россия.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № ФСР 2008/02520 от 29 апреля 2007 года (ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Рисунок Б.1).

Максимальная мощностью излучения 30 мВт у основания излучателя, с диаметром излучателя 9,5 см и площадью основания излучателя 79 см². Плотность интенсивности излучения 0,4 мВт/см² со стандартной экспозицией цикла работы составляла 22 мин 30 сек. Спектр длин волн инфракрасного диапазона излучения был от 1 до 700 мкм с терагерцевой модуляцией 0,086– 7,5 мкм и пиками частот: 10,6; 5,3; 0,2; 0,16; 0,087; 0,043; 0,09 ТГц (Рисунок 10). Аппарат защищен Российским и Международным патентами (ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Рисунки Б.2 и Б.3).



Рисунок 10 – Аппарат «ИК-Диполь» в работе

Макет системы терагерцевого излучения для пунктурного применения аппаратно-программного комплекса «Терагерцевая акупунктурная игла». АПК «ТАПИ» оснащен излучателем диаметром 8 мм и площадью охвата 1 см² при плотности потока мощности 15 мВт/см² во всём интегральном частотном спектре (Патент РФ на полезную модель № 170934) [106]. Спектр длин волн инфракрасного диапазона излучения аналогичен спектру длин волн аппарата

«ИК-Диполь» и составляет от 1 до 700 мкм с терагерцевой модуляцией 0,086–7,5 мкм и пиками частот: 10,6; 5,3; 0,2; 0,16; 0,087; 0,043; 0,09 ТГц (Рисунок 11).



Рисунок 11– Излучатель: вид сбоку и вид спереди

Инфракрасный бесконтактный термометр. Для оценки и мониторинга температуры в ТА использовался – инфракрасный бесконтактный термометр (ИБТ) (Рисунок 12). Прибор имеет возможность бесконтактного измерения температуры тела и прочих объектов, снабжен звуковой сигнализацией при выходе температуры за пределы установленной нормы.

Прибор имеет регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСЗ 2011/10946 и декларацию соответствия.



Рисунок 12 – Инфракрасный бесконтактный термометр и основные характеристики

2.5 Методики применения инфракрасно-терагерцевого излучения

В исследовании в условиях стационара (реанимация, палата профильного отделения, кабинет рефлексотерапии) проводилось однократное курсовое применение одной или нескольких методик ИКТИ в общем количестве от 8 до 12 процедур в зависимости от имеющейся неврологической симптоматики и динамики её регресса [135;136;141]. Длительность одной процедуры составляла 15; 22,5 и 30 мин. Расстояние от облучаемой поверхности до основания излучателя составляло 0–5 см. Процедуры проводились ежедневно в первой половине дня, за исключением выходных дней. **Термометрия ТА** (тест МТТА) осуществлялась перед каждой процедурой с оценкой клинической симптоматики.

В исследовании для **пациентов ОГ** были разработаны два варианта модифицируемой методики, используемой **при угнетении сознания**: 1) с воздействием транскраниально на область темени в проекции эпицентра акупунктурной точки Бай-хуэй (VG20) независимо от локализации зоны ишемии;

2) с воздействием на левое подреберье, в зоне шестого межреберья по срединно-подмышечной линии, где расположен эпицентр ТА Да-бао (Rp21) [109;343]. Курс от одной до 7 процедур.

У пациентов ОГ с очаговой неврологической полисимптоматикой

(выраженными головокружениями, головными болями, нарушением глотания, зрения, речи, координаторными расстройствами) использовалась методика ИКТИ с воздействием на эпицентр, часто используемой в рефлексотерапии, ТА Да-чжуй (VG14), расположенной в области воротниковой зоны (широко применяется в физиотерапии) с локализацией на середине межостистого промежутка VII шейного и I грудного позвонков по срединной линии спины [60;84;85]. Длительность курса составляла 8–10 ежедневных процедур [130].

При нарушении функции тазовых органов у пациентов ОГ применялась разработанная и ранее описанная методика ИКТИ с воздействием на эпицентр часто применяемой в рефлексотерапии ТА Гуань-юань (VC 4) [129], топография которой описана в авторитетных руководствах [60;84;85]: расположена над лоном на 2 пропорциональных отрезка по средней линии живота. Курс проводился в объёме 3–4 процедур до восстановления функциональных нарушений.

В методике лечения двигательных нарушений у пациентов ОГ использовался макет аппаратно-программного комплекса (АПК) «ТАПИ», с помощью которого осуществляется воздействие терагерцевым излучением на ТА строго локально с внутренним диаметром излучателя 8 мм. Данная методика была ориентирована на пунктурное воздействие ИКТИ при различной выраженности степени монопареза, гемипареза и тетрапареза [135]. Использовались следующие зоны для воздействия: изолированное использование ТА Хэ-гу (Gi4) на стороне поражения при монопарезе; при гемиплегии ТА Хэ-гу (Gi4) в сочетании с ТА Тай-чун (F3) на поражённой стороне, двустороннее применение ТА Хэ-гу (Gi4) при верхнем парапарезе; при тетраплегии одновременное двустороннее воздействие на ТА Хэ-гу (Gi4) и ТА Тай-чун (F3). Курс составляет 8-12 ежедневных процедур с последующим динамическим наблюдением.

Методика лечения пневмоний, как осложнения при инсульте заключалась в воздействии ИКТИ на область шестого межреберья по срединно-подмышечной линии, где расположен эпицентр ТА Да-бао (Rp21). Использовалась ТА при термоасимметрии на стороне с большим показателем. Это расширило возможности применения ИКТИ, как ЛФФ, позволив применять

данную методику при лечении других заболеваний различной этиологии (в том числе и в случае пневмонии при новой коронавирусной инфекции) [110; 134; 342; 341]. Курс 4-6 процедур.

2.6 Термометрия точек акупунктуры

Подготовительным этапом нашего исследования, которое описано в научной публикации [129], стало измерение температуры в ТА у практически здоровых лиц, которое проводилось в первой половине дня (с 9 до 12 часов утра) в условиях кабинета рефлексотерапии, в комфортных условиях при температуре в помещении 20–22 °С. Обследуемый находился до начала измерения в горизонтальном положении (лежа на кушетке) в течение 15 мин в состоянии покоя.

Проведение термометрии нами проводилось в определенной последовательности, поверхность ТА была обнаженной 5–10 мин. до проведения измерения. Следует отметить, что термометрия проводилась врачом-рефлексотерапевтом до проведения методики ИКТИ с соблюдением анатомо-топографических особенностей расположения ТА. При проведении термометрии использовался инфракрасный термометр с соблюдением положений, изложенных в инструкции по применению. Согласно положению руководства по использованию термометра, он использовался в сроки до истечения межпроверочного интервала, установленного Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии по дате, указанной при продаже изделия. Показатели измерений температуры проводилось в режиме «surface» (для измерения температуры поверхности). Эпицентр основания сканирующей поверхности термометра располагался над кожной поверхностью ТА на расстоянии 1–3 см.

В исследовании температура тела измерялась обычным ртутным медицинским термометром в правой подмышечной впадине [130]. Целью термометрии ТА явилось определение нормативных показателей (в известных работах не обнаружено) у практически здоровых лиц для сравнения с пациентами

после ОНМК [129].

2.7 Особенности термометрии у пациентов: тест мониторинга температуры точек акупунктуры

На основании предыдущего опыта лечения пациентов с ОНМК [126], для выбора зоны воздействия при использовании ИКТИ и контроля за динамикой клинической симптоматики применялся наиболее репрезентативный, удобный и оптимальный набор ТА согласно анатомо-топографическим данным. Учитывалось то, что часть пациентов находилась в реанимации (в вынужденном положении, иногда в фиксированном) или в профильном отделении и при этом подход к измерению точек должен быть наиболее доступным. Условиями правильности проведения термометрии являлось следующее: комфортная температура помещения и подлежащая измерению кожная поверхность ТА в течение 5-10 мин. должна быть обнажённой и не подвергаться термическому воздействию (гипотермии или обогреву).

Разработанная методика последовательности проведения мониторинга температуры точек акупунктуры (тест «МТТА») [111; 130], репрезентативных при данной нозологической патологии, включает три непарные ТА – (Бай-хуэй (VG20), Гуань-юань (VC4), Да-чжуй (VG14)) и три парные ТА – (Да-бао (RP21), Хэ-гу (Gi4), Тай-чун (F3)).

Следует отметить, что такой способ термометрии не требует активного участия пациента, бесконтактен, требует не более трёх минут времени. Состояние больного при этом не имеет значения для проведения измерения. Разницы «проведения термометрии, перечисленных ТА у пациентов в сознании, и при его угнетении нет.

Предложено в качестве мониторинга температуры у пациентов с ОНМК использовать следующие точки, имеющие взаимосвязь с неврологической симптоматикой: три непарные ТА: Бай-хуэй (VG20), Гуань-юань (VC4), Да-чжуй (VG14); и три парные ТА: Да-бао (RP21), Хэ-гу (Gi4), Тай-чун (F3).

ТА Бай-хуэй (VG20) локализуется на 7,5 пропорциональных отрезков кзади

[130]. от ТА Инь-тан (PC3), или на середине расстояния от ТА Шэнь-тин (VG24) и до ТА Нао-ху (VG17) [61]. Данная ТА представляет место стыка иннервации и васкуляризации левой и правой половины головы, шейных сегментов, тройничного нерва и является проекцией парацентральной дольки (малый таз, стопа).

ТА Да-бао (RP21) локализуется в VI межреберье по срединно-подмышечной линии. Эта ТА имеет влияние на трофическую функцию, отражает реактивность тонуса сердечно-сосудистой системы, наличие и состояние воспалительных процессов, оказывает влияние при воздействии на неё на регуляцию свёртывающей и антисвёртывающей системы крови.

ТА Хэ-гу (Gi4) локализуется в первом межпальцевом промежутке на уровне вершины кожной складки при приведении первого пальца, на возвышении первой межкостной мышцы. Эта ТА оказывает влияние на состояние и нормализацию деятельности центральной нервной системы и вегетативные нарушения, корригирует микроциркуляцию и тонус коллатералей сосудов шейного отдела (воротниковая зона), головного мозга и подкорковых структур.

ТА Тай-чун (F3) локализуется в сочленении между основаниями первой и второй плюсневых костей и первой и второй клиновидными костями. Считается, что данная ТА имеет отношение к корреспонденции венозного и мышечного тонуса, отражает функциональное состояние гемисфер мозга.

ТА Гуань-юань (VC4) локализуется на 2 пропорциональных отрезка выше лонного сочленения по средней линии живота. Данная точка имеет важное значение как рефлексогенная зона у пациентов с ИИ при наличии нарушения функции тазовых органов.

ТА Да-чжуй (VG14) локализуется на середине межкостистого промежутка VII шейного и I грудного позвонков по задне-срединной линии спины. В физиотерапии является эпицентром воротниковой зоны, часто используемой при самых различных заболеваниях и синдромах. В рефлексотерапии имеет широкие показания к применению, в том числе при наличии последствий ИИ и при вегетативных нарушениях, а также через эту ТА оказывается терапевтическое

[130]. влияние на механизмы центральной и сегментарной микроциркуляции[130,129].

2.8 Основные документы для сбора данных и регистрации результатов исследования

Для сбора и регистрации полученных данных при проведении диссертационного исследования были выбраны и разработаны информированное согласие и индивидуальная регистрационная карта с блоком неврологических шкал.

Информированное согласие является одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав субъектов исследования. Информированное согласие на участие в исследовании оформлялось после добровольного подтверждения пациентом его согласия после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами данного исследования.

Информированное согласие было документировано с помощью письменной подписанной и датированной формы (ПРИЛОЖЕНИЕ В).

Известно, что применение ИКТИ относится к немедикаментозному профилю и регламентируется ГОСТ Р ИСО 14155–2008, части 1 и 2 (2009) [34, 35], в соответствии с требованиями которого, на каждого исследуемого ведётся **индивидуальная регистрационная карта**.

ИРК – это бумажный и электронный документ, предназначенный для внесения в него информации по каждому испытуемому, предусмотренной протоколом клинического исследования.

Индивидуальная регистрационная карта служит для обеспечения сбора данных в соответствии с планом исследования и способствует эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам. Разработанная для исследования ИРК состоит из двух разделов. Первая часть содержит исходные клинико-демографические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, проводившихся в ходе пяти этапов

исследования. Второй раздел представлен набором неврологических шкал с целью динамического наблюдения за пациентами сроком до трёх лет.

2.9 Дизайн исследования

Данная работа, учитывая особенности основной группы, является ретроспективно/проспективным, нерандомизированным интервенционным клиническим исследованием и ретроспективно/проспективным нерандомизированным, наблюдательным исследованием для группы сравнения, в котором были соблюдены все этические требования, предъявляемые Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с участием людей» [394]. Схема дизайна исследования представлена на рисунке ниже (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Дизайн исследования

Этапы исследования:

I_A: Изучение мирового и отечественного опыта применения ТИКЛТ и ТГц как лечебного физического фактора в остром периоде ОНМК.

I_B: Изучение мирового и отечественного опыта применения неврологических шкал при ОНМК и формирование их набора, необходимого для проведения исследования (в том числе инвертирование шкал для интегративной оценки функционального состояния пациента).

I_C: Изучение мирового и отечественного опыта применения термометрии точек акупунктуры при ОНМК и разработка необходимого для проведения исследования собственного алгоритма мониторингования температурных показателей в репрезентативных точках акупунктуры (тест «МТГА»).

I_D: Изучение мирового и отечественного опыта производства генераторов ТГц излучения и наличия медицинской аппаратуры на их основе; выбор отечественного аппарата с широким спектром частот, соответствующего основным международным рекомендациям и стандартам проведения экспериментальных и клинических исследований; разработка собственной полезной модели к аппарату «ИК-Диполь» (ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург, Россия) для проведения пунктурного воздействия на точки акупунктуры (АПК «ТАПИ»).

II_A: Проведение собственных предварительных исследований на предмет оценки постоянства температуры в почках акупунктуры, отсутствия нагрева облучаемой поверхности за время экспозиции аппарата (22,5 мин.), наличия или отсутствия бактерицидного и бактериостатического эффектов при непосредственном воздействии на патогенную микрофлору в лабораторных условиях.

II_B: Проведение собственного предварительного исследования по определению нормативов температурных показателей в репрезентативных (по тесту «МТГА») точках акупунктуры у 120 условно здоровых пациентов для сравнения с показателями пациентов с ОНМК.

III: Разработка плана, методологии исследования, учётных форм; разработка методик ИКТИ при ОНМК в соответствии с наличием клинических синдромов и их динамикой в условиях стационара.

IV_A: Применение методик ИКТИ у пациентов с ОНМК в ОГ и сбор данных в ОГ и ГС по подгруппам (с угнетением сознания, очаговой неврологической полисимптоматикой и двигательными нарушениями) на стационарном этапе исследования до момента выписки.

IV_B: Динамическое наблюдение за пациентами ОГ и ГС в течение 3-х лет от момента госпитализации с поэтапным формированием базы данных (через 6, 12, 24 и 36 месяцев).

V: Статистическая обработка данных и интегративная оценка функционального состояния пациентов ОГ и ГС. Обобщение и анализ результатов исследования; создание гипотезы механизма действия ИКТИ как ЛФФ при ОНМК; формирование выводов и разработка практических рекомендаций. Внедрение методик ИКТИ при ОНМК в практическую деятельность и научно-педагогический процесс как одного из вариантов персонифицированной диагностики, лечения и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Этапы проведения исследования представлены на рисунке ниже (Рисунок 14).

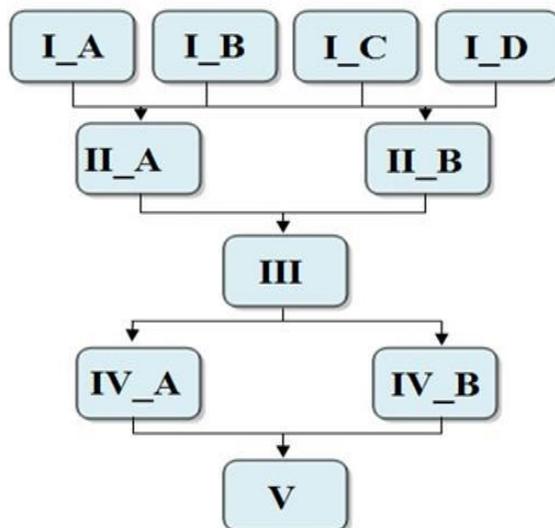


Рисунок 14 – Этапы проведения исследования

Для решения поставленных задач были сформированы группы пациентов. Основная группа (ОГ) состояла из 100 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $61,4 \pm 2,4$ года) из них 56 (56 %) мужчин и 44 (44 %) женщины.

Группа сравнения (ГС) состояла из 80 больных из них 39 (49 %) мужчин и 41 (51 %) женщина, в возрасте от 21 до 84 лет (средний возраст $60,2 \pm 1,2$ года). От каждого участника исследования или его законного представителя было получено информированное согласие, а протокол исследования был одобрен Экспертным Советом по этике медицинского учреждения, в котором данное исследование проводилось (ПРИЛОЖЕНИЕ В).

2.10 Методы статистической обработки полученных результатов

Во всех случаях выборки пациентов ОГ сравнивались с выборками соответствующих подгрупп ГС, то есть, сравниваемые группы были **несвязанными**. По каждому из анализировавшихся параметров формулировались **нулевая** и **альтернативная** гипотезы [95]. **Нулевая гипотеза (H_0):** «Использование терагерцевого излучения **не** даёт достоверного дополнительного положительный эффекта в сравнении с только стандартным лечением». **Альтернативная гипотеза (H_a):** Использование терагерцевого излучения **даёт** достоверный дополнительный положительный эффект в сравнении с только стандартным лечением.

Математико-статистический анализ цифрового материала, представленного в диссертации, осуществлён методами вариационной статистики с помощью софта **LibreOffice Calc**. Выборки с числом вариантов **более 20** тестировались на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова

[19] и в случае их нормальности далее анализировались методами параметрической статистики [130]. Оценка достоверности различий средних арифметических величин в ОГ и ГС проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. При этом заключение о достоверности принималось при значении $p < 0,05$. Для выборок с числом **вариант 20** и менее вначале генерировались

гистограммы и проводилось их визуальное изучение на предмет нормальности распределения.

Если конфигурация гистограмм не противоречила гипотезе о нормальности распределения, то такие выборки после дополнительной проверки их на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова далее также анализировались методами параметрической статистики [19].

В случаях, когда конфигурация гистограмм оказывалась явно негауссовой, выборки анализировались методами **непараметрической** статистики. Конкретно использовался ранговый **U-критерий Манна-Уитни** [19, 130].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ПРИМЕНЕНИЯ ИНФРАКРАСНО-ТЕРАГЕРЦЕВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА МОНИТОРИРОВАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТОЧЕК АКУПУНКТУРЫ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

Основными предпосылками для выявления температурных аномалий у пациентов с ОНМК явился анализ методик и полученных данных экспериментальных и клинических работ [142; 146; 346; 100] по регистрации температур различных областей, зон и ТА. Известно, что различные патологические процессы и симптоматика имеют взаимосвязь с рефлексогенными зонами Захарьина-Геда и системой точек акупунктуры, использование методов рефлексотерапии, «стыковка» этих принципов и понятий с применением современных ЛФФ и совершенствованием технических способов термометрии может явиться основанием для более углубленного подхода к лечению и реабилитации пациентов с ОНМК. Известно, что во многих случаях локальные изменения температуры различных участков тела опережают другие клинические проявления. Данный факт очень важен для ранней диагностики и своевременного лечения, и, следовательно, целесообразность использования термометрии этих областей является достаточно обоснованной [142, 146, 346], а внимание врачей к термометрии, как косвенному маркеру исходного состояния пациентов и инструменту динамического наблюдения за больными с ОНМК, является вполне оправданным.

Нами отмечено, что тесты в акупунктуре для диагностики, основаны на определении температурной чувствительности к воздействию теплом, холодом, постоянным электрическим током в различных режимах. В отдельных публикациях, авторы их рекомендуют применять для выявления участков (зон) кожного покрова ТА, для применения ЛФФ, для контроля за лечебным и реабилитационным процессом, который оценивается по динамике температуры в

[130] данных зонах [100].

Рассматривая раздел, связанный с термометрией, такой как тепловидение, отметим, что впервые оно было с успехом применено в промышленности в 1925 г. в Германии. И только в 1956 г. канадский хирург R. Lawson использовал термографию для диагностики заболеваний молочных желёз, тем самым положив начало медицинской термографии. Первые термографические исследования у нас в стране выполнили М.М. Мирошников и М.А. Собакин в 1962 году [300; 301; 92; 152; 229].

Следует обратить внимание на предложенный В.Г. Вограликом метод рефлексодиагностики с использованием аппаратуры для инфракрасной термографии, в процессе которого выявляется небольшая часть ТА, преимущественно связанных с поражёнными органами или системами организма и впервые базирующийся на контроле за динамикой температуры в ТА, отражающих поражение тех или иных органов и систем организма [27, 87]. Предлагаемый метод позволяет использовать дифференцированный подход к лечению и позволяет оценивать его динамику и эффективность. В отдельных работах в дальнейшем было показано, что при проведении инфракрасной термометрии (ИКТ) необходимо строго соблюдать параметры диагностического исследования и строго следовать стандартам разработанных протоколов [227].

В исследовании “The technique of infrared imaging in medicine” (E.F.J. Ring, K. Ammer, 2000) было показано, что метод термометрии, может давать достоверные результаты только при соблюдении исследователями определённых стандартов, таких как параметры кабинета для обследования, условия обработки изображений и анализа результатов. Перечисленные особенности применения метода ИКТ сдерживают широкое применение его при ОНМК, в том числе в реанимационном отделении с использованием интенсивных методов лечения у этой категории больных [344].

По некоторым представлениям рассмотрение температуры поверхностных слоев кожи считается менее важным, по сравнению с глубинной температурой тканей, и для этих целей был предложен метод регистрации температуры в виде

[130] радиотермометрии [162, стр. 130–150]. Первые отечественные клинические и экспериментальные исследования в этом направлении при ОНМК были проведены совместно членом-корреспондентом АН СССР В.С. Троицким и А.В. Густовым [129,130] в 1977 г. В Научно-исследовательском радиофизическом институте (г. Горький) и в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова [162]. Разработанные ими подходы, для абсолютного измерения температуры у практически здоровых лиц позволили определить показатели (условная норма) различных областей тела, установили разницу между глубинной и кожной температурой. Установленная в экспериментальных исследованиях термоасимметрия позволила им установить границы колебаний этого показателя в зависимости от давности инсульта, а также оценить снижение глубинной температуры в эксперименте в проекции очага поражения. В этих работах также показана неравномерность топографии церебральной температуры в различных областях головы, где разница между кожной температурой колебалась от 1,5 до 3,0 °С. По мнению этих исследователей, найденные температурные аномалии, были связаны, в первую очередь, с характером нарушений при ОНМК, что явилось важным аргументом для клинической практики. Полученные ими данные были положены в основу для дифференцированного применения ЛФФ при лечении и на этапах реабилитации этих пациентов, а также в корректировке медикаментозной терапии. Нами отмечено, что сложность применения данной методики не получила широкого распространения в клинической практике, но положила начало для выявления температурных аномалий при ОНМК с помощью других подходов.

В работах по термометрии заслуживает внимания один из подходов по измерению этого показателя в ТА ушной раковины, разработанный проф. Н.Н. Богдановым. В настоящее время метод применяется для оценки вегетативного статуса и получил в литературе название «аурикулярный криорефлексотест» [16]. Данный подход научно доказан и используется на практике. Достоинство метода состоит в возможности комплексной оценки показателей общего вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения деятельности отдельных висцеральных систем

[130] и их реактивности. Следует отметить, что эта методика требует активного участия больного и при наличии определенной клинической симптоматики (тяжелое состояние пациента, угнетённое сознание, нарушение чувствительности, речи и др.) не может использоваться у таких пациентов.

По нашему мнению, значение и информативность регистрации температуры поверхностной (зон кожи и ТА) и глубинной (тканей и органов) остается актуальной до сегодняшнего дня. С развитием техники совершенствуются средства термометрии. Наиболее современным и простым средством термометрии кожных покровов и ТА, использующихся в медицинских целях, является инфракрасный бесконтактный термометр.

Известно, что тело человека излучает поток тепловой энергии в области инфракрасной части спектра с диапазоном длины волны от 3 до 20 мкм и максимум излучения наблюдается при длине волны около 9 мкм [50]. Величина излучаемого потока достаточна для того, чтобы его можно было обнаружить с помощью бесконтактных приемников инфракрасного излучения, которым и является ИБТ. В последние годы на рынке появилось большое количество ИБТ отечественных и зарубежных производителей («Тетрон» Россия, «Medisana FTN» Германия, «TermoFokus» Италия, «ДЕКО WD 01» Китай и др.), которые позволяют получить максимально точные данные о температуре в лоцируемой области кожного покрова в течение очень короткого времени (0,5–5 секунд). Принцип действия данных термометров основан на бесконтактном измерении инфракрасного излучения, исходящего от локально измеряемой области тела, в том числе и ТА.

На основании вышеизложенного отметим, что одной из задач данного раздела работы было обоснование применения мониторинга температуры кожной поверхности в зоне расположения репрезентативных ТА для определения избирательного воздействия. Далее необходимым был контроль за динамикой симптоматики при курсовом применении методик ИКТИ в комплексном лечении и ранней реабилитации пациентов с ИИ [130,16].

Целесообразно измерение температуры в ТА перед проведением процедур

ИКТИ, в отдельных случаях и после. Для интерпретации и анализа показателей мониторинга температуры в ТА у пациентов с ИИ было предварительно проведено исследование на группе из 120 условно-здоровых лиц для их сравнения.

Данные о нормальных значениях температуры тела представлены ниже на гистограмме (Рисунок 15). Максимальное значение было равно 36,9 °С, минимальное 36,3 °С и среднее составило 36,6 °С. Таким образом, полученные показатели у здоровых лиц находились в коридоре физиологической нормы.

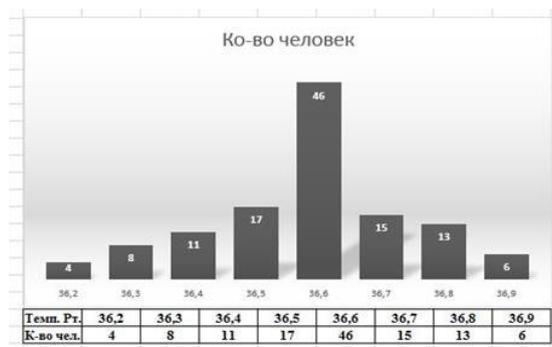


Рисунок 15 – Распределения показателей температуры тела 120 условно здоровых обследованных с использованием ртутного термометра в правой подмышечной впадине.

Усреднённые результаты оценки температуры в выбранных парных и непарных репрезентативных ТА у условно здоровых лиц наглядно представлены» [130,129] статистические данные измерений температуры кожной поверхности в эпицентрах точек акупунктуры (измерения инфракрасным бесконтактным термометром) и температуры тела в правой подмышечной впадине (измерения ртутным термометром) у 120 условно здоровых субъектов представлены в таблицах ниже (Таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Показатели температуры в парных ТА у 120 условно здоровых обследованных, инфракрасный бесконтактный термометр

Т°С (ИБТ), n=120, Эпицентр ТА	Хэ-гу (Gi4)			Да-бао (RP21)			Тай-чун (F3)		
	dextra	sinistra	разница	dextra	sinistra	разница	dextra	sinistra	разница
Минимальное	27,3	27,5	0,0	28,9	28,7	0,0	27,8	27,9	0,0
Максимальное	33,1	32,8	0,5	32,7	32,0	0,5	32,0	31,7	0,5
Среднее	29,9	30,1	0,3	30,8	30,9	0,3	29,4	29,5	0,3
Б	1,1603	1,1836	0,1296	1,1075	1,1148	0,1442	0,8065	0,8565	0,1384
±m	0,103	0,108	0,012	0,101	0,102	0,013	0,074	0,078	0,015

Для **парных симметричных** точек принималась во внимание их температурная асимметрия. Например, для точки Да-бао (RP21) за нормальную величину **максимальной температурной асимметрии** принималось значение $M + 2\sigma$, равное $0,3 + 0,2884$ °С, округленно $0,6$ °С, также включающее более 95% всех нормальных величин.

Таблица 11 – Показатели температуры в непарных ТА (инфракрасный бесконтактный термометр) и в правой подмышечной впадине (ртутный термометр) у 120 условно здоровых обследованных

Т°С, ИБТ (эпицентрТА)+ ртутный (правая подмыш. впадина, n=120	Бай-хуэй (VG20)	Да-чжуй (VG14)	Гуань-юань (VC4)	Правая подмышечная впадина
Минимальное	29,2	29,1	29,8	36,2
Максимальное	32,8	33,4	33,8	36,9
Среднее	31,0	31,6	31,9	36,6
Б	0,9085	0,8089	1,0250	0,1626
±m	0,083	0,074	0,094	0,015

Для **непарных** точек при планировании терагерцевой терапии учитывались абсолютные температуры. Например, для точки Бай-хуэй (VG20) за нормальную величину принимался интервал $M \pm 2\sigma$, равный $31,0 \pm 1,817$ °С, округленно от 29 до 33 °С, включающий более 95% всех нормальных величин.

Как следует из результатов проведенного теста МТТА, вариабельность

[130]. температуры в парных ТА колебалась от нуля до 0,5 °С, в среднем составляя величину 0,3 °С.

Представление о величинах выявленной нами термоасимметрии в парных ТА у 120 условно здоровых обследованных отражено на рисунке ниже (Рисунок 16).

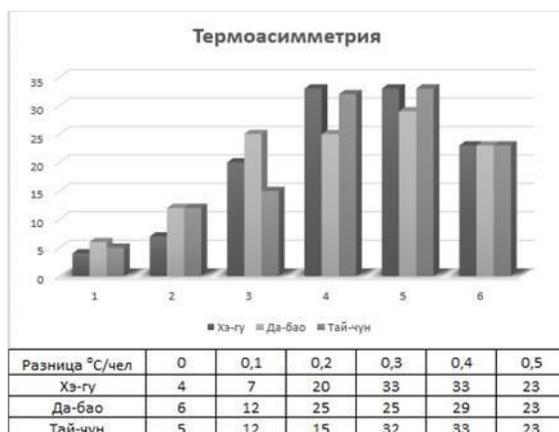


Рисунок 16 – Значения термоасимметрии в парных ТА (даны в градусах с порядком очередности названия точек и распределения столбцов по цвету)

Из данной гистограммы следует, что наибольшее количество измерений приходилось на величину термоасимметрии, равную 0,2–0,4 °С, что согласуется с данными других исследователей [91; 356]. В связи с выявленным максимальным значением термоасимметрии равным [130] 0,5 °С у условно «здоровых» [129], эта величина и была принята нами за верхнюю границу интервала (при нижней, равной нулю).

Полученные результаты значений абсолютных величин температуры в ТА и параметры термоасимметрии были использованы нами для сравнения у пациентов с ИИ основной группы с угнетением сознания, множественными очаговыми симптомами (неврологической полисимптоматикой) и у пациентов с преимущественно двигательными нарушениями при курсовом применении ИКТИ на стационарном этапе.

3.1 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с угнетением сознания в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе лечения

Коматозное состояние является одним из показателей тяжести ОНМК, фактором риска осложнений, увеличивает восстановительный период, создает сложности в дальнейшем по коррекции психоэмоционального статуса и его стабилизации. Раннее развитие осложнений у этой категории больных удлиняет сроки пребывания пациента в стационаре, сдерживает применение и снижает эффективность реабилитационного лечения [30]. Особенностью применения шкалы комы Глазго у этих пациентов являлось то, что степень утраты сознания до применения ИКТИ оценивалась однократно, данные в баллах, количество дней в коме и статистическая обработка, приводятся ниже. Для дифференцированного выбора методик ИКТИ при угнетённом состоянии сознания использовался тест «МТТА». Выявленный коридор условной нормы вначале у практически здоровых лиц показателей температуры и термоасимметрии, дал возможность на основании этих данных сравнивать результаты значений у пациентов с ОНМК и принимать решение для выбора зоны воздействия при курсовом применении методик ИКТИ.

Методики ИКТИ применялись с помощью аппарата «ИК-Диполь» для восстановления сознания, а при двигательных нарушениях использовался точечный излучатель макета АПК «ТАПИ». При этом учитывалась длительность угнетённого сознания, как основного синдрома и последующая симптоматика, а также показатели теста «МТТА».

До применения методик ИКТИ в состоянии комы сроком 1 сутки, находились 7 (23 %) пациентов, 5 (17 %) пациентов 2-ое суток, в 10 (33 %) случаях 3-е суток, у 4 (13 %) пациентов угнетённое состояние сознания сохранялось 5 суток. Следует отметить, что 4 (13 %) пациента находились в коме 11 суток до применения ИКТИ. На основании полученных данных отметим, что раннее (до 3 суток) применение ИКТИ, как правило, транскраниально, (первый вариант методики) в 40 % от всех случаев приводит к восстановлению сознания после первой процедуры и в 33 % после 3 процедур. В остальных 13 %

наблюдений, находящихся в коме 5 суток, этот период увеличивается до 7 процедур. У 2 (7 %) пациентов, находящихся в коме 11 суток, удалось получить восстановление сознания при применении трех процедур (использовался второй вариант методики при угнетенном сознании).

У 15 (50 %) пациентов из 30 с нарушением сознания температура в первые сутки после инсульта в ТА Бай-хуэй (VG20) была в среднем на 3–4,5 °С (среднее значение 3,6 °С) выше верхнего порога условной нормы (32,8 °С) и в 3 (10 %) случаях на 3,1–3,6 °С. У 4 (13 %) пациентов показатель температуры в этой точке был больше максимального значения на 1,7–2 °С. Восстановление сознания у данной категории произошло при транскраниальном воздействии (первый вариант методики при угнетенном сознании) в 74 % случаев.

Отметим, что в 4 (13 %) случаях с угнетённым сознанием (до 5 суток) температура в ТА Бай-хуэй (VG20) соответствовала пределу максимального значения коридора нормы 32–32,8 °С, сознание восстановилось после 5 процедур (второй вариант методики при угнетённом сознании). У 4 (13 %) пациентов, которым процедуры ИКТИ были начаты с 11 суток угнетённого сознания, температура в данной ТА была 26–28,5 °С, т. е. даже ниже условной нормы.

После применения ИКТИ [130] на 11 сутки от начала угнетённого сознания, восстановление сознания произошло в двух случаях после 3 процедур и в двух наблюдениях после 7 проведенных в реанимации процедур со стабилизацией на границе верхнего коридора нормы температуры ТА Бай-хуэй (VG20).

После 3–5 процедур ИКТИ на ТА Бай-хуэй (VG20) у 30 % пациентов, находящихся одни сутки в коме на фоне восстановления сознания, отмечалось приближение температуры в данной ТА к верхнему коридору нормы (32,8 °С), а у остальных – температура в данной точке восстановилась в пределах средних значений коридора нормы (31,0 °С). У 4 пациентов с показателями температуры в ТА Бай-хуэй (VG20) 26–28,5 °С, после восстановления сознания, оказались двигательные нарушения по типу тетраплегии.

При обследовании у 74 % пациентов в состоянии комы отмечено повышение температуры в ТА Бай-хуэй (VG20) выше верхнего значения

условного коридора нормы в пределах от 1,7 до 4,5 °С (среднее значение 3,6 °С) и в 4 случаях (13 %) с угнетённым состоянием (7 суток) температура в данной точке оказалась меньше нижнего показателя условной нормы и соответствовала 26–28,5 °С.

Градации температуры, выше и ниже границ условного коридора нормы у пациентов в остром периоде с угнетённым состоянием сознания, являются основанием для первого варианта методики ИКТИ.

У 4 (13 %) пациентов с ОНМК, находящихся в коме 11 суток до начала применения ИКТИ, температура в этой точке не превышала границу верхнего коридора нормы, что является основанием для второго варианта методики.

В 4 (13 %) случаях, у пациентов с угнетённым состоянием, температура в данной точке зафиксирована в пределах 32–32,8 °С т. е. соответствовала верхнему значению условной нормы и воздействие в этих случаях проводилось на ТА Дабао (RP21) (методика второго варианта при угнетённом сознании).

Этим пациентам ИКТИ проводилось с 7 суток от момента угнетённого сознания. Восстановление сознания у пациентов совпадало с уменьшением термоасимметрии, которая находилась исходно в пределах от 2,8 до 4,2 °С (при норме до 0,5 °С) и регрессом неврологического дефицита. Количество процедур от момента применения и до восстановления сознания у этих пациентов составило 5–7 процедур.

По нашим данным, повышение температуры выше коридора нормы на 3–4,5 °С выше верхнего порога условной нормы (32,8 °С) во взаимосвязи с клинической симптоматикой может отражать в остром периоде ОНМК (до 5 суток) степень и выраженность воспалительных проявлений в очаге поражения независимо от его локализации в головном мозге, что согласуется с данными отечественных исследований В.С. Троицкого и А.В. Густова (1977, 1985).

Можно отметить, что снижение величины температуры в ТА Бай-хуэй (VG20) от 29 до 26 °С т. е. ниже интервала нормы, по нашему мнению, возможно свидетельствует о декомпенсации центральных механизмов сосудистой регуляции и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Значимым

[130] уровнем тяжести состояния, по нашим наблюдениям, можно считать показатель в коридоре 26–29 °С. Как правило, такие значения температуры отмечались у пациентов при тяжелом течении ОНМК после 5–7 суток от его дебюта без положительной динамики до применения ИКТИ.

После восстановления сознания было установлено, что у 2 (7 %) пациентов с ОНМК отмечалось нарушение двигательной активности по типу монопарез, у 24 (80 %) человек – в виде выраженного гемипареза и у 4 (13 %) пациентов тетраплегия. У 10 (30 %) наблюдаемых на фоне очаговой неврологической симптоматики были выявлены нарушения функции тазовых органов. В 20 % случаев были обнаружены расстройства речи, глотания и зрения. Согласно точке зрения ряда исследователей (Н.М. Жулев и соавт. 2004), данные симптомы следует относить к проявлениям очаговой симптоматики [47]. При проведении теста «МТТА» было отмечено повышение температуры на 2–4 °С выше коридора нормы при верхнем монопарезе в ТА Хэ-гу (Gi4), а при нижнем монопарезе – в ТА Тай-чун (F3) на стороне пареза по сравнению со здоровыми конечностями» [130,129]. При наличии гемипарезов использовалось направленное воздействие точечным излучателем макета АПК ТАПИ поочередно на эпицентры ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3) в области кисти и стопы пораженной стороны. При тетрапарезе использовали ИКТИ на эпицентры обеих ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3). «В процессе лечения было отмечено, что при наличии монопарезов температура в ТА на стороне поражения приближалась к верхней границе здоровой стороны к 4–5 процедуре ИКТИ-воздействия и это, как правило, совпадало с регрессом двигательных нарушений» [129]. При тетрапарезе стабилизация температуры в ТА происходила после 6-8 процедуры в пределах условной нормы, равной для ТА Хэ-гу (Gi4) 27,3–32,8 °С без асимметрии, и для точки Тай-чун (F3) – 27,8–31,5 °С, также без наличия асимметрии.

При нарушении «функции тазовых органов, после восстановления сознания, нами было отмечено увеличение температуры на 3,5–5 °С выше верхнего порога нормы в ТА Гуань-юань (VC4). После 3–5 процедур наблюдалось восстановление температуры в данной ТА до уровня коридора, равного 29,8–31,9 °С. И к этому

[130] времени нами было отмечено заметное улучшение физиологических отправлений (появление регулярности и полноты опорожнения мочевого пузыря и кишечника) [130].

У трёх (10%) пациентов с ОНМК, у которых отмечались инфильтративные изменения в легких, ИКТИ-воздействие осуществлялось на ТА Да-бао (RP21). Излучатель устанавливался на стороне с большим абсолютным значением температуры (термоасимметрия составляла от 3,2 до 4,5 °С). После 4–6 процедур ИКТИ наблюдалась положительная рентгенологическая динамика, что совпадало со снижением и стабилизацией температуры в данной ТА в пределах коридора 28,9–32,8 °С и уменьшением термоасимметрии от 1,2 до 0,5 °С. При этом наблюдалось также снижение лейкоцитоза, СОЭ и СРБ, и их нормализация в дальнейшем. Полученные результаты совпадают с данными лечения 2-х пациентов с нозокомиальными (НК) и вентилятор-ассоциированными пневмониями (ВАП) с использованием ИКТИ-воздействия в условиях стационара, полученные нами ранее в ходе работы над патентом и статьёй» [139;110;129; 132].

Методика применения ИКТИ при наличии пневмонии обусловленной новой вирусной инфекцией нашла отражение в дальнейшей работе у пациентов без ОНМК, и была дополнена воздействием на область щитовидной железы [341].

Отметим, что пациенты ОГ до применения ИКТИ находились в состоянии комы суммарно 114 суток (от одних до 12 суток), а ГС – 65 (от одних до трёх суток). В таких случаях подобрать ретроспективно пациентов ГС для сравнения по такому критерию было сложно. Но, несмотря на это, при статистической обработке удалось получить подтверждение, что сравниваемые группы исходно представлены из одного пула. В таблице ниже приводятся показатели для сравнительной оценки ОГ и ГС (Таблица 2).

Следует отметить, что при угнетённом сознании у пациентов для оценки их состояния использовалась только шкала комы Глазго. Уменьшение сроков пребывания пациентов ОГ в реанимационном отделении по сравнению с больными ГС до двух суток значительно сокращает фармакологическую нагрузку, ускоряет перевод на профильное отделение и позволяет раньше начать

адекватные реабилитационные мероприятия.

Сокращение на трое суток пребывания пациентов ОГ в профильном отделении делает возможным более ранний перевод их на второй (амбулаторно-поликлинический) этап реабилитации и при наличии показаний приближает третий (санаторно-поликлинический) этап реабилитации.

Уменьшение на двое суток койко-дня в реанимации и на трое суток в профильном отделении повышает качество дальнейшей жизни пациентов и требует дальнейших исследований экономической эффективности [154].

Таблица 12 – Сравнение ОГ и ГС по некоторым количественным показателям больных с ОНМК, находившихся при поступлении в стационар в коматозном состоянии

Показатели	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30	t-критерий по Стьюденту; p
	M±m	M±m	
Шкала комы Glasgow , баллы	10,23±0,35	10,43±0,24	0,64; p>0,05
Продолжительность пребывания в отделении реанимации, сутки	5,47±0,59	6,90±0,59	0,09; p>0,05
Продолжительность пребывания в неврологическом отделении, сутки	17,93±0,87	20,33±0,90	0,06; p>0,05

***Примечание** – Исходная оценка в обеих группах приводится с обратным отображением ШКГ, т. е. показатель в ОГ со значением 10,23±0,35 баллов соответствовал величине 6,23±0,35 балла и, соответственно, 6,43±0,24 балла в ГС, что было ниже 8 баллов, а это характерно для коматозного состояния

Динамика выявленных после восстановления сознания симптомов отражена на основании применения шкалы Бартел (с обратным значением) при сравнительной оценке пациентов ОГ и ГС (Таблица 3). Представленные в таблице данные свидетельствуют, что исходные 19,80±0,15 баллов в ОГ против 19,03±0,24 ГС, характеризует пациентов ОГ как более тяжелых, хотя достоверно это и не подтверждается. Однако, результаты статистической обработки данных при выписке достоверно подтверждают более быстрое функциональное восстановление у больных этой группы. Показатель обратной шкалы Бартел в ОГ при выписке, равный 4,20±0,74 балла против 10,46±0,78 в ГС (t-критерий по Стьюденту 2,77 при p<0,01), в 2,5 раза превалирует при сравнительной оценке

этих результатов, что свидетельствует о преимуществе лечебно-реабилитационных мероприятий, которыми являлись методики ИКТИ, используемые в ОГ.

Таблица 13 – Сравнительная оценка восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК, находившихся при поступлении в стационар с угнетением сознания и при выписке (обратный 20-балльный индекс **Barthel**), основная группа против группы сравнения

Этапы наблюдения	Показатели				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	баллы M±m	кол-во больных	баллы M±m	
При поступлении в стационар	30	19,80±0,15	30	19,03±0,24	Не достоверно
При выписке	30	4,20±0,74	30	10,46±0,78	2,77; p<0,01

Таким образом, восстановление в первую очередь сознания способствовало дальнейшему уточнению клинической симптоматики, неврологического дефицита и других выявляющихся нарушений, а в дальнейшем, как видим, и влияло на функциональное восстановление пациентов ОГ. Такой подход, на основании постоянного анализа клинической симптоматики, по нашему мнению, обеспечивал раннее применение методик ИКТИ при неврологическом дефиците, который выявлялся после восстановления сознания и позволял в дальнейшем планировать лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия для этих пациентов. Представленные данные свидетельствуют о том, что дополнение лечебно-реабилитационных мероприятий методиками ИКТИ при угнетённом состоянии в ОГ повышает эффективность восстановления сознания и способствует более раннему регрессу неврологических нарушений, по сравнению с пациентами ГС на стационарном этапе. Основанием для транскраниального использования ИКТИ у пациентов с угнетённым сознанием послужили также материалы исследования, защищенного патентом [109].

3.2 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с очаговой неврологической полисимптоматикой в остром периоде ишемического инсульта и на стационарном этапе лечения и реабилитации

В связи с множеством имеющихся симптомов исходно у пациентов с сохранённым сознанием, но со значительным нарушением состояния и сложностями функционирования, они были выделены в категорию с «полисимптоматикой» (наличие более двух симптомов, в том числе и различное их сочетание: нарушения глотания и координации, речи, чувствительности, зрения, выраженные головокружения, икота, гипертермия, психомоторное возбуждение, выраженная слабость). В исследовании пациентов с «полисимптоматикой» применялись все перечисленные неврологические шкалы, за исключением шкалы комы Глазго, так как пациенты находились в сознании.

В ОГ из 30 пациентов отмечались исходно выраженные головокружения, слабость, икота и нарушение глотания в 22 (70 %) случаях; зрительные, речевые и координаторные расстройства с гипертермией, психомоторным возбуждением и головокружениями наблюдались у 8 (27 %) пациентов.

Основной методикой у данной категории больных ОГ было применение ИКТИ на область воротниковой зоны с эпицентром ТА Да-чжуй (VG14) со стандартной экспозицией 22,5 минуты до стабилизации температуры в течение 2 дней в пределах нормального коридора 29,1–33,4 °С характерного для этой ТА. Исходное превышение температурного коридора наблюдалось от 2,2 до 4,6 °С выше верхнего коридора нормы, со средним значением 4,2 °С в 30 случаях ОГ. Следует отметить, что снижения температуры ниже минимального коридора не отмечалось.

В 18 (82 %) случаях из 22 восстановление глотания наблюдалось после 6 процедур и у 4 (18 %) больных после 8 процедур. Регресс головокружений, координатных, зрительных и речевых нарушений произошел после 8 процедур курсового применения ИКТИ у всех 8 (27 %) пациентов. Уменьшение выраженности неврологических проявлений и их регресс совпадал со снижением

и стабилизацией показателей температуры в ТА Да-чжуй (VG14) в пределах физиологического коридора. Курсовое применение ИКТИ с минимальным количеством процедур составило – 6, максимальное – 10, среднее – 8 процедур с использованием аппарата «ИК-Диполь».

Учитывая множественное присутствие симптоматики у данной категории пациентов, для объективизации состояния в остром периоде и в динамике при выписке, приводим результаты шкалы NIHSS в обеих группах.

Динамика восстановления функционального состояния с вышечисленной симптоматикой у 30 пациентов ОГ и ГС исходно при поступлении в стационар и при выписке по результатам шкалы NIHSS представлена в таблице ниже (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК, группа «полисимптоматика», шкала NIHSS, основная группа против группы сравнения при поступлении и выписке из стационара

Этапы наблюдения	Статистические параметры				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	баллы $M \pm m$	кол-во больных	баллы $M \pm m$	
При поступлении	30	29,50±0,61	25	21,2±1,22	5,9; p<0,001
При выписке	30	8,40±0,48	25	10,76±1,0	5,0; p<0,01

На представленной таблице обращает внимание то, что исходное состояние пациентов ОГ по данным шкалы NIHSS было более тяжёлое по сравнению с больными ГС 29,50±0,61 против 21,2±1,22 балла, что достоверно подтверждается при статистической обработке (t-критерий по Стьюденту 5,9; p<0,001). При выписке из стационара пациенты ОГ входят в категорию характерную ближе к неврологическим нарушениям легкой степени (к градации 3–8 баллам по шкале NIHSS относятся неврологические нарушения легкой степени) с 8,40±0,48 баллов, а пациенты ГС с количеством баллов 10,76±1,0 определенно находятся с неврологическими нарушениями средней степени тяжести (с 9–12 баллами градации по данным шкалы NIHSS пациенты относятся к группе с

неврологическими нарушениями средней степени тяжести). Из таблицы следует, что статистически достоверно показатели шкалы NIHSS в ОГ значительно превосходят эти данные у пациентов ГС при выписке из стационара.

Дальнейшее отражение преимущества использования методик ИКТИ в ОГ по сравнению с ГС выявляется при статистической обработке результатов шкалы Бартел. Результаты, представленные в Таблице 15, также отражают эффективность применения ИКТИ в ОГ по сравнению с пациентами ГС несмотря на то, что исходно они находились в более в тяжёлом состоянии.

Таблица 15 – Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК, группа «полисимптоматика», обратная шкала **Barthel**, основная группа против группы сравнения, при поступлении в стационар и при выписке

Этапы наблюдения	Статистические параметры				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	баллы M±m	кол-во больных	баллы M±m	
При поступлении	30	19,80±0,39	25	18,32±0,88	1,48; p>0,05
При выписке	30	5,57±0,65	25	10,40±0,71	4,83; p<0,001

Сравнивая данные шкалы Бартел (обратные значения) ОГ 19,80±0,39 баллов, отметим, что эта категория пациентов более тяжёлая по состоянию при поступлении, чем больные ГС с 18,32±0,88 баллами, но статистически не достоверно t-критерий по Стьюденту 1,48 p>0,05, в отличие от предыдущей шкалы NIHSS. Далее при выписке происходит превалирование показателей шкалы Бартел, характеризующих преимущество восстановления пациентов ОГ в сравнении с пациентами ГС, что статистически достоверно подтверждается (5,57±0,65 баллов в ОГ и 10,40±0,71 в ГС при t-критерий по Стьюденту 4,83 p<0,001). Это свидетельствует о том, что результаты процесса лечения при дополнительном применении ИКТИ опережают показатели пациентов в ГС по

шкале Бартел, как и по выше приведенной шкале NIHSS. Следует отметить, что различия в методических приёмах курсового использования ЛФК и фармакотерапии в ОГ и ГС не было.

3.3 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с двигательными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе лечения и реабилитации

Двигательные расстройства, в различной степени имеющиеся в ОГ и ГС, были представлены на первом плане клинической симптоматики преимущественно у 40 пациентов в ОГ и у 25 в ГС. В ОГ у 2 (5 %) пациентов двигательные расстройства наблюдались по типу тетраплегии; в 12 (30 %) случаях имела место правосторонняя гемиплегия; у 18 (45 %) больных определялся гемипарез слева, в 6 (15 %) случаях гемипарез справа и монопарез слева наблюдался у двух (5 %) пациентов.

В методике лечения двигательных нарушений использовался макет аппарата АПК «ТАПИ» с диаметром излучателя 8 мм. [108; 7; 111; 34; 35]. Применение данной разработки позволило использовать на процедуре от одной до 4-х ТА в зависимости от двигательных нарушений. Данная методика была ориентирована на пунктурное воздействие ИКТИ при различной выраженности степени монопареза, гемипареза и тетрапареза. Использовались следующие зоны для воздействия: изолированное использование одной ТА Хэ-гу (Gi4) на стороне поражения (верхняя конечность) при монопарезе, или ТА Тай-чун (F3) при поражении нижней конечности; при гемиплегии ТА Хэ-гу (Gi4) в сочетании с ТА Тай-чун (F3) на пораженной стороне, при тетрапарезе одновременно двустороннее воздействие на обе ТА Хэ-гу (Gi4) и обе ТА Тай-чун (F3). При гемиплегии использовалось уменьшение экспозиции до 15 мин, так как в ходе работы был отмечен более выраженный эффект в сравнении со стандартной 22,5 мин. при наличии плегии в кисти или стопе.

Курсовое применение ИКТИ при гемипарезе и тетрапарезе (при плегии) на

ТА проводилось с экспозицией до 30 минут, что позволило получить ранний терапевтический эффект по сравнению с пациентами, у которых экспозиция была 22,5 минуты. Отметим, что за физиологический коридор была принята минимальная температура в ТА Хэ-гу (Gi4) 27,3 справа и 27,5 °С слева и максимальная 33,1 справа и 33,8 °С слева, а в ТА Тай-чун (F3) в пределах 27,8–32 °С справа при среднем значении 29,4 °С и слева с коридором 27,9–31,7 °С и средним показателем 29,5 °С при наличии асимметрии не более 0,5 градуса в обоих случаях. В ТА Хэ-гу (Gi4) на кисти и Тай-чун (F3) на стопе при монопарезе было выявлено, что термоасимметрия в остром периоде достигала от 3,6 до 4,8 °С, со средним значением 4,2 °С в первые 3–5 суток от начала двигательных нарушений с превалированием показателя на стороне поражения. Воздействие ИКТИ при монопарезе со спастикой в кисти или стопе проводилось с экспозицией 30 мин. в обоих случаях по 8 процедур на курсе до стабилизации термоасимметрии в течение 2–3 дней при регрессе двигательных расстройств. При наличии пlegии экспозиция уменьшалась до 15 мин. У пациентов при гемипарезе показатели температуры совпадали с вышеперечисленными данными (как при монопарезе верхней или нижней конечности), но при наличии спастики значения были на 0,7–1,2 °С больше на стороне поражения по сравнению с пациентами при наличии пlegии.

При тетрапарезе исходно отмечалось повышение температуры выше верхнего коридора нормы от 3,0 до 4,2 °С в первые трое суток со средним значением 3,8 °С. Термоасимметрии при тетрапарезе в двух случаях ОГ не наблюдалось, и большую значимость имело приближение повышенных показателей в обеих ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3) к нормальному коридору при восстановлении двигательных нарушений.

При гемипарезах процедуры ИКТИ проводилось на стороне поражения, до стабилизации термоасимметрии в пределах 0,5–1,0 °С и температуры в ТА в пределах коридора нормы в течение 2–3 дней. При тетрапарезе проводилось воздействие на четыре ТА до стабилизации температуры в пределах коридора нормы. Термоасимметрия в этих случаях была в границах 0,5–1,0 °С в течение 2-3

дней.

При тетрапарезе двигательные нарушения регрессировали перед выпиской с минимальным остаточным дефицитом после применения методики ИКТИ в объеме 12 процедур на стационарном этапе. В 12 (30 %) наблюдениях нарушения по типу правосторонней гемиплегии восстановились с незначительными неврологическими проявлениями после проведения 10 процедур. В 18 (45 %) случаях выраженный гемипарез слева и у 8 (20 %) пациентов справа значительно регрессировал после курса в объеме 8 процедур ИКТИ. Побочных эффектов в виде усиления спастики или снижения мышечного тонуса в кисти или стопе лечащими врачами не отмечалось.

Двигательные расстройства по типу тетраплегии у 2 (8 %) пациентов в ГС за период стационарного лечения не восстановились. Значительным неврологическим дефицитом проявлялось восстановление левостороннего гемипареза в 17 (68 %) наблюдениях, в 5 (20 %) случаях с правосторонним гемипарезом и у 2 (8 %) пациентов с монопарезом в ГС.

В связи с тем, что по применению ИКТИ при двигательных нарушениях был накоплен гораздо больший опыт, чем при других неврологических нарушениях, решено было обобщить динамику регресса двигательных нарушений для всего обследованного контингента с использованием Шестибальной шкалы (с обратным значением) и представить в Таблице 16.

Таблица 16 – Функциональное состояние пациентов с ОНМК при поступлении и выписке по данным Шестибальной шкалы (с обратной градацией), основная группа в сравнении с группой сравнения

Этапы наблюдения	Статистические параметры				t-критерий по Стьюденту; p
	Основная группа n=100		Группа сравнения n=80		
	кол-во больных	баллы M±m	кол-во больных	баллы M±m	
При поступлении	100	4,88±0,04	80	4,24±0,18	3,5; p<0,01
При выписке	100	1,27±0,10	80	2,76±0,14	8,0; p<0,001

Из представленной таблицы следует, что в ОГ исходно по сравнению с пациентами ГС степень выраженности пареза превосходит по Шестибалльной шкале $4,88 \pm 0,04$ против $4,24 \pm 0,18$ балла (3,5; $p < 0,01$). Сравнивая показатели пациентов ОГ при выписке в баллах $1,27 \pm 0,10$ против $2,76 \pm 0,14$ ГС при t -критерию по Стьюденту 8,0 и $p < 0,001$, отметим, что динамика восстановления двигательных нарушений в ОГ происходит со значительным опережением пациентов ГС, что достоверно представлено в таблице выше.

Различие показателей Шестибалльной шкалы более чем в 2 раза говорит о преимуществе использования методик ИКТИ в лечении и ранней реабилитации в ОГ и более раннем восстановлении двигательных нарушений у этой категории больных, по сравнению с пациентами ГС.

3.4 Алгоритм ведения больных с ишемическим инсультом в условиях реанимационного и профильного отделений

В Приложении Г на Рисунке Г.1 представлен алгоритм использования терагерцевого излучения при различных клинических проявлениях ОНМК. Алгоритм разработан на основе собственных клинических исследований, практического опыта и патентной разработки [111].

Предлагаемая сводная блок-схема по применению ИКТИ разрабатывалась в первую очередь на основе анализа клинических симптомов и оценки тяжести состояния пациентов с ОНМК. В дальнейшем в силу того, что в клинической картине на фоне проводимого лечения и реабилитации, отмечались изменения симптоматики, нами проводилась коррекция методик ИКТИ на курсе. Последовательность выбора методик осуществлялась на основе исходных результатов неврологических шкал, теста «МТТА», наличия угнетённого сознания, сохранённого сознания, очаговой полисимптоматики и двигательных нарушений. Во внимание были приняты такие осложнения как нарушения функции тазовых органов и пневмония. Раннее развитие таких осложнений у этой категории больных удлиняет сроки пребывания пациента в стационаре, сдерживает применение и снижает эффективность реабилитационного лечения

[26]. Приводимая в блок-схеме взаимосвязь клинической симптоматики исходно и показателей теста «МТТА» позволили нам учитывать динамичность регресса неврологического дефицита, оценивать стабилизацию полученных результатов и адекватно этому использовать методики ИКТИ. На рисунках ниже будут представлены блок-схемы методик ИКТИ при инсульте на стационарном этапе лечения в отдельности по тяжести состояния пациента и клинических проявлений заболевания.

В частности, у пациентов в состоянии **комы** алгоритм состоит из применения двух методик (Рисунок 17). Вначале измеряем температуру в точке Бай-хуэй (VG20), физиологический коридор которой находится в пределах 29,2–32,8 °С. Если температура фиксируется меньше 29,2 и больше 32,8 °С, то воздействие ИКТИ осуществляется на эпицентр ТА Бай-хуэй (VG20) (первый вариант методики при угнетенном сознании). Если температура больше 29,2 и меньше 32,8 °С (соответствует физиологическому коридору), то воздействие осуществляется на эпицентр ТА Да-бао (RP21), справа или слева (на стороне с большим показателем, при термоасимметрии).

В большинстве случаев процедуры проводятся на левой стороне (второй вариант методики при нарушении сознания).

Применение первого и второго варианта методик при угнетённом сознании проводится в условиях реанимационного отделения.

У пациентов в сознании с преимущественными двигательными нарушениями используется воздействие на соответствующие методикам ТА при монопарезе, гемипарезе (плегии) и тетрапарезе Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3) (Рисунок 18). При двигательных нарушениях лечебно-реабилитационные мероприятия с использованием ИКТИ как правило проводятся в условиях профильного отделения.

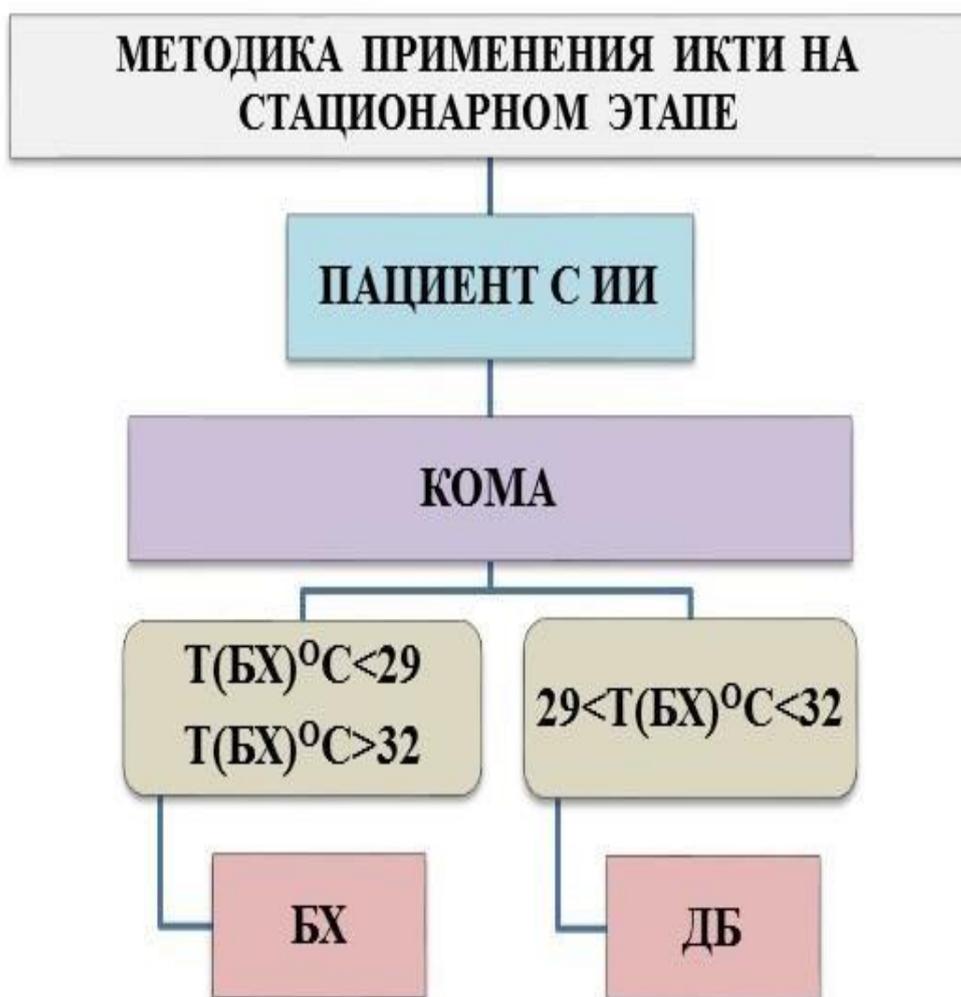


Рисунок 17 – Блок-схема методики применения ИКТИ при ОНМК на стационарном этапе при угнетении сознания. Обозначения: БХ-ТА Бай-хуэй, Т(БХ) – температура в ТА Бай-хуэй в градусах Цельсия, ДБ-ТА Да-бао



Рисунок 18 – Блок-схема методики применения ИКТИ при ОНМК на стационарном этапе при двигательных нарушениях и очаговой неврологической симптоматике. Обозначения: ХГ-ТА Хэ-гу, ДЧ-ТА Тай-чун, пораж. Стор. – на пораженной стороне

При сохраненном сознании у категории пациентов с очаговой неврологической полисимптоматикой, показатели температуры ТА Да-чжуй (VG14) превышали максимальные цифры физиологического коридора (29,1–33,4°C) от 2,2 до 4,6°C. Воздействие ИКТИ у этих пациентов начинается в одних случаях в реанимации и продолжается после перевода в профильном отделении. Согласно методике, излучатель располагается над эпицентром ТА Да-чжуй (VG14), и курс заканчивается после стабилизации показателя температуры этой точки в пределах коридора нормы, учитывая клиническую симптоматику.

При наличии пневмонии применялись методики с использованием

воздействия на эпицентр ТА Да-бао (RP21) на стороне с большим показателем температуры, как в условиях реанимации (если пациент находится на ИВЛ), так и в профильном отделении (Рисунок 19). Разрешение пневмонии происходило со стабилизацией показателей температуры в ТА Да-бао (RP21) в пределах коридора нормы 28,9–32,7 °С справа и 28,7–32 °С слева и уменьшением термоасимметрии в пределах от 0,5–1 °С.

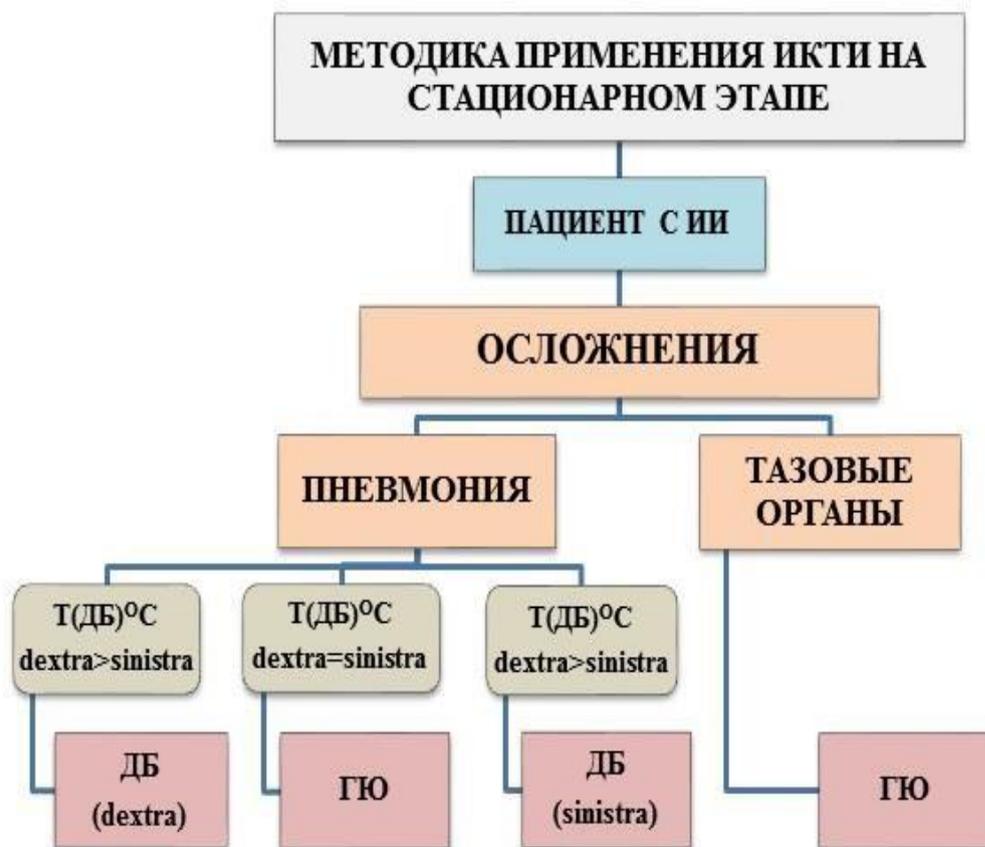


Рисунок 19 – Обозначения: ДБ-ТА Да-бао, Т(ДБ) – температура в ТА Да-бао в градусах Цельсия, ГЮ-Гуань-юань-ТА, dextra – на правой стороне, sinistra – на левой стороне

Применение методики ИКТИ при нарушении функции тазовых органов с воздействием на эпицентр ТА Гуань-юань (VC4) проводится как в условиях реанимационного, так и профильного отделений. Стабилизация показателей теста МТТА при проведении процедур ИКТИ близкой к коридору физиологической нормы совпадает с восстановлением нарушенной функции и разрешением этого

осложнения.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий при ИИ зависит от степени влияния на последствия ОНМК, которые по данным ICF WHO (Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья Всемирной организации здравоохранения) подразделяются на пять уровней (ВНА, 1980): паталогический процесс, неврологические нарушения, инвалидизация, социальная дезадаптация и качество жизни.

По данным В.М. Шкловского [192], своевременная и динамичная оценка клинических симптомов и их анализ при ОНМК является важнейшей составляющей лечения и понимания сущности реабилитационного процесса.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА РЕГРЕССА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика восстановления пациентов с ОНМК основной и группы сравнения после выписки, у которых исходно в клинической картине присутствовало угнетённое сознание, рассматривалась отдельно от пациентов с сохранённым сознанием, в том числе при наличии множественной очаговой симптоматики (полисимптоматики), как основного патогномоничного состояния, характерного для инсульта. Таким образом, сравнивались и результаты лечения двигательных нарушений в ОГ и ГС, при их основном и преимущественном присутствии в клинической картине. Данный методический приём, рассматривающий вначале отдельно восстановление неврологического дефицита этих пациентов, а затем в общем количестве всей ОГ и ГС, позволил оценить динамику регресса преимущественной симптоматики и её влияние на функциональное восстановление в ОГ и ГС.

Подходы к оценке динамики клинической симптоматики и состояния пациентов в неврологической практике являются общепринятыми. Для этого применялся ряд шкал. При оценке степени угнетённого сознания использовалась шкала комы Глазго. Степень двигательных нарушений и их динамика оценивалась по Шестибалльной шкале. Изменения нарушений чувствительности фиксировались по шкале Фугл-Мейер (раздел «Н»). По шкале Рэнкин – как теста для оценки степени нарушения функций и жизнедеятельности – фиксировали так же и результаты исхода реабилитации. Индекс активностей повседневной жизни определялся по 20-балльной шкале Бартел. Шкала оценки баланса в положении сидя Sandin & Smith и шкала оценки баланса в положении стоя Bohannon использовалась для контроля динамики вертикализации пациента. Числовые отображения, которые присваиваются различным проявлениям нарушенных функций в предлагаемых шкалах, в отдельности удобны для статистической обработки, однако для интегральной оценки и при суммировании некоторые не могут использоваться, в связи с этим для их статистической обработки

принимались обратные значения.

Оценка результатов лечения и ранней реабилитации (в виде дополнительного применения ИКТИ в ОГ), полученных после выписки из стационара проводилась с данными ГС по следующим дискретным периодам наблюдения: после выписки, через полгода, через 1, 2, и 3 года. Исходная клиническая симптоматика и показатели неврологических шкал являлись основным критерием для сравнения между больными ОГ и ГС.

4.1 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с угнетением сознания при ишемическом инсульте после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет

Сравнение динамики восстановления у пациентов ОГ и ГС с угнетённым сознанием проведено с целью выяснения эффективности используемых при этом синдроме методик на стационарном этапе с результатами отдалённого периода наблюдения через 6, 12, 24 и 36 месяцев. Исходными данными для сравнительной оценки в обеих группах являлись результаты, полученные при статистической обработке неврологических шкал при выписке. В Таблице 17 приведены показатели шкалы Бартел пациентов ОГ и ГС после выписки с данными этапов отдалённого периода наблюдения до трёх лет.

Из представленных данных в таблице следует, что динамика функционального восстановления пациентов в ОГ достоверно превосходит возможности пациентов в ГС от момента выписки из стационара и заканчивая поэтапно трёхлетним сроком наблюдения. Отметим, что при выписке пациенты ОГ с баллом $4,20 \pm 0,74$ (t-критерий по Стьюденту 2,77 $p < 0,01$) при обратном значении по шкале Бартел, соответствуют полной независимости от посторонней помощи, тогда как больные ГС приближаются к этому состоянию через три года наблюдения (t-критерий по Стьюденту 6 $p < 0,01$). Представленные результаты статистически достоверно подтверждают эффективность восстановительного процесса с тенденцией нарастания от момента выписки к трём годам у пациентов ОГ.

Такая существенная разница является следствием дополнительного применения ИКТИ. По данным шкалы Бартел с обратным значением в ГС при выписке результат составил $10,46 \pm 0,78$ балла (t-критерий по Стьюденту 2,77 $p < 0,01$), что относит эту группу к категории с умеренной зависимостью от посторонних и любой помощи физической или вербальной. Разница практически в 2,5 раза является существенной при выписке между этими группами, нарастает к трёхлетнему периоду наблюдения, где она уже при $0,72 \pm 0,16$ балла в ОГ и $4,63 \pm 0,65$ в ГС (t-критерий по Стьюденту 6 $p < 0,01$) становится в 6,5 раза.

Таблица 17 – Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК и угнетением сознания при поступлении в стационар, обратный 20-балльный индекс Barthel, основная группа против группы сравнения с периодом наблюдения до трёх лет

Этапы наблюдения	Показатели				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	Баллы $M \pm m$	кол-во больных	баллы $M \pm m$	
При выписке	30	$4,20 \pm 0,74$	30	$10,46 \pm 0,78$	2,77; $p < 0,01$
Через 6 месяцев	30	$1,57 \pm 0,33$	29	$7,31 \pm 0,96$	2,43; $p < 0,05$
Через 1 год	29	$0,97 \pm 0,22$	29	$6,97 \pm 0,99$	5,7; $p < 0,001$
Через 2 года	29	$0,76 \pm 0,16$	28	$5,68 \pm 0,79$	6,2; $p < 0,001$
Через 3 года	29	$0,72 \pm 0,16$	27	$4,63 \pm 0,65$	6; $p < 0,001$

Динамика функционального восстановления пациентов ОГ и ГС для более наглядного представления показана на рисунке ниже (Рисунок 20).

Убывание функциональных расстройств по обратной шкале Бартель, баллы

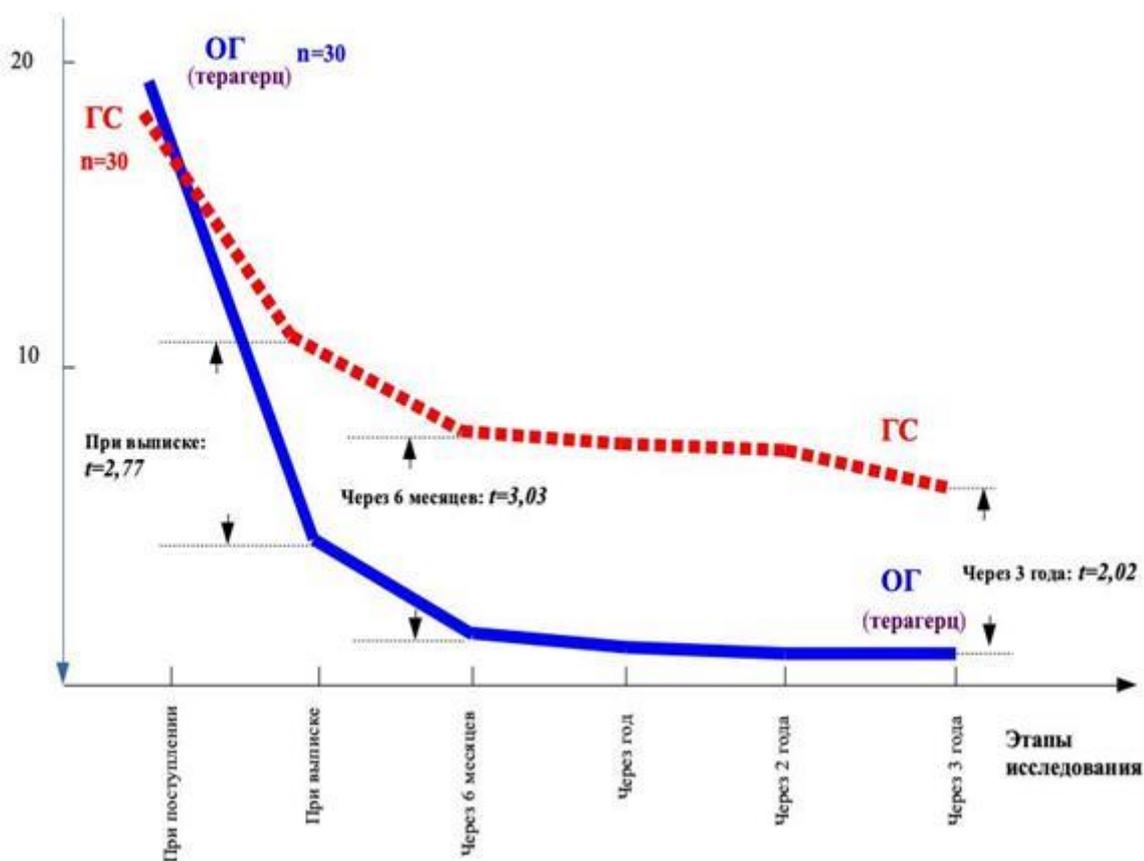


Рисунок 20 – Динамика функционального восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК и угнетением сознания по данным обратной шкалы Бартел основной группы и группы сравнения.

Примечание: По оси абсцисс в условном масштабе обозначены этапы наблюдения за больными: 1 – после выписки из стационара; 2 – через 6 месяцев; 3 – через 1 год; 4 – через 2 года; 5 – через 3 года от момента госпитализации. По оси ординат отложены баллы индекса Бартел; ОГ – основная группа (синий цвет), ГС – группа сравнения (красный цвет)

Комментируя представленный рисунок, отметим, что динамика восстановления пациентов ОГ по сравнению с ГС по данным шкалы Бартел совпадает с вышеизложенными расчетами, представленными в Таблице 12.

По данным приведенным на рисунке пациенты ОГ при выписке соответствуют градации умеренной зависимости (6–10 баллов), пациенты ГС достигают этого значения только через 6 месяцев. Через 12 месяцев наблюдается

полная независимость от посторонней помощи у пациентов в ОГ, тогда как у пациентов ГС этого не происходит и к трём годам и сохраняется лёгкая зависимость (на уровне градации 15 баллов и ниже). Следует отметить, что эта шкала не в полной мере отражает динамику восстановления после выписки, где тенденция к стабилизации нарастает к 6, 12, 24 и 36 месяцам, соответственно. В связи с этим использовались и другие шкалы.

Таким образом, восстановление в первую очередь сознания способствовало дальнейшему уточнению клинической симптоматики, неврологического дефицита и других выявляющихся нарушений, а в дальнейшем, как видим, и влияло на функциональное восстановление пациентов ОГ. Такой подход использования ИКТИ для более раннего восстановления сознания, по нашему мнению, обеспечивал своевременное применение методик ИКТИ при неврологическом дефиците, который выявлялся после этого и позволял в дальнейшем планировать лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия в ОГ.

В ОГ и ГС разница состояла в том, что в первом случае лечебно-реабилитационные мероприятия дополнялись курсовым применением методик ИКТИ на стационарном этапе. Представленные результаты, по нашему мнению, могут свидетельствовать об эффективности применения данного ЛФФ у пациентов в ОГ по сравнению с пациентами ГС.

Таким образом, дополнительное применение на стационарном этапе ИКТИ у пациентов с ОНМК, находящихся в коме, способствует более раннему восстановлению сознания и уменьшению сроков пребывания в реанимации и на профильном отделении.

Восстановление сознания способствует выявлению неврологического дефицита и раннему применению методик ИКТИ при этом эффект которых возможно и отражается во время динамического наблюдения в отдаленном периоде, что наглядно представлено на рисунке и в таблице при статистической обработке данных шкалы Бартел.

4.2 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с очаговой неврологической полисимптоматикой при ишемическом инсульте после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет

Несмотря на множественно представленные в клинической картине ОНМК симптомы, в лечении и ранней реабилитации у этих пациентов использовалась одна методика ИКТИ в виде воздействия на область воротниковой зоны с эпицентром ТА Да-чжуй (VG14). Оценка клинической симптоматики с помощью неврологических шкал исходно при выписке и в динамике до трёх лет позволила объективно подойти к анализу эффективности ИКТИ для курсового применения.

Исходно выраженная полисимптоматика в ОГ и ГС отражённая в неврологических шкалах, использовалась при статистической обработке как показатель эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий, при сравнительной оценке вначале после выписки пациентов, а затем на этапах динамического наблюдения до трёх лет. Рассмотрим результаты для сравнения динамики восстановления функционального состояния у 30 пациентов ОГ и ГС при применении ИКТИ на воротниковую зону по данным шкалы NIHSS, которые приводятся в Таблице 18.

На представленной таблице обращает внимание то, что при выписке из стационара, пациенты ОГ входят в категорию характерную ближе к неврологическим нарушениям легкой степени (к градации 3–8 баллам по шкале NIHSS относятся неврологические нарушения легкой степени) с $8,40 \pm 0,48$ баллов, а пациенты ГС с количеством баллов $10,76 \pm 1,80$ определенно находятся с неврологическими нарушениями средней степени тяжести (с 9–12 баллами градации по данным шкалы NIHSS пациенты относятся к группе с неврологическими нарушениями средней степени тяжести). Заметная разница в 2.8 раза по данным этой шкалы отмечается так же через 6 месяцев после выписки в ОГ с баллом $3,67 \pm 0,52$ и в КГ $10,24 \pm 1,41$ (t-критерий по Стьюденту 4,4 и $p < 0,01$). Из таблицы 18 следует, что статистически достоверно показатели шкалы NIHSS в ОГ значительно превосходят эти данные у больных ГС на дальнейших

этапах наблюдения.

Таблица 18 – Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК, группа «полисимптоматика», шкала NIHSS, основная группа против группы сравнения

Этапы наблюдения	Статистические параметры				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	баллы M±m	кол-во больных	баллы M±m	
При выписке	30	8,40±0,48	25	10,76±1,0	5,0; p<0,01
Через 6 месяцев	30	3,67±0,52	25	10,24±1.41	4,4; p<0,01
Через 1 год	30	1,50±0,36	25	9,12±1,07	7,4; p<0,001
Через 2 года	30	1,03±0,36	24	8,79±1,20	6,16; p<0,001
Через 3 года	29	0,67±0,25	23	7,09±0,77	5,7; p<0,001

Дальнейшее отражение преимущества использования методик ИКТИ в ОГ по сравнению с ГС выявляется при статистической обработке результатов шкалы Бартел.

Результаты, представленные в Таблице 19, отражают эффективность применения ИКТИ в ОГ по сравнению с пациентами ГС несмотря на то, что исходно, при поступлении, они находились в более в тяжёлом состоянии. Обращает внимание, что показатели шкалы Бартел при выписке в ОГ $5,57±0,65$ баллов (t-критерий по Стьюденту 4,83 и $p<0,001$) имеют дальнейшую тенденцию к улучшению, что значимо нарастает к 2 и 3 годам наблюдения. В ГС показатели шкалы Бартел при выписке $10,40±0,71$ баллов, в 1,9 раза ниже при выписке, и менее значимая тенденция к положительной динамике и при сопоставлении результатов к 3 годам.

Сопоставляя показатели для сравнения в ОГ к трём годам наблюдения по данным обратной шкалы Бартел $0,47±0,12$ баллов, против ГС $4,32±0,59$ (t-критерий по Стьюденту 6,3 и $p<0,001$) они в 9 раз превосходят эти значения. Превалирование динамики восстановления в ОГ статистически достоверно на

всех этапах динамического наблюдения говорит о том, что процесс лечения в ОГ, проведённый на стационарном этапе, имеет преимущества по сравнению с ГС. Отметим, что различия в методических приемах курсового использования ЛФК и фармакотерапии в ОГ и ГС не было.

Таблица 19 – Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ОНМК, группа «полисимптоматика», обратная шкала Barthel, основная группа против группы сравнения

Этапы наблюдения	Статистические параметры				
	Основная группа		Группа сравнения		t-критерий по Стьюденту; p
	кол-во больных	баллы M±m	кол-во больных	баллы M±m	
При выписке	30	5,57±0,65	25	10,40±0,71	4,83; p<0,001
Через 6 месяцев	30	1,23±0,36	24	7,54±0,96	5,95; p<0,001
Через 1 год	30	0,90±0,30	24	7,21±0,99	6,3; p<0,001
Через 2 года	30	0,60±0,18	23	5,83±0,73	7,1; p<0,001
Через 3 года	30	0,47±0,12	22	4,32±0,59	6,3; p<0,001

Исходя из полученных результатов следует отметить, что положительный эффект от курсового применения ИКТИ на стационарном этапе, возможно, имеет свое отражение в плане сохранения эффекта в отдалённом периоде. Положительные результаты, полученные на всех этапах наблюдения и статистически подтверждённые, возможно являются следствием дифференцированного применения ИКТИ на стационарном этапе лечения и ранней реабилитации.

4.3 Динамика восстановления функционального состояния пациентов с ишемическим инсультом с двигательными нарушениями после выписки из стационара и в отдалённом периоде до трёх лет

Двигательные расстройства, в различной степени имеющиеся в клинической симптоматике во всей обследованной ОГ и ГС по результатам проведённого в

условиях стационара лечения и ранней реабилитации, которые были проанализированы после выписки, сравнивались между этими группами согласно этапов динамического наблюдения до трёх лет.

Для наглядного представления разницы в динамике восстановления двигательных нарушений и объективизации состояния пациентов в ОГ и ГС приводятся данные с использованием шкал NIHSS и наиболее широко специфичной для этих расстройств – Шестибалльной шкалы оценки мышечной силы (с обратной градацией).

Приводим Рисунок 21, отображающий динамику восстановления неврологических нарушений по шкале NIHSS. Комментируя представленный рисунок, отметим, что динамика восстановления пациентов ОГ по сравнению с ГС существенно отличается. На втором этапе количество баллов по шкале NIHSS составляет в ОГ около 8 баллов, что соответствует наличию лёгких неврологических нарушений, а в ГС он равен 10 баллам и характеризуется неврологическими нарушениями средней степени тяжести. Лёгкие неврологические нарушения в ГС (градация 3-8 баллов по шкале NIHSS) остаются к концу этапа наблюдения, т. е. к трём годам, а в ОГ данные к этому периоду приближаются к нулю, что соответствует удовлетворительному состоянию.

В дополнение к вышеизложенному отметим, что, вероятно, механизмы регуляции восстановительных процессов по данным, представленным на Рисунок 5, у пациентов ОГ значительно превосходят возможности пациентов ГС, что особенно наглядно отмечено после выписки через 6 месяцев, и с сохранением тенденции со стабилизацией в 24 и 36 месяцам наблюдения.

С целью обобщения и наглядного представления о динамике восстановления двигательных нарушений ниже приведены результаты статистической обработки, инвертированной Шестибалльной шкалы (с обратным значением показателей) у всех пациентов ОГ и ГС.

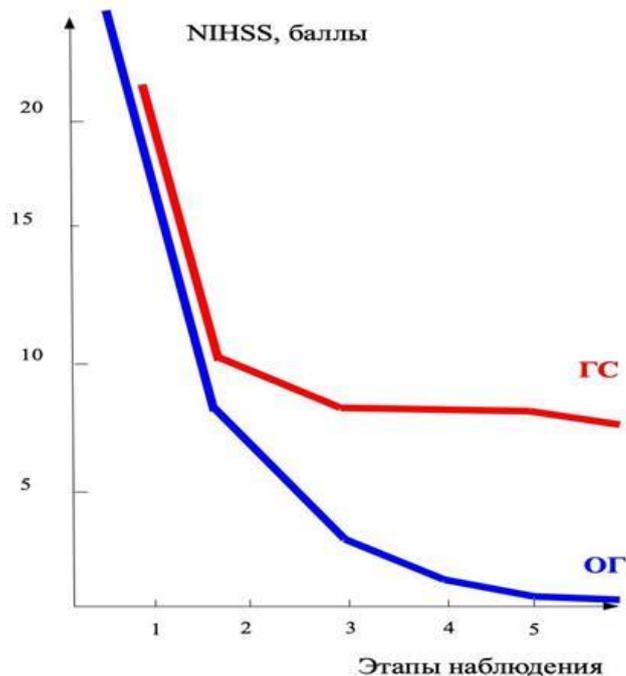


Рисунок 21 – Динамика восстановления неврологических нарушений по шкале NIHSS у пациентов ОГ и ГС на этапах динамического наблюдения с преимущественно двигательными расстройствами.

*Примечание: По оси абсцисс в условном масштабе обозначены этапы наблюдения за пациентами: 1 – после выписки из стационара; 2 – через 6 месяцев; 3 – через 1 год; 4 – через 2 года; 5 – через 3 года от момента госпитализации. По оси ординат отложены баллы по шкале NIHSS; ОГ – основная группа (синий цвет), КГ – контрольная группа (группа сравнения) (красный цвет)

Из таблицы 20 следует, что в ОГ исходно по данным Шестибалльной шкалы результат степени пареза при выписке $1,27 \pm 0,10$ балла против $2,76 \pm 0,14$ в КГ (t-критерий по Стьюденту 8,0; $p < 0,001$) превосходит с высокой степенью достоверности и практически более чем 2 раза по значимости показателей между группами в пользу ОГ. Максимальное нарастание снижения степени пареза в ОГ по сравнению с ГС наблюдается через 6 месяцев: $0,73 \pm 0,03$ балла в ОГ против $2,56 \pm 0,15$ в ГС (t-критерий по Стьюденту 12,8 и $p < 0,001$).

Таблица 20 – Функциональное состояние пациентов с ОНМК на разных этапах исследования по данным Шестибалльной шкалы (с обратной градацией), основная группа в сравнении с группой сравнения

Этапы наблюдения	Статистические показатели				t-критерий по Стьюденту; p
	Основная группа n=100		Группа сравнения группа n=80		
	кол-во больных	баллы, M±m	кол-во больных	баллы, M±m	
При выписке	100	1,27±0,10	80	2,76±0,14	8,0; p<0,001
Через 6 месяцев	100	0,73±0,03	77	2,56±0,15	12,8; p<0,001
Через 12 месяцев	99	0,59±0,06	77	2,49±0,16	5,14; p<0,001
Через 24 месяца	99	0,39±0,05	74	2,30±0,14	5,14; p<0,001
Через 36 месяцев	99	0,32±0,05	71	2,00±0,17	10,5; p<0,001

Через 12 месяцев также происходит нарастание динамики в ОГ с высокой степенью достоверности 0,59±0,06 балла против 2,49±0,16 в ГС (t-критерий по Стьюденту 5,14; p<0,001) и 5,14; p <0,001.

Далее через 24 месяца в ОГ сохраняется нарастание положительной динамики (t-критерий по Стьюденту 5,14; p<0,001).

Значительный прирост восстановления по сравнению с 12 и 24 месяцами отмечается на последнем этапе – 3 года: в ОГ 0,32±0,05 балла против 2,00±0,17 в ГС (t-критерий по Стьюденту 10,5; p<0,001). Сравнивая показатели Шестибалльной шкалы, динамика восстановления двигательных нарушений в ОГ происходит со значительным опережением пациентов ГС, особенно в период после выписки из стационара, затем через 6 месяцев достигает максимума, в 24 и 36 месяцев стабильно сохраняется и снова нарастает к трём годам.

4.4 Интегральная оценка сравнения результатов стационарного лечения и последующего динамического наблюдения в отдалённом периоде до трёх лет у пациентов основной группы и группы сравнения

Интегральная оценка и сравнение результатов лечения и реабилитации, предпринятая в работе с набором инвертированных неврологических шкал и предложенного алгоритма применения методик ИКТИ, позволила наглядно проиллюстрировать разницу в преимуществе динамики у пациентов ОГ против ГС. Графический Рисунок 22 обобщенной схемы приводится ниже.

Интерес к использованию набора неврологических шкал был обусловлен изучением их наибольшей значимости применения на различных этапах исследования, а также оценки эффективности используемых методик с учётом достоверности полученных результатов. Из представленного графически рисунка следует, что данные шкалы Рэнкин являются наиболее характеризующими, как функциональные нарушения, так и их динамику после применения методик ИКТИ в сравнении с ГС, что достоверно подтверждается при статистической обработке ($t=8,71$).

Наибольшей положительной динамикой из представленных этапов исследования отличается этап стационарного лечения, где в остром периоде инсульта происходит максимальное применение основных и значимых лечебно-реабилитационных мероприятий (фармакотерапия, методы интенсивной терапии, ЛФК), результаты которых оцениваются при выписке и в дальнейших периодах исследования.

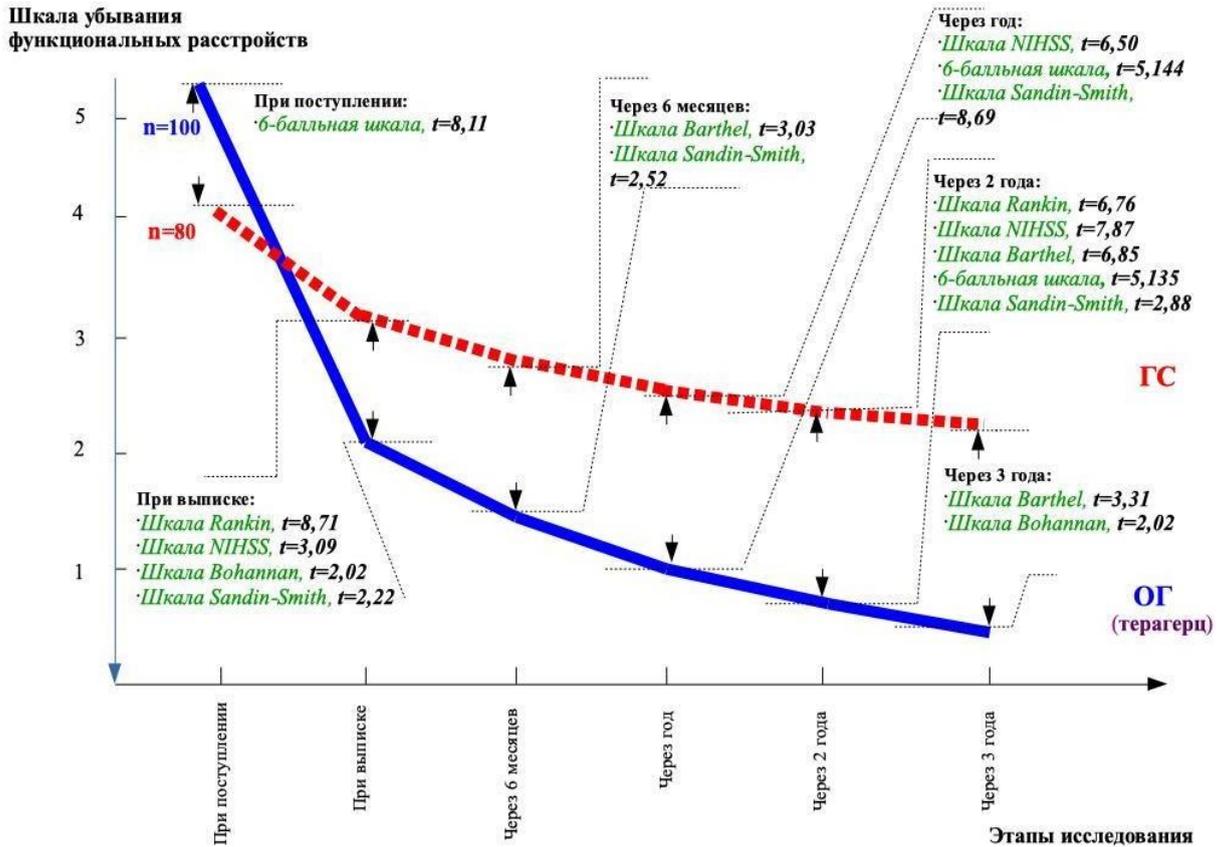


Рисунок 22– Шкала убывания функциональных расстройств в основной и группе сравнения, сравнительная характеристика

На рисунке приводятся данные статистической обработки неврологических шкал, которые являются отражением качества жизни и эффективности применяемых лечебно-реабилитационных мероприятий. Полученные результаты от момента дополнительного применения курсового ИКТИ в количестве 8–11 процедур в ОГ значительно превосходят данные ГС при сравнении на всём периоде наблюдения. Курсовое применение методик ИКТИ только на стационарном этапе статистически достоверно влияет на процессы восстановления у пациентов с тяжёлым течением ИИ, со средними или лёгкими его проявлениями в остром периоде и в отдалённом трёхлетнем периоде, что наглядно представлено в обобщенной схеме. Клинические примеры № 1, № 2 и № 3 приводятся ниже.

Клинический пример №1

Больной М.Ю.Н, 65 лет, поступил в ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ 1 июня 2012 г. через один час от начала заболевания. Диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии». Течение инсульта осложнилась комой (6 баллов по шкале Глазго), гипертермией, двусторонней пневмонией, гипотензией, тетраплегией, нарушением функции тазовых органов.

КТ головного мозга (01.06.2012): на серии КТ головного мозга в левом полушарии на стыке лобной и теменной долей, преимущественно на суправентрикулярном уровне, выявляется внутримозговая гематома неправильной формы, состоящая из нескольких компонентов, общими размерами 60x47x55 мм, с минимальной компрессией левого бокового желудочка, без признаков прорыва в ликворные пространства. Срединные структуры смещены вправо на 2-3 мм. Данных за наличие аксиальной дислокации на момент исследования не получено. Субарахноидальные пространства несколько сужены, в особенности над левым большим полушарием. Костно-травматических изменений не выявлено. Заключение: ОНМК по геморрагическому типу на границе лобной и теменной долей левого полушария.

Заключение компьютерной томографии (16.06.2012). При контрольной КТ зона высокой плотности уменьшилась до поперечных размеров 14x16 мм за счет инволюции крови, незначительный перифокальный отёк, срединные структуры не смещены. Базальные цистерны и охватывающая проходимы. Желудочки мозга не расширены.

В течение 11 суток пациент находился в коме и на ИВЛ. Курс ИКТИ был начат на 12 сутки в комплексе с необходимой фармакотерапией и мероприятиями интенсивной терапии для поддержания жизненно важных функций. Процедура ИКТИ проводилась на рефлексогенную зону с эпицентром ТА Да-Бао (RP 21) слева (второй вариант методики ИКТИ для лечения комы). Пациент пришел в сознание в конце второй процедуры, снят с ИВЛ, на третьи сутки

стабилизировалась гемодинамика, дыхательная функция, нормализовалась температура и лабораторные показатели крови (СРБ, лейкоцитоз, СОЭ), на рентгенограмме регистрировалось отсутствие инфильтративных изменений. На четвертые сутки был переведен в профильное неврологическое отделение, где использовались методика ИКТИ для двигательных нарушений (при тетрапарезе) с одновременным двусторонним воздействием на эпицентр ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3). При нарушении функции тазовых органов применялась методика ИКТИ на эпицентр ТА Гуань-юань (VC4) в количестве 4-х процедур до восстановления недержания мочи и кала. Пациенту был проведен курс методик ИКТИ в объеме 11 процедур и на 23 сутки выписан на амбулаторно-поликлинический этап реабилитации для динамического наблюдения в рамках проводимого исследования.

В июне 2015 года пациент посетил лечащего врача Центра Алмазова для динамического наблюдения. По результатам оценки неврологических шкал были получены следующие данные:

- шкала Бартел: 0 / 20 баллов,
- шкала Рэнкин: 5 баллов / 1 балл,
- Шестибалльная шкала: 0 / 5 баллов, шкала NIHSS: 31 балл / 3 балла.

Двигательных, чувствительных и координатных нарушений не отмечено. Данный случай представлялся на клиническом разборе и на конференции «Актуальные вопросы реабилитации и лечения» в Центре имени В.А. Алмазова в 2014 году.

Доказательством эффективности данного ЛФФ в комплексном лечении на стационарном этапе является то, что, находясь в течение 11 суток в коме на стандартной медикаментозной терапии, восстановление сознания и самостоятельного дыхания произошло на фоне проведения второй процедуры ИКТИ. После проведения 4-х процедур при стабилизации гемодинамики, пациент был переведен на профильное отделение для окончания курсового лечения. В дальнейшем больному проводилась медикаментозная терапия и занятия ЛФК на амбулаторном этапе динамического наблюдения в течении 3-х лет.

Клинический пример №2

Больной Г., 35 лет, поступил в городскую многопрофильную больницу № 2 Санкт-Петербурга 18 марта 2008 г. Диагноз: расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты. Была проведена операция: надкоронарная резекция и протезирование восходящего отдела аорты. Послеоперационный период осложнился отеком головного мозга, ишемическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии (по данным КТ). Пациент 18 суток находился в состоянии комы [137] и на ИВЛ, отмечались двигательные расстройства по типу гемиплегии с нарушением функции тазовых органов.

Заключение компьютерной томографии (18.03.08): в правой гемисфере головного мозга выявляется зона выраженного понижения плотности неправильной формы, без четких границ. Значительно снижена плотность вещества мозга преимущественно в мозжечке, затылочной, височной и лобной долях за счет отека. Дислокации срединных структур нет. Желудочки мозга расположены обычно, расширены. Умеренно расширены субарахноидальные пространства. Пневматизация лобной и основной пазух и ячеек решетчатой кости не нарушена. Переломов костей черепа не выявлено. Выраженные КТ признаки обширного ишемического инсульта преимущественно во всем бассейне ПСМА; признаки отека мозга.

Повторное КТ (10.03.08): исследование головного мозга выполнено по стандартной программе без внутривенного контрастирования с толщиной срезов 3 и 10 мм. На серии КТ получены изображения суб- и супратенториальных отделов головного мозга. В правой височной и смежных отделах теменной долей определяются участки незначительно пониженной денситометрической плотности (вероятно, формирование глиоза). Височный рог правого бокового желудочка расширен, Сильвиева щель справа деформирована, расширена. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены, обычной формы, без признаков гипертензии, симметричны. Субарахноидальные пространства конвекса не расширены. Пневматизация лобной, основной пазухи и

ячеек решетчатой кости не нарушена. Костно-травматических изменений костей свода и основания черепа не выявлено.

Заключение: КТ признаки выраженной положительной динамики последствий ОНМК в бассейне ПСМА.

Стандартное лечение улучшения не приносило. На 18-е (!) сутки пребывания больному в коме был назначен курс ИКТИ с помощью аппарата ИК-Диполь. Место воздействия – эпицентр проекции ТА Да-бао (RP 21) слева. В результате: после 3-х процедур от начала лечения в реанимации больной вышел из комы. Началось постепенное восстановление двигательных нарушений с использованием ИКТИ на эпицентр ТА Хэ-гу (Gi4) и ТА Тай-чун (F3) на пораженной стороне. К концу первой недели восстановилась функция тазовых органов (стул и диурез самостоятельно) и больной уже был способен самостоятельно сидеть. Следует отметить, что для восстановления функции тазовых органов проводилось четыре процедуры ИКТИ на эпицентр ТА Гуань-юань (VC4) (локализация на 2 пропорциональных отрезка выше лонного сочленения по средней линии живота). После курсового применения ИКТИ (10 процедур) пациент был выписан для продолжения этапного динамического наблюдения, во время которого применялась ЛФК, фармакотерапия в рамках данного исследования. Приводим результаты неврологических шкал со следующими показателями в сравнении до лечения и через 3 года:

- шкала Бартел: 0 / 18 баллов,
- шкала Рэнкин: 5 / 2 балла,
- Шестибалльная шкала: 0 / 4 балла,
- шкала NIHSS: 28 / 3 балла.

Данный клинический пример был должен на Всероссийской конференции с международным участием: доклад и тезисы «Актуальные вопросы фототерапии в лечении и реабилитации» 24–25 апреля 2014 года, Санкт-Петербург.

Клинический пример №3

Больной Н., 68 лет, поступил в Центр имени В.А. Алмазова (Санкт-

Петербург) 2 февраля 2012 г. с ОНМК по типу ишемического инсульта в левой средней мозговой артерии (по данным МРТ и КТ). У пациента при поступлении через сутки от появления первых симптомов умеренно выраженный правосторонний гемипарез, головокружения, нарушения речи, координаторные расстройства, нестабильная гемодинамика.

Заключение компьютерной томографии (02.02.2012). Исследование головного мозга выполнено по стандартной программе без внутривенного контрастирования. В левой теменной доле на уровне тела и переднего рога бокового желудочка выявляется зона понижения плотности размером 1.5-2 см неправильной формы, с отчетливыми контурами. Прилежащие структуры мозга не деформированы. Дислокации срединных структур не определяется. Желудочки мозга расположены обычно. Умеренно расширены субарахноидальные пространства. Обызвествлены сосудистые сплетения боковых желудочков, обызвествления по ходу серпа мозга. Пневматизация лобной и основной пазух и ячеек решетчатой кости не нарушена. Переломов костей черепа не выявлено. Заключение: КТ признаки ишемического инсульта в бассейне ЛСМА.

Заключение компьютерной томографии повторное (21.02.2012): при КТ исследовании головного мозга с контрастным усилением накопления контраста гиподенсной зоной в левой гемисфере мозга не отмечено. Новых изменений не выявлено, положительная динамика.

На фоне медикаментозного лечения проведено курсовое применение ИКТИ на воротниковую область с эпицентром кожной поверхности ТА Да-чжуй (VG14) в количестве 6 процедур до регресса головокружений, координаторных нарушений, стабилизации гемодинамики и восстановления речи. Затем 3 процедуры на область эпицентра ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3) на стороне поражения (использовался аппарат ИК-Диполь с излучателями для пунктурного воздействия) с одновременным воздействием на обе ТА. К моменту выписки (через 21 день) стал передвигаться самостоятельно, даже без посторонней помощи и трости. Спустя 3 года от момента выписки пациент находился на динамическом наблюдении, получал медикаментозное лечение и регулярно курсы ЛФК при

районной поликлинике. Следует отметить, что в течение этих трех лет пациент не госпитализировался, и у него не отмечалось ухудшения состояния. В марте 2015 года при очередном посещении пациентом лечащего врача (невролога) поликлиники было отмечено: ходит самостоятельно без трости, проходит не менее 3 км, головокружений не отмечает, нарушения речи нет. Показатели неврологических шкал до лечения и через 3 года:

- шкала Бартел: 8 баллов / 18 баллов, шкала Рэнкин: 3 балла / 1 балл,
- Шестибалльная шкала: 2 / 5 баллов,
- шкала NIHSS: 13 / 5 баллов.

Данный случай, как и предыдущие, анализировался в деталях и был доложен на международном конгрессе Laser Helsinki 2012, Хельсинки, Финляндия, 24-29 августа 2012 года.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА «ТЕРАГЕРЦЕВАЯ АКУПУНКТУРНАЯ ИГЛА» ДЛЯ ПУНКТУРНОГО ФИЗИОТЕРАПВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Известны различные методики и аппаратные устройства, предназначенные для локального воздействия на ТА (М.К. Усова, 1974; Г. Лувсан, 1991; С.В. Москвин, 1997, 2000, 2003; П.И. Захаров, С.В. Москвин, 2003) [170; 84; 93], например, такие как, иглоукальвание; электрические методы воздействия на ТА – электропунктура, электроакупунктура, электропунктура игольчатыми электродами, чрескожная электронейростимуляция; криопунктура, магнитопунктура, ультразвуковая пунктура (фонофорез) и многие другие методики. В классической акупунктуре иглоукальвание – это всегда боль, пусть минимальная, но всё-таки боль, с соответствующей предпунктурной, пунктурной и постпунктурной психологической реакцией.

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что: «точка акупунктуры представляет собой ограниченный участок тела, имеющий строго определенное анатомическое расположение и обладающий рядом специфических морфологических, биофизических и биохимических характеристик» (Д.М. Табеева, 1988). Одной из особенностей акупунктурных точек является высокая степень их представительства в центральной нервной системе и, в частности, в головном мозге, что находит своё прямое подтверждение в современных имиджинговых исследованиях об эффективности и специфичности применения рефлексотерапии с учётом показаний этих зон [401; 402].

В результате анализа исследований было установлено, что «акупунктура не оказывает достоверного влияния на течение и исход функционального выздоровления после инсульта на всех этапах заболевания» [24]. Объясняется следующее тем, что при инсульте, когда сам центральный анализатор, головной мозг, жёстко травмирован, реакция на иглоукальвание оказывается противоречивой и не вполне адекватной. На основании этих данных можно отметить, что замена акупунктурной иглы пунктурным воздействием, является

вполне обоснованной.

Все эти методики в остром периоде ИИ не нашли должного применения. При использовании их не всегда удается получить направленные сдвиги функционального состояния физиологических систем или отметить терапевтическое влияние на сформировавшийся патологический синдром, а тем более получить прогнозируемый эффект или смоделировать его. В отдельных случаях при получении желаемого эффекта его продолжительность оказывается незначительной. Чаще всего они используются при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний и при наличии болевого синдрома.

В последние десятилетия широкое распространение получили экспериментально-клинические исследования и практическое применение лазерного излучения на ТА для повышения эффективности лечения больных с различной патологией при одновременном воздействии, как на очаг (проекция органа, часть тела), так и на паравертебральную зону, соответствующую этому очагу или сегментарной иннервации [94; 20].

Лазерная рефлексотерапия – метод, который уже доказал свою эффективность при хронических и острых воспалительных, травматических, дегенеративно-дистрофических заболеваниях (А.В. Кочетков, С.В. Москвин, 2004). Воздействие лазерных лучей, на первый взгляд, кажется очень близким к действию иглы. Однако при нарушении дозировки лазерное излучение может оказать и повреждающее действие на живые ткани и структуры. Степень и результат воздействия лазерного луча зависят от особенностей излучателя, типа оптического квантового генератора, плотности, мощности и времени излучения. Различная степень поглощения лазерного излучения и неодинаковая глубина его проникновения в ткани указывают на необходимость дифференцированного подхода при дозировании лазерного излучения с учетом пигментации кожи.

В связи с этим было принято решение совместно с разработчиками о целесообразности создания макета опытного образца излучателей для локального воздействия на ТА.

Основным предназначением макета опытного образца АПК «ТАПИ» для

пунктурного воздействия являлось применение его при двигательных нарушениях у больных с ИИ. Известно, что типичным для постинсультных двигательных нарушений является формирование у пациентов патологической позы Вернике-Манна. Эти особенности симптоматики были нами также включены для динамического наблюдения. Время, на протяжении которого при двигательных нарушениях отмечалось это осложнение, чрезвычайно вариабельно и зависит от этиопатогенетических факторов (эмболия, тромбоз, сосудисто-мозговая недостаточность), объема и локализации ишемизированной зоны, состояния центральной гемодинамики, возраста, профессиональных и психологических особенностей пациента, а также от наличия сопутствующих заболеваний [57].

В предлагаемом же нами макете АПК «ТАПИ» осуществляется воздействие терагерцевым излучением на ТА строго локально, что приводит к направленному терапевтическому влиянию с получением прогнозируемого и моделируемого эффекта, учитывая показания. При этом также появляется возможность воздействия на ТА ушной раковины (аурикулярная рефлексотерапия). Кроме того, имеется возможность оказывать одновременное воздействие и на зоны Захарьина-Геда, кожную проекцию внутреннего органа, часть тела (сустав, стопа, кисть) и проекцию паталогического очага (гематома, перелом и т.п.). Данная проблема была решена за счёт того, что аппарат для терагерцевой пунктуры, содержащий источник питания, блок управления и k излучателями, (где $k=1, 2, 3, 4, 5$), подключенными к блоку управления позволял осуществлять работу каждого излучателя отдельно в заданном ему режиме или в совокупности с другими излучателями. Блок схема макета АПК «ТАПИ» приведена на рисунке ниже.

В связи с малым размером ТА (площадью от $0,03$ до $1,0$ см²), для каждого излучателя были предусмотрены по четыре световых курсора-указателя для более точного наведения излучателя на выбранную точку. Все излучатели имеют конструктивную возможность работы также со стандартным излучателем прототипа площадью 79 см², предназначенных для облучения различных частей кожной поверхности тела человека большей площади (зон Захарьина-Геда).

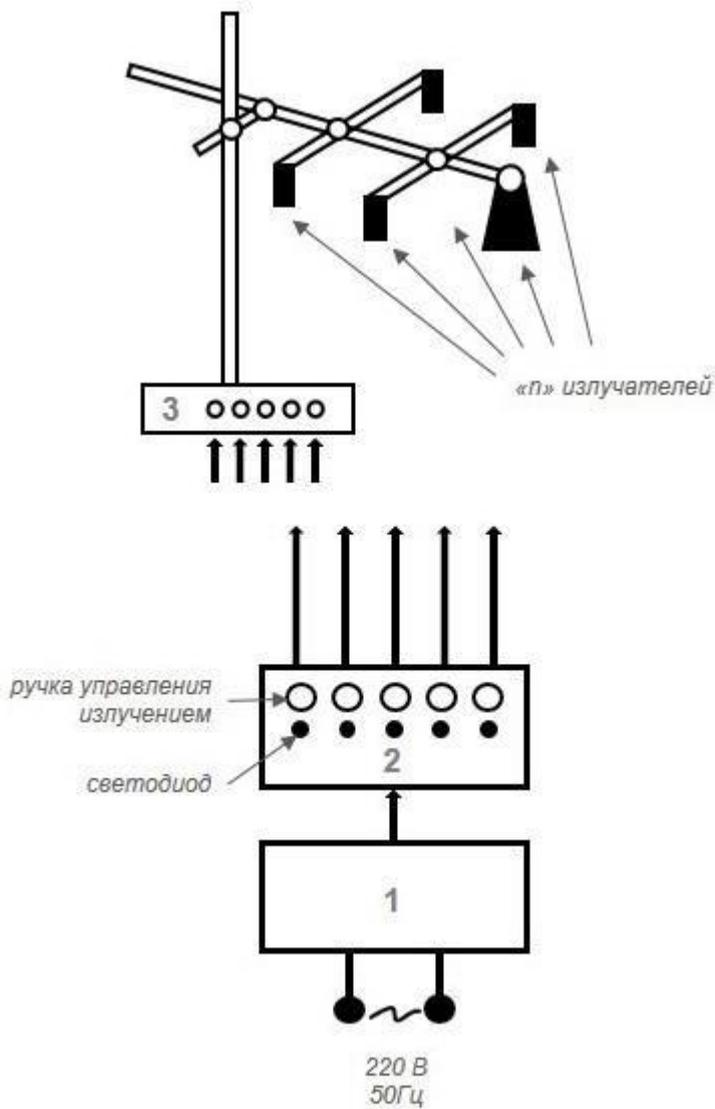


Рисунок 23 – Блок-схема макета аппарата для терагерцевой пунктуры: источник питания (1), к которому подключен блок управления (2); к выходам блока управления (2) подключены n излучателей (3)

Предлагаемая конструкция позволяет осуществлять индивидуальную настройку каждого излучателя по времени излучения, причём возможна независимая работа каждого из k излучателей одновременно и автоматическое отключение излучателей по завершению запрограммированного для них отрезка работы.

Работа макета аппарата для терагерцевой пунктуры осуществляется за счёт узконаправленного локального неинвазивного воздействия на ТА одного, двух, трех, четырех и пяти излучателей отдельно или одновременно, работающих в диапазоне терагерцевого излучения от 0,002 до 8 ТГц, в качестве несущей

которого выступает инфракрасное излучение от 1 до 700 мкм с заданной длительностью экспозиции в 22,5 минуты. Выбор ТА может производиться на основании различных методов акупунктурной диагностики (тест Акабанэ, тест Накатани, тест Риодораку и др.) с учётом интерпретации современных методов обследования и клинико-лабораторных данных.

Наблюдаемую в ОГ положительную динамику вероятно можно объяснить тем, что, хотя этиопатогенетические особенности при ОНМК носят разнонаправленный характер, но в основе восстановления в первую очередь поражённых центральных звеньев регуляции, лежит обратимость нарушений и управляющих связей вегетативной нервной системы. Нарушение электрофизиологических процессов при патологических состояниях может носить устойчивый характер, но в основе регуляции происходит положительная динамика поляризационных процессов. На активность работы регуляторных механизмов и их согласованность при восстановлении поляризации оказывают влияние внешние факторы. В качестве одного из факторов внешнего воздействия может рассматриваться ТГц-диапазон частот, обладающий резонансными свойствами, характерными для различных клеточных структур. ТГц-частоты могут применяться для воздействия на ТА, рефлексогенные зоны и другие области организма человека. [5].

Некоторые исследователи связывают влияние ИКТИ на динамику обменных процессов. Они отмечают значительную активность химических реакций, транспортную функцию клеточных структур, усиление реакционной способности газов метаболитов и активацию электролитов. Улучшение протекания физиологических реакций также отражается в первую очередь на обменных процессах [6].

На практике отмечено, что вышеописанный способ повышал эффективность проводимой терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, осложненными двигательными нарушениями и угнетением сознания, уменьшая фармакологическую нагрузку на организм [109].

В процессе работы нами были выявлены также следующие особенности

пунктурного применения ИКТИ при двигательных нарушениях. Было установлено, что уменьшение экспозиции до 15 мин на ТА обладает большим эффектом нежели стандартная 22,5 мин при наличии пlegии в кисти или стопе. В дальнейшем при наличии спастики в кисти и стопе при гемипарезе и тетрапарезе, мы отметили, что увеличение времени воздействия до 30 мин. на ТА, увеличивает терапевтический эффект по сравнению с экспозицией 22,5 мин. При использовании этих методических подходов побочных эффектов в виде усиления спастики или снижения мышечного тонуса в кисти или стопе лечащими врачами не отмечалось. Учитывая это, следует отметить, что 15-минутную экспозицию можно отнести к более регулирующему влиянию и рассматривать её как адекватный возбуждающий метод воздействия. В то время как 30-минутную экспозицию, в таком случае, можно отнести к тормозному методу, а 22,5-минутную экспозицию – к переходному методу (между тормозным и возбуждающим), как в рефлексотерапии [86; 157]. Нами обращено внимание на этот момент вследствие того, что в практической работе это важно для выбора методики и правильной оценки клинической симптоматики исходно и в динамике.

Подводя итог вышеизложенному следует отметить, что разработка макета АПК «ТАПИ» явилась важным практическим результатом для дальнейшего исследования по алгоритмированию применения методик ИКТИ при двигательных нарушениях с последующей патентной защитой отечественного приоритета в области использования терагерцевого излучения для лечения пациентов с ОНМК.

ГЛАВА 6. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНФРАКРАСНО-ТЕРАГЕРЦЕВОЙ ТЕРАПИИ (ПРЕДЛАГАЕМАЯ ГИПОТЕЗА)

На основании использования ИКТИ при ОНМК нами была предложена гипотеза модели механизма действия терагерцевого излучения.

Основанием для создания концепции механизма действия терагерцевого излучения послужила, предложенная терапевтическая модель алгоритма применения методик ИКТИ и полученные результаты настоящего исследования.

Опубликованная версия модели механизма действия ИКТИ в 2016г основана на собственных клинических наблюдениях [137]. Для этого были проанализированы современные исследования по разным направлениям физиологии, молекулярной биологии, цитологии, гистологии, материалы которых и позволили сформулировать эти предположения. Они, по нашему мнению, стали основанием для понимания избирательного воздействия ИКТИ на рефлексогенные зоны (точки акупунктуры и их эпицентры) на основании их термометрии. Таким образом эти подходы использовались в работе «Разработка персонафицированных подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга» (гос. Задание МЗ РФ, руководитель темы Е.Р. Баранцевич, СПб. 2017 г.) [127].

Следует отметить, что бесконтактный и безболезненный способ ИКТИ, как ЛФФ, в основе своей с технической стороны представлен широкой полосой частот и длин ИК-волн, рассматривался наиболее перспективным направлением для различных медицинских целей.

С техническими деталями генераторов ТГц диапазона можно подробно ознакомиться в публикации разработчиков и производителей аппаратуры для ИКТИ [5].

Согласно существующим представлениям, следует указать, что естественные источники средне-дальнего ТГц излучения (диапазон в основе, используемой нами аппаратуры) имеют как космическое, так и земное происхождение. На сегодня известно, что к космическим источникам относятся

[137] ближайшая к Земле звезда Солнце и наша галактика Млечный Путь. Как нами отмечено в публикации от 2015г, данные, полученные Herschel Space Observatory (Космической обсерваторией «Гершель»), подтвердили наличие также и внегалактических источников, в частности звездообразующих облаков космической пыли вокруг отдаленных галактик [137]. Одной важной составляющей является то, что космическая радиация упомянутых длин волн полностью задерживается верхними слоями атмосферы и влагой водяных паров, имеющими в этом диапазоне полосы поглощения ТГц диапазона[375].

В нашей работе отмечено, что к естественным источникам ТГц диапазона относятся все живые организмы во главе с человеком. Своего рода терагерцевая аура используется в современных системах индивидуального контроля и безопасности. Перед нами возникал вопрос, каким образом данный ТГц диапазон может создавать и обладать терапевтическим эффектом?

Оказалось, что весьма два важных параметра дают ответ на возникший вопрос [136].

6.1 Направленность вектора инфракрасно-терагерцевого излучения

В представленной нами публикации отмечено, что термин (**направленность вектора**) и понятие, больше используется в физике. Указывается, что этот параметр направлен противоположно естественному и ориентирован изнутри наружу. Поэтому всякое влияние, происходящее анализируется нашими рецепторами как, с повышенным вниманием, а иногда как опасность. Отметим, что немало живых существ применяют данный интервал ТГц излучения для передвижения и ориентировки, поиска пищи, защиты от врагов. В отдельных работах в качестве примеров приводят постельного клопа *Cimex lectularius*, амазонскую пиранию *Serrasalmus*, глубоководного хищника черного малакоста *Malacosteus niger*, летучих мышей-вампиров *Desmodus rotundus*, удавов и ядовитых змей, например, некоторых видов гадюк, и другие [222]. В отдельных публикациях отмечено: «посторонний, инородный» оттенок внешнему [137]

инфракрасному терагерцевому воздействию может придавать значимо анизотропный характер архитектоники эпидермиса, который не является просто слоисто-аморфной структурой типа линолеума, а представляет собой обволакивание функциональных эпидермальных единиц (Functional Epidermal Units), высокоорганизованных в трёхмерном пространстве по оси «изнутри–наружу» [276], это и определяет, по нашему мнению, расположение рецепторов ТГц излучения на поверхностной стороне клеток.

Нами указано, что одновременное существование близких по частоте, но направленных противоположно волновым потокам и способствует их суперпозиции (наложению) с явлением интерференции, проявляющейся в чередовании более тёмных и более ярких аномалий (пятнистость) на общем равномерном базовом фоне естественной инфракрасно-терагерцевой ауры, возмущение которой не может не восприниматься организмом как доминантный сигнал с последующей на него реакцией [136].

6.2 Локальность воздействия инфракрасно-терагерцевого излучения

Отметим, что нашей методике избирательно облучается ограниченный участок кожи [137;136]. Согласно тому, что ТА как рефлексогенная зона с ограниченной площадью тела, и имеющая определенную анатомо-топографическую особенность, и ряд специфических, морфологических, биофизических и биохимических характеристик (Д.М. Табеева и др., 1988) [156], изменения параметров которой, под воздействием ИКТИ, неизбежно повлечёт за собой рефлекторный ответ в виде перераспределения процессов торможения и возбуждения в ЦНС. Очевидно, что ИКТИ является для организма физиологическим воздействием, и в ответ на него приводится в действие стандартная схема коррекции регуляторных систем местного, сегментарного и системного уровней с восстановлением и активацией соответствующих механизмов [136].

В механизме терапевтического действия терагерцевого излучения важную

роль играет целостный организм при участии нервной системы в качестве приемопередающего аппарата и центрального анализатора. Клинический опыт использования терагерцевой терапии показывает, что во время процедуры больной успокаивается (или, наоборот, активизируется), снижается степень спастичности мускулатуры, уменьшается болевой синдром, нормализуются параметры гемодинамики, дыхания и психоэмоционального статуса. Все это указывает на нейрогенный характер реакции. Для объяснения вышеуказанных явлений мы предположили, что на начальном этапе процедуры терагерцевое излучение действует не через неспецифический нейрогуморальный каскад, а напрямую, посредством уникального рецептора данного сегмента электромагнитного излучения.

В нашей работе отмечено, что механизм действия ИКТИ при различных патологических процессах согласуется с современными представлениями о реакции организма на ожидаемую или уже существующую опасность, опирающегося на концепцию рецепторов распознавания молекулярных паттернов угрозы или повреждения (“Danger/Damage-associated molecular patterns recognition receptors”), являющуюся дальнейшим развитием на уровне молекулярной биологии идеи Ганса Селье (1907–1982) об универсальной неспецифической реакции живых существ на угрожающие воздействия [359].

Нами описано, что **каждая** клетка организма обладая набором рецепторов (ноцицепторов), распознающих молекулы, сигнализирует о физической, химической или биологической опасности. Рецепторы, как датчики могут располагаться как на поверхности, так и внутри клетки.

Согласно молекулярно-биологической точки зрения, как указано в нашей работе, ноцицепторы это макромолекулы химической и различной биофизической природы, при воздействии на них другой определенной молекулы (лиганда) или других факторов окружающей среды, например, холода, тепла, pH, в результате открывают молекулярные каналы в клеточной мембране для соответствующих катионов или анионов, и таким образом обеспечивается деполяризация или гиперполяризации клеточной мембраны. На полученный сигнал, клетка принимает

[137] собственные меры по противодействию замеченной угрозе, и информирует об этом отдалённые клеточные [137] структуры других клеток [136]. “Danger theory” впервые была изложена П. Мацингер, в то время сотрудницы Национального института аллергии и инфекционных болезней (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, город Батесда, Мэриленд, США) в обширной статье в “Annual review of immunology”) [308].

Как нами описано, что логическое структурирование данной концепции предложил известный немецким хирург-трансплантолог Вальтер Ланд (Walter Gottlieb Land) в 2004 году. Отмечено, также, что ему же принадлежит и термин «молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением» (“Damage-associated molecular patterns” – DAMP) [293]. В своей работе мы отмечаем, необходимо врачами-клиницистами, а особенно неврологами и физиотерапевтами рассматривать понятие об угрозе и опасности для клетки, сформулированное хирургом-трансплантологом более шире – **как доминантный сигнал с последующей на него реакцией не обязательно характерной для стресса.**

Предлагая рассматривать в этом плане механизм действия ИКТИ более детально, необходимо обратить на параметры ТГц частот, генерируемых аппаратом «ИК-Диполь»: глубина проникновения инфракрасного компонента достигает 300– 400 мкм при отсутствии нагрева. Отметим, что в основе конструкции генератора излучения терагерцевая модуляция инфракрасного излучения проникает на ту же глубину. Это техническое решение и способствует оказывать влияние не только на поверхностные кожные ноцицепторы, но и на глубоко расположенные висцеральные (избирательно на репрезентативные ГА и рефлексогенные зоны внутренних органов), как отмечено в отдельных работах [269]. Известно, что толщина кожи (эпидермис плюс дерма) в области талии человека в среднем составляет 1,88– 1,95 мм [299], из них на эпидермис приходится $83,7 \pm 16,6$ мкм [354]. Таким образом, излучение воздействует как на эпидермис, на саму дерму и глубоко лежащие ткани, учитывая особенности параметров ИКТИ, используемого в нашем исследовании.

По существующим представлениям ткани эпидермиса являются основными

[137] структурообразующими клетками эпидермоцитами (Keratinocytes), пигментобразующими клетками меланоцитами, а также резидентными иммунными клетками эпидермиса, к ним принадлежат дендритные клетки эпидермиса (клетки Лангерганса), цитотоксические Т-клетки, дендритные гамма-дельта Т-клетки и эпидермальные Т-клетки памяти.

Из этого следует, что клеточный репертуар дермы значительно и несравненно богаче, т. к. здесь мы имеем дело уже с многообразием системного представительства. Некоторые авторы указывают о строении нервной системы, представленной свободными нервными окончаниями афферентных миелинизированных волокон А δ , немиелинизированных волокон-С [269], симпатическими афферентными волокнами [219], разнообразием инкапсулированных рецепторов типа колб Краузе и телец Фатер-Пачини. Отметим, что сосудистая система представлена клетками артериальных, венозных и лимфатических сосудов, а система соединительной ткани в своей основе состоит из фибробластов, продуцентов коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон. Структура мышечной ткани состоит из гладкомышечных элементов поднимающих волосы мышц.

Расположенный в дерме волосяной покров, сальные и потовые железы, а также своеобразие представленное и составом резидентных иммунных клеток дермы обладает набором различных рецепторов. Отметим далее, присутствие двух подвидов дендритных клеток CD103+, CD11b- и CD11b+, макрофагов дермы, трёх видов лимфоцитов CD3-, т. н. врождённых лимфоцитов ILC, в частности, ILC1 – натуральных киллеров NKp46+, ILC2 – врожденных лимфоцитов CD90hi, ILC3 – натуральных киллеров NKp44+, тучных клеток-резидентов, лимфоцитов CD4+, Т-хелперов (Th-клетки) [316], является рецепторной зоной физиологического влияния ИКТИ.

Таким образом каждый из перечисленных видов клеток имеет свой специфический набор ноцицепторов. Предлагаем к рассмотрению в качестве примера, работу одного из них, с общепринятым определением с названием рецептор 1-го субсемейства «А» катионного канала преходящего потенциала

[137] (TRPA 1). В качестве примера выбор данного рецептора обусловлен неслучайно.

Отметим, что предлагаемый протеин имеет своё значительное представительство не только в клетках эпидермиса. Рецептор TRPA 1 обильно экспрессируется на структурах клеточных мембран, но и активно функционирует как полимодальный ноцицептор эпидермоцитов и меланоцитов [246], а также упомянутых выше свободных нервных окончаний афферентных волокон A δ и C [208].

Далее отмечено, что в живой природе, по меньшей мере, в одном случае (у гремучей змеи *Crotalus atrox*), TRPA 1 идентифицирован как датчик ИКТИ [265]. Эмпирические данные свидетельствуют, что на 1 мм² поверхности кожи приходится около 75 тыс. клеток с сохранённым ядром, в основе являясь эпидермоцитами. Известно, что отношение меланоцитов и клеток Лангерганса к эпидермоцитам составляет 1:36 и 1:53 соответственно [276].

В ниже предлагаемой нами гипотезе следует рассмотреть одну из возможных моделей механизма действия инфракрасно-терагерцевого излучения, в которой **первичными акцепторами ИКТИ** являются, именно TRPA 1 эпидермоцитов. Таким образом, абсорбируя фотоны ИКТИ, расположенная на обращённой к поверхности кожи стороне клеточной мембраны эпидермоцита, гигантская [354] молекула TRPA 1 подвергается конформационному преобразованию, в результате которого открывается пора (канал), куда цепочкой по одному [359] устремляются катионы, движимые их градиентом концентрации. Отсюда следует, что TRPA 1 – как неспецифический катионный проводник, может пропускать любые катионы. Однако практически через канал внутрь клетки поступают в основном два катиона. Это Na⁺, имеющий наибольшую концентрацию снаружи клетки (145 мМ/л, градиент концентрации снаружи/внутри примерно 30 раз), и Ca⁺⁺, имеющий значительно меньшую концентрацию снаружи (1–2 мМ/л), зато колоссальный градиент концентрации снаружи/внутри, около 10 тыс. (!) раз. Отметим следующее, что поступление двух таких типично **внеклеточных** катионов внутрь клетки ведёт к деполяризации

наружной клеточной мембраны и переполаризации мембран внутриклеточных [137] структур, например, митохондрий, и является для клетки экстраординарным явлением, активирующим многочисленные регуляторные цепочки внутриклеточных реакций. Отмечено при этом, осуществляется сборка и активация такого универсального датчика внутриклеточной опасности, как инфламмосома NLRP3 [302]. Затем, при участии каспазы-1, происходит трансформация предсуществовавших и неактивных проинтерлейкинов-1 альфа и бета в соответствующие интерлейкин-1 альфа и интерлейкин-1 бета. Последние секретируются абсорбированным фотоном эпидермоцитом во внеклеточное пространство и реагируют с общим для обоих цитокинов рецептором интерлейкина-1 как соседних эпидермоцитов, так и других видов резидентных клеток эпидермиса. Путём диффузии в дерму, интерлейкин-1 активирует свободные окончания находящихся здесь афферентных нервных клеток всех видов, а также другие типы клеток описанного выше клеточных структур дермы [137] и рецепторов глубоко лежащих тканей, что схематично представлено на рисунке ниже [136].

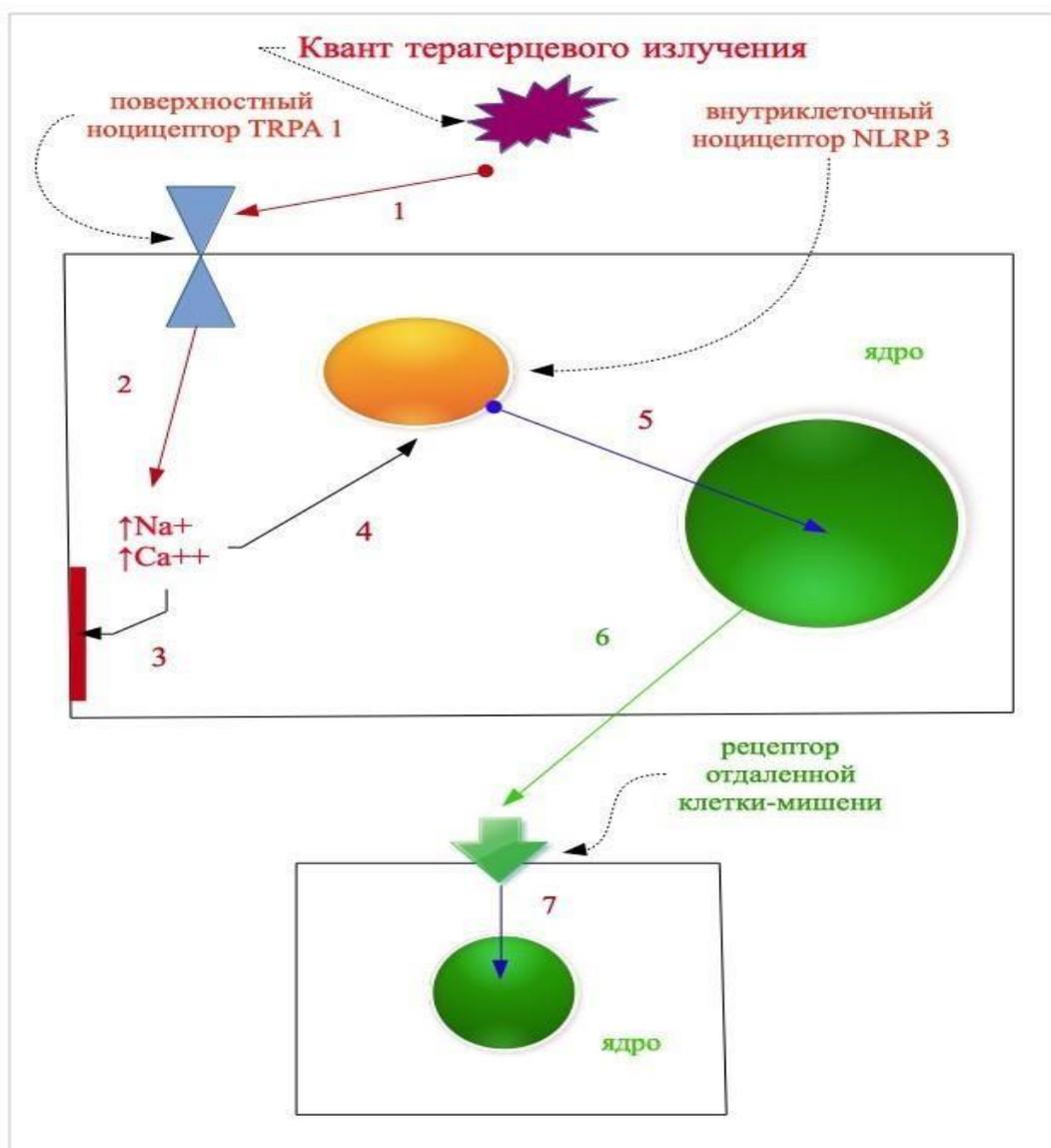


Рисунок 24 – Схема клеточных и межклеточных реакций на терагерцевое излучение: 1 – воздействие фотона терагерцевого излучения на рецептор TRPA 1; 2 – повышение внутриклеточной концентрации катионов натрия и кальция; 3 – деполяризация клеточной мембраны с инициацией афферентного импульса, в центральную нервную систему; 4 – активация внутриклеточного ноцицептора NLRP 3; 5 – передача ноцицептивных сигналов в ядро клетки; 6 – транскрипция, трансляция, посттрансляционный процессинг и секреция сигнальных молекул иммунной реакции; 7 – передача сигнала в ядро для инициации транскрипции факторов иммунной реакции

Из вышеизложенного следует, что за счёт секреции интерлейкина-1, как одного из универсальных гуморальных трансдукторов сигнала тревоги, осуществляется не только локальное, но и системное оповещение о возможной опасности. Однако это лишь первая ступень сигнализации. Учитывая [137]

количественное и качественное многообразие как эпидермального, так и дермального клеточных ансамблей, каждый участник которых разрабатывает тему тревоги с присущей ему уникальностью, а также вступление в действие многочисленных первичных и вторичных контуров обратной связи, мозг начинает получать множество естественных периферических сигналов. В результате в центральной нервной системе формируется трёхмерная афферентная «матрица-вызов» (где по оси абсцисс – клетка-источник входного сигнала, по оси ординат – тип сигнальной молекулы, по оси аппликат – позиция клетки в коже), на которую ЦНС вынуждена выстраивать соответствующую реципрокную эфферентную матрицу-ответ.

Следует отметить, что важной характеристикой афферентной «матрицы-вызова» является ее упорядоченность, не искажённая диссонансом какого-либо значимого реального повреждения, что решающим образом сказывается на формировании реципрокной матрицы-ответа. Иными словами, «матрица-вызов» играет роль камертона, по которому ЦНС перенастраивается. Можно сказать, что в процессе формирования матрицы-ответа происходит перезагрузка ЦНС, гармонизирующая собственные функциональные связи системы, снимающая устоявшиеся патологические доминанты и ингибирования [136]. Следовательно [137], этим вероятно и объясняется положительная динамика курсового применения ИКТИ в отдалённом периоде динамического наблюдения у пациентов с ИИ.

Выявленная в ходе проведённого нами исследования положительная динамика от избирательного курсового применения методик ИКТИ в остром периоде ИИ, нуждается в оценке экономической эффективности данного метода. Это, на наш взгляд, требует проведения дальнейших исследований с позиций доказательной медицины с рандомизацией или на основании других более строгих критериев проведения и оценки эффективности терагерцевого излучения в данном направлении.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение в качестве лечебно-реабилитационных интервенций физических факторов при ОНМК остаётся востребованным и насущным. Включение к общепринятым стандартам применение терагерцевого излучения для лечения больных ишемическим инсультом в остром периоде является сравнительно новым направлением.

Длительный опыт применения акупунктуры в медицине и современные достижения фундаментальной физики, наноэлектроника, биологии и генетики послужили фактором для «стыковки» этих направлений с целью использования ТГц-воздействия, как ЛФФ в комплексном лечении последствий ИИ.

Начиная с 2000-х годов терагерцевое излучение использовалось нами в сочетании с другими методами при различной патологии. В качестве иллюстрации можно сослаться на наш доклад “Method of psychological and reflex treatment of locomotive disorders (stroke, humeroscapular periarthritis, hip arthrosis)” (V.V. Kiryanova, E.A. Demchenko, E.R. Barantsevich, A.S. Reukov, 2012) на “Laser Helsinki 2012 International Congress” (24–29 August 2012, Helsinki, Finland).

Выступление было посвящено методу психологического и рефлекторного лечения двигательных расстройств (инсульт, плече-лопаточный периартрит, артроз тазобедренного сустава). В данном докладе терагерцевая терапия выступала как рядовая часть комплексного лечения наряду с акупунктурой, физическими упражнениями, лучами видимого спектра и медикаментозной интервенцией.

В крупнейшей англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США, Национальной медицинской библиотеки США PubMed по состоянию на 20 февраля 2020 г., при поиске с заданными условиями логического пересечения множеств публикаций, по ключевым словам, **Stroke** и **Terahertz** в заглавии статьи и/или в абстракте определяются всего 4 публикации [129], 2 из

которых относятся к диагностическим методам ТГц-визуализации инсульта, а 2 оставшиеся, выполненные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ при непосредственном участии диссертанта, затрагивают вопросы клинической ТГц-терапии ИИ.

Полученный положительный клинический эффект в отдельных клинических наблюдениях, хотя и был, по нашему предположению, связан с воздействием **именно терагерцевого** излучения, но необходимо было всестороннее изучение данной терапевтической модальности. Проводимое нами данное диссертационное исследование требовало прежде всего ответа на два вопроса.

Во-первых, является ли очевидный положительный эффект ТГц-терапии больных инсультом следствием транскраниального воздействия или же этот эффект опосредован рефлекторно и/или гуморально при использовании других зон?

И, во-вторых, обладает ли терагерцевое излучение специфическим механизмом действия, или же лечебный эффект обусловлен аналогичной инфракрасному излучению тепловой составляющей?

Предложенная в исследовании тактика применения ИКТИ в комплексном лечении и ранней реабилитации больных с ИИ оказалась эффективной и по мере накопления положительных результатов, стала материалом для наших патентных разработок, научных публикаций, и нашла своё отражение в данном диссертационном исследовании.

В связи с отсутствием данных по использованию ИКТИ при ОНМК, нами в процессе работы были проанализированы результаты применения в этом направлении одного из современных физических факторов – инфракрасного лазерного излучения, результаты применения которого были представлены в работах [295; 323; 369; 298; 292; 294; 411; 296; 295; 369]. Ознакомление с опытом данных исследователей и накопленные собственные результаты по применению ИКТИ легли в основу для разработки и модернизации аппаратуры для терагерцевого излучения.

Как отмечено в обзоре литературы, терагерцевый диапазон частот, по мнению некоторых авторов, расположен между ИК-излучением и микроволнами в коридоре с нижней величиной 100 ГГц и верхним значением 10 ТГц, с длиной волны от 3 мм до 30 мкм [32]. Отметим, что, работы с применением частот до 300 ГГц, рассматриваются ими как с терагерцевыми частотами. Следует отметить и повториться, что в рекомендациях ГОСТ 24375–80, директивах ИТУ (Международного союза электросвязи) терагерцевым считается диапазон от 300 ГГц до 3 ТГц (диапазон длин волн от 1 до 0,1 мм). Значения границ терагерцевого диапазона по данным стандарта ISO (Международной организации по стандартизации) определены от 300 ГГц до 6 ТГц.

С соблюдения этих частотных параметров наши отечественные учёные (ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург) с использованием гибких кремниевых нанотехнологий создали ИК излучатель в широком диапазоне длин волн с терагерцевой модуляцией. И на этой основе ими был разработан аппарат «ИК-Диполь» с диаметром излучателя 95 мм.

Успешное применение аппарата «ИК-Диполь» с излучателем 95 мм в диаметре на эпицентр ТА Бай-хуэй (VG20) при ИИ у пациентов с угнетённым сознанием стали основанием для пунктурного применения при двигательных нарушениях излучателя с внутренним диаметром 8 мм без рефлектора.

Целью локального воздействия на точки акупунктуры была разработка аппарата на базе уже имеющегося и методики для лечения и реабилитации двигательных нарушений при ИИ. При разработке точечного излучателя были учтены особенности и физические характеристики терагерцевого излучения, параметры экспозиции и конструктивные характеристики базовой модели. Предложенная нами совместно с ООО «Дипольные структуры», последующая модернизация аппарата «ИК-Диполь» привела к созданию аппаратно-программного комплекса терагерцевая акупунктурная игла – АПК «ТАПИ» с диаметром излучателя 8 мм, что значительно расширило возможности применения данного ЛФФ в области физиотерапии, рефлексотерапии и пунктурной физиотерапии.

Разработка АПК «ТАПИ» планировалась для **неинвазивного**, бесконтактного способа пунктурного воздействия терагерцевым излучением на ТА с той же широкой полосой частот и с возможностью уменьшения или увеличения экспозиции. Техническое решение АПК «ТАПИ» давало возможность при наличии двигательных нарушений одновременно воздействовать от одной (при монопарезе) и до четырех ТА (при тетрапарезе) с возможностью изменения экспозиции и учитывая при этом выраженность неврологических нарушений (спастика, пlegии). Известно (А.Т. Качан, 1979, 2010), что воздействие иглоукалыванием на ТА при парезах, сопровождающихся спастикой и пlegией, требует разных вариантов метода и экспозиции: в одном случае тормозного метода, в другом – возбуждающего с вариацией по времени от 15 до 30 мин.

Данные о времени экспозиции при применении акупунктуры и различных ЛФФ при неврологической патологии нашли свое отражение в ряде работ [37; 83; 54; 163; 116; 191].

В ходе дальнейших исследований нами были учтены рекомендации американских исследователей (G.J. Wilmink, J.E. Grundt, 2011), которые предложили **проводить во время применения терагерцевого излучения температурный контроль облучаемой зоны с целью вычленения из специфики механизма действия тепловой составляющей**. Следуя этим рекомендациям, с 2012 года все клинические и лечебные процедуры с использованием терагерцевого излучения мы стали проводить с постоянным температурным контролем зон воздействия.

Для выяснения отсутствия теплового эффекта при ТГц воздействии нами было проведено собственные экспериментальные исследования, которые не выявили эффекта нагрева при воздействии на неживой материал, представленный в Приложении К.

При анализе экспериментальных и клинических работ по применению инфракрасного лазера при ИИ нами было обращено внимание на множество методик для локального воздействия (на ипсилатеральное полушарие, контралатеральное, оба полушария одновременно, поочередное на 20 точек в

области головы, воздействие с захватом всей головы), которые исследователями не обосновывались [295; 323; 369; 298; 292; 294; 411; 296]. В ходе данного диссертационного исследования (для сравнительной оценки температуры у пациентов с ИИ) нами было предложено использовать ряд парных и непарных ТА, которые применяются в акупунктуре с учётом рекомендованных показаний и доказали свою репрезентативность в ходе работы. Нормативные показатели температуры для предложенных шести ТА были изучены вначале у практически здоровых лиц. На этой основе был разработан тест «МТТА» у пациентов с ИИ. Предложенный нами набор парных и непарных ТА стал, в сочетании с клинической симптоматикой, ориентиром при выборе методики ИКТИ, а также использовался в контроле за динамикой и результатами курсового применения данного ЛФФ. Следует отметить, что распределение пациентов в зависимости от тяжести клинической симптоматики и данных теста «МТТА» способствовало разработке нами и применению направленных методик ТГц воздействия. Например, при угнетённом сознании нами было предложено два варианта методик в зависимости от исходной температуры в ТА Бай-хуэй (VG20). Когда температура в данной точке была выше верхней границы нормы или меньше нижнего значения показателя нормы, то воздействие осуществлялось на эту ТА. В случае значения температуры в данной ТА в пределах 29,2–32,8 °С при угнетённом сознании нами было предложено применять второй вариант методики с воздействием на парную ТА Да-бао (RP21) на стороне с большей температурой, до стабилизации термоасимметрии.

Полученные данные при проведении теста «МТТА» способствовали, в первую очередь, обоснованному и дифференцированному применению ИКТИ.

Следует обратить внимание, что у пациентов с превалированием очаговой неврологической полисимптоматики не было выявлено случаев со снижением температуры в ТА Да-чжуй (VG14) ниже коридора нормы. Методика курсового воздействия (8-10 процедур) при повышении температуры в этой точке проводимая до стабилизации значения в пределах максимального и минимального коридора в течение 2-3 дней оказалась эффективной, не смотря на

множественность и выраженность очаговых неврологических симптомов.

Иной вид температурной аномалии мы наблюдали у пациентов в виде термоасимметрии при преимущественно двигательных нарушениях на стороне поражения (значение выше коридора нормы в одной из ТА Хэ-гу (Gi4) или Тай-чун (F3) при монопарезе, или в обеих точках – при гемипарезе. Анализируя температурные значения при двигательных нарушениях в виде тетрапареза, было отмечено, что в первые дни повышение температуры в выше указанных ТА с обеих сторон было выше коридора нормы. При курсовом применении ИКТИ происходит, как правило, снижение температуры в парных ТА Хэ-гу (Gi4) и Тай-чун (F3) без значимой термоасимметрии со стабилизацией показателей в течение 2–3 дней, перед окончанием курса (8–11 процедур).

Предположительный механизм нормализации и стабилизации повышенной температуры в ТА после воздействия ИКТИ может быть обоснован следующим образом. На фоне воздействия специфическая афферентная информация становится доступной центральному анализатору. Так как афферентный сигнал был направлен из точки с заведомо нарушенными температурными параметрами, центральный анализатор формирует ответный, эфферентный, сигнал, направленный на нормализацию температуры в точке воздействия. В случае аномально повышенной температуры, последняя нормализуется за счёт вазоконстрикции. Парадоксально, но нельзя не отметить, что несмотря на то, что эфферентные немиелинизированные нервные волокна следуют вдоль кожных артерий, иной раз даже вплетаясь в их адвентицию, эти волокна нигде не контактируют с мышечным аппаратом артерий. По данным D. Metze (2009), вазоконстрикция осуществляется на уровне мельчайших артериол и капиллярной сети самого наружного слоя дермы [310]. При этом в 70 % нейромедиатором вазоконстрикции является норадреналин, а в 30 % – нейропептид Y (G.J. Hodges, J.M. Johnson, 2009) [277].

Нормализация аномально пониженной температуры в точке воздействия терагерцевого излучения происходит посредством вазодилатация. Этот процесс более сложный в сравнении с вазоконстрикцией и до конца еще не изучен. В нём,

по данным ряда исследователей (B.J. Wong, C.G. Hollowed, 2017) [391], представлены три следующие составляющие: снижение базового адренергического тонуса конечных артериол дермы, как наиболее ранняя реакция; активная вазодилатация посредством симпатических холинэргических окончаний; оксид азота (моноокись азота, NO), продуцируемый как самими эфферентными нервными волокнами, так и опосредованно эндотелием подэпидермального сосудистого сплетения, обеспечивающий 30–40 % эффекта дилатации сосудов кожи.

Таким образом, полученные при проведении теста «МТТА» данные легли в основу при сравнении температурных показателей у пациентов с ИИ в данных ТА. На основании этого была предложена блок-схема применения методик ИКТИ при наиболее распространённых осложнениях (нарушение функции тазовых органов и пневмонии) у больных с инсультом на основании клинической симптоматики и теста «МТТА».

Поскольку ТГц диапазон успешно применялся нами при вентилятор-ассоциированных и нозокомиальных пневмониях, нами был проведён эксперимент совместно с сотрудниками НИЛ неврологии на базе НИЛ внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ с контрольными штаммами микроорганизмов, результаты которого приведены в Приложении Л.

Поскольку Хельсинской декларацией от 2013 года пунктом 33 при **применении аппаратных методов лечения запрещено использование эффекта плацебо**, нами было проведено исследование на предмет постоянства температурного режима в ТА. На протяжении времени, эквивалентному длительности проведения процедуры ИКТИ (22,5 мин), проводилась серия замеров температуры ТА без воздействия на них аппаратом «ИК-Диполь». В результате исследования было установлено, что без внешних воздействий температура в ТА в течение времени, сравнимом с обычной длительностью ИКТИ-процедуры, существенно не меняется. Результаты этого эксперимента проведены в Приложении Ж.

Обращает внимание решённая разработчиками ООО «Дипольные структуры» проблема «доставки» квантов ТГц излучения за счёт широко применяемого в радиотехнике принципа синхронного детектирования в диапазоне радиоволн. В случае оптического диапазона длин волн, более длинноволновое ИК- излучение с низкой частотой, должно быть модулировано высокими частотами и короткими волнами ТГц диапазона [110]. Следует отметить, что, рассматривая наиболее часто используемые другими исследователями аппараты, генерирующие ТГц волны (FIR- лазеры, FELS и некоторые электронные источники с лазерным излучением), обозначенная проблема доставки ТГц квантов не решается [389]. В свою очередь, отсутствие на зарубежном и отечественном рынке широкополосных излучателей дальнего ИК и ТГц диапазонов сдерживают дальнейшее развитие этого направления и, скорее всего, это связано с противоречивостью и недостаточностью существующих по теме данных.

Применение исследователями немногочисленных узкополосных медицинских излучателей терагерцевой области спектра (излучатели с очень ограниченными диапазонами длин волн и моночастот), не позволило, по-видимому, получить при их использовании устойчивый лечебный эффект. Очевиден факт, что при ограничении диапазона длин волн и моночастотах излучателей не может идти речи об оптимальном воздействии на тот или иной нарушенный при ИИ биохимический механизм. В целом, по результатам отечественных и зарубежных публикаций, клиническое применение ТГц диапазона в современной тактике лечения и реабилитации при ОНМК не используется.

Следует отметить, что не всегда консультация специалиста для проведения терагерцевой терапии назначалась с момента поступления пациента в стационар. А для более эффективного использования ИКТИ, как показало наше исследование, большое значение имело раннее назначение терагерцевой терапии, которое способствовало более быстрому получению терапевтического эффекта и снижало фармакологическую нагрузку на пациентов.

Использование набора шкал, всесторонне отражающих выраженность

проявлений клинической симптоматики у больных с ИИ, дало возможность оценить состояние пациентов и обосновать применение методик ИКТИ и их последовательность. При наличии угнетённого сознания использование шкалы комы Глазго позволило оценить тяжесть этого синдрома и возможные перспективы восстановительного процесса. По нашим данным, тяжёлое проявление коматозного состояния у пациентов ОГ наблюдалось в половине случаев, в то время как в ГС – лишь в одной трети случаев, что свидетельствовало об исходно более тяжёлом состоянии больных ОГ на момент поступления. Использование ИКТИ в ОГ позволило добиться раннего восстановления сознания по сравнению с пациентами ГС и определить, с учетом выявленной на этом фоне клинической симптоматики, дальнейшую последовательность его курсового применения. Оценка динамики клинической симптоматики на стационарном этапе с применением шкал Фугл-Майер раздел «Н», шкалы оценки баланса в положении сидя (K.J. Sandin, B.S. Smith) и шкалы оценки баланса в положении стоя (R.V. Bohannon), представляла интерес с позиций влияния значений этих показателей на дальнейшее функциональное восстановление после выписки. Несмотря на то, что в шкалах имеется повторяемость параметров (шкала Бартел и NIHSS), они являлись фактором оценки не только исходного состояния и тяжести течения инсульта, но и качества жизни на этапах динамического наблюдения. Особое значение для оценки влияния на лечебно-реабилитационный процесс различных факторов, или применяемых методов лечения имеет шкала Рэнкин [96]. Для этих целей в нашем исследовании она применялась на стационарном этапе и в отдаленном периоде до трёх лет в ОГ и КГ.

Наблюдаемая нами в остром периоде ИИ ранняя вертикализация в первые сутки после применения ИКТИ у 65 % пациентов ОГ, свидетельствовала об эффективности применяемой методики. Обращает внимание, что начатая ТГц терапия в более поздние сроки от начала заболевания удлиняла сроки вертикализации среди пациентов ОГ. Следует отметить, что среди пациентов ГС вертикализация наблюдалась на 5–7 дней позже, чем в ОГ.

Уменьшение двигательного дефицита и дискоординаторных проявлений на

фоне ТГц терапии способствовало улучшению качества жизни и психоэмоционального статуса больных, в то время как среди пациентов ГС отмечалось более продолжительное время восстановления психоэмоционального тонуса, вероятно в силу позднего регресса двигательного дефицита.

Представленные в работе материалы об использовании ИКТИ у пациентов с ИИ в остром периоде свидетельствуют о том, что максимально активно процесс восстановления у них отмечался в первые 6 месяцев после курсового лечения. На более поздних сроках наблюдения у пациентов ОГ сохранялась тенденция к улучшению двигательной активности по сравнению с ГС. К концу двухлетнего периода наблюдения пациентов ОГ было отмечено, что 47 % больных вернулись к труду в прежней профессии, в то время как среди пациентов ГС такого результата достигли вдвое меньше.

С целью единообразного отражения динамики функционального восстановления больных после перенесённого инсульта в настоящей работе часть шкал использовалась в инвертированном виде. Такой подход рутинно применяется в исследованиях неврологического плана, в том числе в работах других исследователей по инсульту [198; 220; 225; 379]. В этих работах обычно использовались обратные шкалы комы Глазго и индекса Бартел, а нами этот диапазон был расширен добавлением шкалы Фугл-Майер раздел «Н», шкалы оценки баланса в положении сидя (K.J. Sandin, B.S. Smith) и шкалы оценки баланса в положении стоя (R.V. Bohannon). По части использования шкал с обратным значением отметим, что наш подход к такому способу обработки полученных данных согласуется с использованием инвертированных шкал в приведенных выше работах.

Обобщая вышеизложенное сравнение динамики восстановления функционального состояния основной и контрольной групп, выделим три общих прослеживаемых ключевых момента, перечисленных ниже и представленных графически на Рисунке 20.

1. На первом этапе исследования, а именно в начальном периоде стационарного лечения, функциональные показатели шкал у больных в основных

группах достоверно снижены в сравнении с контрольными. Это объясняется способом формирования основной группы, в которую включались больные, до этого лечившиеся с использованием стандартных методов терапии.

2. На втором этапе исследования, т. е. к моменту выписки больных из стационара, ОГ по своему функциональному статусу не только выравнивается с ГС, но по большинству характеристических показателей уже существенно превосходит последнюю.

3. На каждом из последующих четырёх этапов динамического наблюдения, от 6 месяцев до 3 лет, этот отрыв в динамике функционального восстановления больных в основной группе не только сохраняется, но продолжает стабильно усиливаться.

Данный подход статистической обработки доказывает эффективность применения ИКТИ в ОГ по сравнению с ГС. Приведём материалы статистической обработки, отраженные в Таблица 21

Таблица 21 – Функциональное состояние больных основной и группе сравнения после перенесённого инсульта по данным шкалы NIHSS, при выписке из стационара в сравнении с состоянием через 3 года

Этапы наблюдения	Статистические показатели			
	количество больных	баллы, $M \pm m$	t-критерий по Стьюденту	p
Основная группа				
При выписке	100	7,34±0,31	t=9,79	p<0,001
Через 36 месяцев	99	1,60±0,52		
Группа сравнения				
При выписке	80	11,73±0,56	t=4,5	p<0,01
Через 36 месяцев	71	7,28±0,49		

Из приведенных данных статистической обработки результатов шкалы NIHSS после выписки у пациентов ОГ показатель составил 7,34±0,31 балла (в ГС 7,28±0,49 он сравнивается только через 3 года с этим результатом) (p<0,001), что соответствует лёгкой степени неврологических нарушений, в то время как в ГС он

составил $11,73 \pm 0,56$ балла и соответствует неврологическим нарушениям средней степени тяжести, что свидетельствует о преимуществе эффективности лечения пациентов ОГ по сравнению с ГС. Данное значение практически в 1,5 раза отличает сравниваемые группы по количеству баллов. Показатель шкалы NIHSS ОГ при выписке $7,34 \pm 0,31$ балла уменьшается до $1,60 \pm 0,52$ балла ($p < 0,001$) и по градации соответствует удовлетворительному состоянию. В ГС при выписке с $11,73 \pm 0,56$ балла он уменьшается до $7,28 \pm 0,49$ ($p < 0,01$) и соответствует неврологическим нарушениям лёгкой степени и значительно уступает уровню достоверности при $t=9,79$ и $p < 0,001$ в ОГ против $t=4,5$ и $p < 0,01$ в КГ.

Представленные результаты доказывают эффективность применения ИКТИ в ОГ по сравнению с ГС. Резюмируя вышеприведенные данные, отметим следующее:

1. Оценка клинической симптоматики на основании общепринятых неврологических шкал позволяет достоверно отразить эффективность использования методик ИКТИ в остром периоде инсульта и их пролонгированное действие за период до 3 лет.

2. Регресс неврологической симптоматики, как в виде отдельных симптомов, так и при их полисимптоматике, независимо от этиопатогенетического подтипа ИИ при использовании методик ИКТИ значительно проявляется на стационарном этапе, и имеет достоверное различие на всех этапах исследования по сравнению с пациентами ГС.

3. Приведенные результаты свидетельствуют об эффективности использованных в данной работе методик ИКТИ на стационарном этапе в лечении и ранней реабилитации пациентов в остром периоде ИИ.

Несмотря на выявленные в ходе исследования преимущества использования ИКТИ в ОГ по сравнению с ГС, существует необходимость в оценке экономической эффективности данного метода. Это требует проведения дальнейших исследований с позиций доказательной медицины с рандомизацией или на основании других более строгих критериев проведения работы в данном направлении. В Приложении Н представлен примерный план клинического

исследования по оценке экономической эффективности терагерцевой терапии как метода первой линии в начальном периоде инсульта.

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выводы

1. Анализ и оценка опыта применения в медицинских исследованиях современных лечебных физических факторов, таких как инфракрасное лазерное и моно частотное терагерцевое излучение, позволил разработать методику модифицированного применения широкополосного инфракрасного терагерцевого излучения у пациентов с ОНМК, с учетом требований отечественных и международных организаций.

2. У здоровых лиц в репрезентативных непарных точках диапазоны коридора температуры составили для ТА Бай-хуэй (VG20), Да-чжуй (VG14) и Гуань-юань (VC4) 29,2–32,8 °С, 29,1–33,4 °С и 29,8–33,8 °С, соответственно. В парных ТА диапазоны коридора температуры для ТА Хэ-гу (Gi4), Да-бао (RP21) и для ТА Тай-чун (F3) составили 27,5–32,8 °С, 28,7–32,0 °С и 27,8–32,0 °С, соответственно, и диапазон термоасимметрии в данных ТА не превышал 0,5 °С.

3. Алгоритм первого варианта модифицируемой методики терагерцевого излучения (воздействие на эпицентр ТА Бай-хуэй VG20) применяется у пациентов в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения в состоянии комы в 87% случаев, при условии повышенной или сниженной температуре в этой точке по сравнению с коридором нормы. Алгоритм второго варианта модифицируемой методики применяется у пациентов в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения при угнетённом сознании в 13% случаев при условии температуры ТА Бай-хуэй VG20) в пределах коридора нормы. Воздействие осуществляется на одну из парных ТА Да-бао RP21 на стороне с большим значением температуры выше коридора нормы и при термоасимметрии больше 0,5 °С. Рациональность разработанного алгоритма подтверждена на практике совпадением восстановления сознания и нормализацией выявленных термоаномалий (повышение, снижение температуры,

уменьшение термоасимметрии и стабилизация) независимо от зоны локализации очаговых нарушений. Применение данного алгоритма в первые трое суток острейшего периода ОНМК у пациентов основной группы в 73% приводит к восстановлению сознания и сопровождается уменьшением пребывания в реанимации на 2 суток и на 5 суток в профильном отделении по отношению к группе сравнения, уменьшает фармакологическую нагрузку (гипотензивные препараты, седативные, антиаритмические, антибиотики, диуретики) спектр дополнительных диагностических мероприятий и интенсивной терапии. После применения данного алгоритма в первые сутки острейшего периода вертикализация у 65 % пациентов основной группы наступала на 5-7 суток раньше по отношению к группе сравнения.

4. Включение модифицируемой методики инфракрасного терагерцевого излучения у пациентов с угнетённым сознанием в ранние сроки (до 2 суток) от начала комы в 40 % случаев способствует восстановлению сознания после проведения одной процедуры, в 33% наблюдений – после трёх, и в 27% – после применения 4–7 процедур. Восстановление сознания совпадает с нормализацией выявленных термоаномалий в ТА Бай-хуэй (VG20) и Да-бао (RP21). Применение данной методики приводит к уменьшению пребывания пациентов основной группы с угнетённым сознанием в стационаре на 5 суток (в реанимационном отделении на 2-ое суток и профильном на 3-ое суток) по отношению к группе сравнения. В основной группе отмечено достоверное ($p < 0,01$) улучшение результата по инвертированной шкале Бартел, равного $4,20 \pm 0,74$ балла против $10,46 \pm 0,78$ в группе сравнения, что свидетельствовало о более раннем функциональном восстановлении пациентов основной группы с угнетённым сознанием на стационарном этапе. У пациентов ОГ с «полисимптоматикой» при воздействии на точку Да-чжуй (VG 14) отмечалось достоверное ($p < 0,001$) восстановление неврологического дефицита до $5,57 \pm 0,65$ баллов, против $10,40 \pm 0,71$ в группе сравнения. Количество процедур составило от 6 до 10 ИКТИ- воздействий. Во всех случаях ОНМК с двигательными нарушениями среди пациентов ГС вертикализация наблюдалась на 5–7 дней

позже, чем в ОГ. При наличии монопареза верхней или нижней конечности, гемипарезе и тетрапарезе ИКТИ-воздействие осуществлялось на стороне поражения на ТА Хэ-гу (Gi4) на кисти или точку Тай-чун (F3) на стопе и в 65% случаев раннее (на 3-5 дней) восстановление двигательных нарушений у пациентов основной группы при оценке по Шестибалльной шкале происходило с максимальным эффектом после 4-х процедур и в 35% – после курсового применения 8-12 ежедневных облучений, что достоверно ($p < 0,001$) подтверждалось по баллам Шестибалльной шкалы $1,27 \pm 0,10$ против $2,76 \pm 0,14$ у пациентов группы сравнения.

5. Применение инвертированных и общепринятых шкал позволило интегрально, с высокой степенью достоверности объективно оценить результаты и наглядно проиллюстрировать разницу в преимуществе динамики восстановления функционального состояния при применении ИКТИ в основной группе по отношению с группой сравнения на стационарном этапе и за период динамического наблюдения до трёх лет.

6. Предложенный макет аппаратно-программного комплекса (АПК «ТАПИ») для использования точечных излучателей у пациентов основной группы с двигательными нарушениями при различных проявлениях пареза (спастические проявления, состояние плегии) позволяет избирательно и дифференцированно учитывать область воздействия. Длительность процедур на точки акупунктуры может увеличиваться до 30 минут при наличии спастичности, а при наличии плегии уменьшаться до 15 минут при одновременной работе до 4-х излучателей с диаметром 8 мм. Длительность курса зависит от степени выраженности двигательных нарушений, их регресса, стабилизации температурных показателей теста и может составлять максимально до 12 процедур. Необходимость повторного курса оценивается по результатам динамического наблюдения.

Практические рекомендации по применению инфракрасно-терагерцевой терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

1. После уточнения с лечащим врачом основного синдрома (симптома), превалирующего в клинической картине ОНМК и назначения на консультацию с целью применения ИКТИ, проводится тест «МТТА» по шести (трём парным и трём непарным) точкам акупунктуры. Полученные результаты термометрии сравниваются с показателями нормальных значений, характерных для оцениваемых ТА.

2. На основании данных теста «МТТА» проводится выбор зоны кожной поверхности с расположенной в ней ТА для воздействия ИКТИ. Контроль температуры в ТА, на которые проводится воздействие ИКТИ производится перед каждой процедурой.

3. При коматозном состоянии пациента применяется методика ИКТИ с двумя вариантами подхода. Первый вариант – воздействия на рефлексогенную зону с эпицентром в ТА Бай-хуэй (VG20) для пациентов, находящихся в состоянии комы до 5 суток, при показателях температуры в этой ТА, превышающих верхний температурный коридор условной нормы или с температурой ниже условного коридора нормы. Второй вариант рекомендуется использовать при наличии коматозного состояния и температуры в ТА Бай-хуэй (VG20) в пределах коридора условной нормы 31–32,8 °С. Воздействие ИКТИ в данном случае осуществляется на эпицентр точки Да-бао (Rp21) с большим значением температуры до восстановления сознания.

4. При очаговой полиневрологической симптоматике (выраженном головокружении, расстройстве глотания, речи, зрения, координации) воздействие осуществляется на эпицентр ТА Да-чжуй (VG14). Курсовое применение ИКТИ проводится при регрессе симптоматики до стабилизации температуры в интервале коридора нормы для данной ТА, равного 31,6–33,4 °С.

5. При монопарезе ИКТИ воздействие осуществляется на ТА Хэ-гу (Gi4) на стороне поражения, а при верхнем парапарезе – на обе ТА (слева и справа

одновременно).

6. При гемиплегии необходимо осуществлять воздействие на ТА Хэ-гу (Gi4) в сочетании с ТА Тай-чун (F3) (на стороне поражения) и одновременное двустороннее применение ИКТИ на эти же ТА при верхнем парапарезе и тетраплегии.

7. При наличии у «пациентов с ИИ нарушения функции тазовых органов необходимо воздействовать на эпицентр ТА Гуань-юань (VC4), локализующийся на два пропорциональных отрезка выше лонного сочленения по средней линии живота» [130;129].

8. Применение ИКТИ в условиях стационара должно базироваться на основании теста «МТГА» с динамикой клинической симптоматики по результатам неврологических шкал.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК «ТАПИ»	– аппаратно-программный комплекс «Терагерцевая акупунктурная игла»
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония
ВББ	– вертебробазилярный бассейн
ГОСТ	– Межгосударственный стандарт – региональный стандарт, принятый Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации Содружества Независимых Государств
ГОСТ Р	– Национальный стандарт России, принятый Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБТ	– инфракрасный бесконтактный термометр
ИИ	– ишемический инсульт
ИК	– Инфракрасный
ИКТ	– инфракрасная терапия
ИКТИ	– инфракрасное терагерцевое излучение
ИРК	– индивидуальная регистрационная карта
ИТ	– инфракрасно-терагерцевый
КВЧ	– Крайневысокочастотный
КГ	– контрольная группа
КЖ	– качество жизни
КТ	– компьютерная томография
ЛСМА	– левая средняя мозговая артерия
ЛФК	– лечебная физическая культура
ЛФФ	– лечебный физический фактор
МЗ РФ	– Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКБ-10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-й пересмотр
МКФ	– Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
ММВ	– миллиметровые волны
МНО	– международное нормализованное отношение
МОА	– молекулярный спектр окиси азота
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСИП	– молекулярные спектры излучения и поглощения
МЭК	– Международный электротехнический комитет
НИЛИ	– низкоинтенсивное лазерное излучение
НК	– нозокомиальная пневмония
ОГ	– основная группа
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПСМА	– правая средняя мозговая артерия
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РИНЦ	– Российский индекс научного цитирования
РМР	– ранняя медицинская реабилитация
Роспатент	– Федеральная служба по интеллектуальной собственности Министерства экономического развития Российской Федерации
РТ	– Рефлексотерапия
СВЧ	– Сверхвысокочастотный
СККЯ	– сверхузкие кремниевые квантовые ямы
СТМ	– сканирующий туннельный микроскоп
СубММ	– Субмиллиметровый
ТА	– точки акупунктуры
ТГц	– Терагерцевый
Тест «МТТА»	– тест «Мониторирования температуры точек акупунктуры»

ТИКЛТ	– транскраниальная инфракрасная лазерная терапия
УФ	– Ультрафиолетовый
ФТЛ	– физиотерапевтическое лечение
ЭМИ	– электромагнитное излучение
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭМП	– электромагнитное поле
АНА	– Американская кардиологическая ассоциация “American Heart Association”
ANSI	– Американский национальный стандарт безопасного использования лазеров – “American National Standard for Safe Use of Lasers”
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота - adenosine-5-triphosphate
BWO	– генератор обратной волны – backward-wave oscillator
СО	– оксид углерода
CONSORT	– объединенные стандарты отчетов испытаний “CONsolidated Standards of Reporting Trials”
DNA	– дезоксирибонуклеиновая кислота – deoxyribonucleic acid
EMLA	– Европейская медицинская лазерная ассоциация “European Medical Laser Association”
FEL	– лазер на свободных электронах – free electron laser
FIR	– лазер дальнего инфракрасного диапазона – far-infrared laser
GaAs	– арсенид галлия, химическое соединение галлия и мышьяка
IAU	– Международный астрономический союз – “International Astronomical Union”
ICD-10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-й пересмотр – “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision”

- ICF – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – “International Classification of Functioning, Disability and Health”
- IEC – Международная электротехническая комиссия “International Electrotechnical Commission”
- IEEE – Институт инженеров электротехники и электроники – “Institute of Electrical and Electronics Engineers”
- InGa (Al)As – переходный буферный слой в оптоэлектронной аппаратуре с использованием бинарных неорганических химических соединений нитрида индия, арсенида галлия и арсенида алюминия в nano-технологиях
- ISO – Международная организация по стандартизации – “International Organization for Standardization”
- ITU – Международный союз электросвязи, международная организация, определяющая рекомендации в области телекоммуникаций и радио, а также регулирующая вопросы международного использования радиочастот – “International Telecommunication Union”
- kT – произведение постоянной Больцмана k и температуры T , масштабный множитель для вычисления значения энергии в системах на молекулярном уровне; является количеством теплоты, необходимой для повышения термодинамической энтропии системы на один нат
- LASER – усиление света посредством стимулированной эмиссии излучения – “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”
- MeSH – каталог и тезаурус естественнонаучной тематики, словарь медицинских терминов Национальной медицинской библиотеки США – “Medical Subject Headings”
- NEST – NeuroThera Effectiveness and Safety Trial

NIHSS	– шкала тяжести инсульта национальных институтов здоровья США – “National Institutes of Health Stroke Scale”
NILT	– Near Infrared Laser Treatment
NO	– оксид азота
O ₂	– молекулярный кислород
PubMed	– англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации США на основе раздела «биотехнология» Национальной медицинской библиотеки США
REHELA	– Transcranial Laser Therapy in the Rehabilitation of Hemiplegic Patients from Ischemic Stroke
SPIRIT	– Стандартные пункты протокола: рекомендации для интервенционных испытаний. – “Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials”
StELLAR	– Safety of Rt-PA + Transcranial Emission of Low-Energy Lasers for Acute Stroke Recovery
THz	– Terahertz
THz-TDS	– спектрометрия реального времени – “Terahertz Time-Domain Spectroscopy”
TOAST	– классификация вариантов ишемического инсульта “Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment”
UHF	– сверхвысокочастотный – ultrahigh frequency
WHA	– Ассамблея Всемирной организации здравоохранения – “World Health Assembly”
WHO	– Всемирная организация здравоохранения “World Health Organization”
ZnTe	– теллурид цинка, бинарное соединение цинка и теллура, элементарная ячейка кристаллов типа цинковой обманки, полупроводник, обычно с дырочным типом проводимости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Р.Ф. К волновой концепции биоэнергетики / Р.Ф. Авраменко, В.И. Николаева [Текст] // Методы рефлекторной диагностики, терапии и реабилитации для совершенствования оздоровительной работы в угольной промышленности. – М.: ЦНИИЭИ уголь, 1983. – С. 135–138.
2. Алавердян, С.А. Терагерцевый диапазон частот: электронная компонентная база, вопросы метрологического обеспечения [Текст] / С.А. Алавердян [и др.] // Обзоры по электронной технике: электроника СВЧ. – М.: ЦНИИ «Электроника», 2012. – 74 с.
3. Антипова, О.Н. Эффективность влияния терагерцевых волн на частоте атмосферного кислорода на нарушенные реологические свойства крови у белых крыс- самок [Текст] / О.Н. Антипова [и др.] // Материалы VII международной конференции «Гемореология и микроциркуляция». – Ярославль, 2009. – С. 3.
4. Арзуманов, Ю.Л. Нейрофизиологические механизмы биологических эффектов при воздействии неионизирующими низкоинтенсивными электромагнитными полями [Текст] / Ю.Л. Арзуманов [и др.] // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1995. – № 5. – С. 5–11.
5. Баграев, Н.Т. Приборы инфракрасной и терагерцевой наноэлектроники в биологии и медицине [Текст] / Н.Т. Баграев и др. // Инновации. – 2007. – № 12(110). – С. 99–104.
6. Баграев, Н.Т. Применение кремниевых источников терагерцевого излучения в медицине [Текст] / Н.Т. Баграев // Биотехносфера. – 2015. – № 5(41). – С. 55–79.
7. Баграев, Н.Т. Терагерцевая кремниевая наноэлектроника в медицине [Текст] / Н.Т. Баграев // Инновации. – 2011. – № 10. – С. 105–119.
8. Бандаков, М.П. Обоснование содержания методики физической реабилитации последствий инсульта в различные периоды заболевания [Текст] / М.П. Бандаков, Г.В. Ковязина // Вестник Вятского государственного гуманитарного университета. – 2011. – № 1. – С. 90–94.

9. Бецкий, О.В. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии:

«Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика № [Текст] / О.В. Бецкий [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – № 12. – С. 3–6.

10. Бецкий, О.В. Миллиметровые волны и живые системы [Текст] / О.В. Бецкий, В.В. Кислов, Н.Н. Лебедева. – М.: Сайнс-Пресс, 2004. – 272 с.

11. Бецкий, О.В. Миллиметровые волны низкой интенсивности в медицине и биологии [Текст] / О.В. Бецкий, Н.Д. Девятков, В.В. Кислов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1998. – № 4. – С. 13–29.

12. Бецкий, О.В. Молекулярные HITRAN-спектры газов метаболитов в терагерцовом и ИК диапазонах частот и их применение в биомедицинских технологиях [Текст] / О.В. Бецкий [и др.] – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2007. – № 7. – С. 5–9.

13. Бецкий, О.В. Применение низкоинтенсивных электромагнитных миллиметровых волн в медицине [Текст] / О.В. Бецкий // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1992. – № 1.

14. Бецкий, О.В. Проблемы и перспективы КВЧ – терапии [Текст] / О.В. Бецкий // Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике: информационный сб. – М.: МО СССР. – 1991. – № 4(61). – С. 166–180.

15. Бецкий, О.В. Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты [Текст] / О.В. Бецкий, Н.Н. Лебедева // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2001. – № 3. – С. 5–19.

16. Богданов, Н.Н. Компьютерная оценка вегетативного статуса методом аурикулярного криорефлексотеста: учеб. пособие [Текст] / Н.Н. Богданов, А.К. Макаров. – СПб.: МАПО, 2003 – 22 с.

17. Боголюбов, В. М. Общая физиотерапия [Текст] / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – М.: Медицина, 1999. – 432 с.

18. Богомолова, Н.В. Комплексное экспериментальное и клиническое

исследование эффективности КВЧ-терапии на частотах оксида азота в восстановительном лечении пациентов с переломами костей [Текст] / Н.В. Богомолова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010 – № 17(1). – С. 107–110.

19. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. /М.: Наука, 1983. – С. 80–82.

20. Буйлин, В.А. Свето-лазерная терапия: руководство для врачей [Текст] / В.А. Буйлин, А.И. Ларюшин, М.В. Никитина; ред. Е.И. Брехова. – Тверь: Триада, 2004. – 256 с.

21. Бутуханов, В.В. Основа жизни органов человека и животных – мышечные движения [Текст] / В.В. Бутуханов //Иркутск: ИГИУВ, 2010. – 179 с.

22. Вайсман, Н. Я. Выживаемость и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* после воздействия терагерцевым излучением [Текст] / Н.Я. Вайсман [и др.] // Успехи геронтологии – 2013. – № 4(26). – С. 631–637.

23. Василенко, А.М. Рефлексотерапия в формате восстановительной медицины [Текст] / А.М. Василенко [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – № 1. – С. 32–38.

24. Веселова, О.М. Изучение биологического действия субмиллиметрового [Текст] терагерцевого излучения: критический анализ методических аспектов / О.М. Веселова [и др.] // Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации: теория и практика. – СПб.: Реноме, 2013. – С. 61–105.

25. Виленский, Б.С. Неотложные состояния в неврологии: руководство для врачей [Текст] / Б.С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2006. – С. 26–28.

26. Виленский, Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом [Текст] / Б.С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2005. – 283 с.

27. Вогралик, В.Г. Путь к здоровью. Новый метод массовой тепловизионной экспресс-диагностики [Текст] / В.Г. Вогралик, М.В. Вогралик. – Н. Новгород: Литера, 1997. – № 75. – 20 с.

28. Гапеев, А.Б. Исследование механизмов биологического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот: успехи,

проблемы и перспективы [Текст] / А.Б. Гапеев // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 6. – С. 20–30.

29. Гапонюк, П.Я. Акупунктурная (рефлекторно-пунктурная) терапия: топография точек [Текст] / П.Я. Гапонюк, Л.М. Клименко, В.Н. Левин. – Ярославль: Верх. – Волж. кн. изд-во, 1983 – 270 с.

30. Гафуров, Б.Г. Оценка эффективности рефлексотерапии у больных с ишемическим инсультом в остром периоде при различных типах церебральной гемодинамики [Текст] / Б.Г. Гафуров, Н.З. Аманова, Н. Мастибеков // Врач-аспирант. – 2010. – № 6(43). – С. 66–71.

31. Гафуров, Б.Г. Рефлексотерапия в комплексном лечении больных с острым ишемическим мозговым инсультом [Текст] / Б.Г. Гафуров, Н.З. Аманова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 190–192.

32. Гершензон, Е.М. Молекулярная физика [Текст] / Е.М. Гершензон, Н.Н. Малов, А.Н. Мансуров. – М.: Академия, 2000. – 272 с.

33. Голант, М.Б. Биологические и физические факторы, обуславливающие влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на жизнедеятельность [Текст] / М.Б. Голант // Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. – М.: ИРЭ АН СССР, 1985. – С. 21–36.

34. ГОСТ Р ИСО 14155–1–2008 Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 1. Общие требования. – М.: Стандартиформ, 2009. – 20 с.

35. ГОСТ Р ИСО 14155–2–2008 Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 2. Планирование клинических испытаний. – М.: Стандартиформ, 2009. – 8 с.

36. Грабовски, А. Неотложная неврология [Текст] / Андре Грабовски; пер. с нем. под ред. Ю.В. Алексеенко. – М.: Издательство Панфилова, 2016. – 592 с.

37. Гращенко, Н. И. Клинико-физиологический анализ тормозного и возбуждающего методов воздействия при чжень-цзю терапии [Текст] / Н.И.

Гращенко [и др.] // Материалы IV научной конференции по рефлексотерапии методом чжень-цзю. – Горький, 1962. – С. 23–25.

38. Гуляев, Ю.В. Терагерцевая техника и ее применение в биомедицинских технологиях [Текст] / Ю.В. Гуляев [и др.] // Успехи современной радиоэлектроники. – 2008. – № 9. – С. 30–167.

39. Гусев, Е.И. Неврология: национальное руководство [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 880 с.

40. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий [Текст] / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 8. – С. 4–10.

41. Дамулин, И.В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге [Текст] / И.В. Дамулин [и др.]; под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана // Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – С. 231–302.

42. Демиденко, Т.Д. Реабилитация при цереброваскулярной патологии [Текст] / Т.Д. Демиденко. – Л.: Медицина, 1989. – 203 с.

43. Демография. Смертность от острого нарушения мозгового кровообращения /Росстат. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 13.02. 2022)].

44. Езерская, А.А. Ранняя диагностика кариеса твердых тканей зубов с помощью лазерного излучения терагерцевого диапазона [Текст] / А.А. Езерская [и др.] // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2011. – № 6 (76). – С. 92–97.

45. Езерская, А.А. Терагерцевые спектры пропускания и отражения катарактально измененных хрусталиков глаза человека [Текст] / А.А. Езерская [и др.] // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2012. – № 2(78). – С. 33–36.

46. Епифанов, В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт [Текст] / В.А. Епифанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 188 с.

47. Жулев, Н.М. Инсульт экстракраниального генеза [Текст] / Н.М. Жулев [и др.] – СПб: МАПО, 2004 – С. 162–163.

48. Запорожан, В. Н. Медико-биологические аспекты миллиметрового излучения: сборник [Текст] / В.Н. Запорожан [и др.] – М.: ИРЭ АН СССР, 1987. – С. 21–34.
49. Зеленова, А. В. Эффективность использования электромагнитного облучения терагерцевого диапазона в комплексной терапии больных быстро прогрессирующим пародонтитом [Текст] / А.В. Зеленова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал 2015. – № 11(4). – С. 556–561.
50. Зеновко, Г. И. Термография в хирургии [Текст] / Г.И. Зеновко // М.: Медицина, 1998. – С. 129–139.
51. Иванов, А.Н. Регуляторные эффекты волн терагерцевого диапазона частот [Текст] / А.Н. Иванов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – № 2(6). – С. 392–399.
52. Инсульт: Руководство для врачей / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 488 с.: ил.
53. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности: клин. реком. [Текст] / под общ. ред. к.м.н. ОА. Мокиенко, д.м.н., проф. РАН Н.А. Супоневой. – М., 2018. – 224 с.
54. Инюшин, В. М. Биостимуляция лучем лазера и биоплазма [Текст] / В.М. Инюшин, П.Р. Чекуров. – Алма-Ата: Казахстан, 1975. – 119 с.
55. Исайкин, А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта [Текст] / А.И. Исайкин // Трудный пациент – 2010. – № 4(8). – С. 21–24.
56. Кабанов, М.М. Реабилитация психически больных [Текст] / М.М. Кабанов. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с.
57. Кадыков, А.С. Реабилитация неврологических больных [Текст] / А.С. Кадыков, Л.А. Черникова, Н. В. Шахпаронова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 268– 301.
58. Кадыков, А.С. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей [Текст] / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 224 с.

59. Казаринов, К.Д. Биологические эффекты электромагнитного поля терагерцевого диапазона [Текст] / К.Д. Казаринов // Электронная техника: СВЧ-техника. – 2009. – № 4(503). – С. 48–58.
60. Каменев, Ю.Ф. Применение электромагнитного излучения в травматологии и ортопедии [Текст] / Ю.Ф. Каменев // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1999. – № 2. – С. 20–24.
61. Качан, А.Т. Анатомо-топографическое расположение корпоральных точек акупунктуры и показания к их применению [Текст] / А.Т. Качан [и др.] – Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1990. – 144 с.
62. Качан, А.Т. Физиологическая характеристика точек акупунктуры. Теория и практика рефлексотерапии [Текст] / А.Т. Качан, Н.Н. Богданов. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1981. – С. 192–194.
63. Киричук, В.Ф. Антистрессорное действие электромагнитного излучения терагерцевого диапазона частот молекулярного спектра оксида азота [Текст] / В. Ф. Киричук [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2004. – № 11. – С. 12–20.
64. Киричук, В.Ф. Влияние терагерцевого излучения на частотах оксида азота на интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантные свойства крови в условиях стресса [Текст] / В.Ф. Киричук, А.А. Цимбал // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8(148). – С. 166–169.
65. Киричук, В.Ф. Влияние ЭМИ ТГЧ на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения кислорода на функциональную активность тромбоцитов белых крыс в состоянии иммобилизационного стресса [Текст] / В.Ф. Киричук [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 12 – С. 41–48.
66. Киричук, В.Ф. Воздействие терагерцевого облучения высокой мощности на агрегацию тромбоцитов и поведенческие реакции белых крыс [Текст] / В.Ф. Киричук, Е.В. Андронов, Н.В. Васильева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 11(147). – С. 499–502.
67. Киричук, В. Ф. КВЧ-излучение и клеточные метаболиты. Итоги и

перспективы исследования влияния ЭМИ КВЧ на частоте оксида азота на сложные биологические объекты [Текст] / В.Ф. Киричук [и др.] // 13 Российский симпозиум с международным участием «Миллиметровые волны в биологии и медицине». – М.: ИРЭ РАН, 2003. – С. 108–115.

68. Киричук, В.Ф. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ [Текст] / В.Ф. Киричук и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. – № 10–11. – С. 95–108.

69. Киричук, В. Ф. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и его коррекция с помощью электромагнитного излучения миллиметрового диапазона [Текст] / В.Ф. Киричук, Г.Е. Махова // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 1. – С. 8–23.

70. Киричук, В.Ф. Характер регуляторных эффектов волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота в системе кровообращения и механизмы их реализации [Текст] / В.Ф. Киричук [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 8 – С. 4–11.

71. Кирьянова, В. В. Терагерцевое излучение в лечении острых заболеваний и состояний, резистентных к стандартным методам терапии [Текст] / В.В. Кирьянова // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы фототерапии в лечении и реабилитации». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 20–21.

72. Киселев, В.К. Применение субмиллиметровой лазерной техники в иммунологических исследованиях [Текст] / В.К. Киселев [и др.] // Радиотехнические системы миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов: сб. науч. трудов. – Харьков: Институт радиофизики и электроники АН УССР. – 1991. – С. 176–181.

73. Ковальчук, В.В. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт [Текст] / В.В. Ковальчук, М.Д. Богатырева, Т.И. Минуллин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 6. – С. 101–105.

74. Конако, Ф., Фэйтс Д. Терагерцевые волны: пер. с англ. [Текст] / Ф. Конако, Д. Фэйтс. – М.: Ломоносов, 2002. – 102 с.

75. Королев, А.А. Точечный массаж, как метод восстановительного лечения постинсультных спастических парезов и параличей [Текст] / А.А. Королев, Г.А. Сулова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 9. – С. 200–202.

76. Кошелева, М.А. Возможности применения методов рефлексотерапии в комплексном лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в остром периоде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.33 [Текст] / Кошелева Марина Анатольевна. – М., 2004. – 28 с.

77. Креницкий, А.П. КВЧ-аэротерапия – новый, природный, естественный, экологически чистый метод лечения [Текст] / А.П. Креницкий, А.В. Майбородин // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2002. – № 4. – С. 21–23.

78. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения [Текст] / А.Ю. Куликов, И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика. – 2013. – № 3. – С. 17–22.

79. Кулипанов, Г.Н. Генерация и использование терагерцового излучения: история и перспективы [Текст] / Г.Н. Кулипанов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Физика, 2010. – № 4(5). – С. 24–27.

80. Кулипанов, Г.Н. Лазеры на свободных электронах: новый этап развития [Текст]

/ Г.Н. Кулипанов // Наука в Сибири. – 2010. – № 50(2785). – С. 4–10.

81. Кьельстром, Т. Хельсингборгская декларация о европейских стратегиях в отношении инсульта [2006 г.] [Текст] / Торд Кьельстром, Питер Норвиг, А. Шаткуте // Региональные публикации: Европейская серия. – Копенгаген: ВОЗ, 2007. – 24 с.

82. Лебедев, П.Н. Избранные сочинения: доклад в физической лаборатории университета [1901], [электронный ресурс] / П.Н.

Лебедев; под ред. А. К. Темерязева. – Москва, 1949. URL: <http://web.ihep.su/dbserve/compas/src/lebedev01/rus.pdf> (дата обращения 20.02.2020)

83. Липгарт, Н. К. К вопросу о терапии лазерным излучением в активные точки [Текст] / Н.К. Липгарт, Е.С. Некрасова, В.И. Лахно // Иглорефлексотерапия. – Горький, 1974. – С. 42–45.

84. Лувсан, Г. Очерки методов восточной рефлексотерапии [Текст] / Г. Лувсан. – СПб.: Наука, – 1991. – 432 с.

85. Лувсан, Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии [Текст] / Г. Лувсан. – М.: Наука. – 1986. – 576 с.

86. Лянь, Ч. Руководство по современной чжень-цзютерапии: иглоукалывание и прижигание: пер. с китайского [Текст] / Чжу Лянь; под ред. И. Г. Кочергина. – М.: Медгиз, 1959. – 270 с.

87. Мазурин, В.Я. Медицинская термография [Текст] / В.Я. Мазурин. – Кишинев: Штиинца. – 1984. – 147 с.

88. Майбородин, А.В. Молекулярная КВЧ-акустотерапия [Текст] / А.В. Майбородин, А.П. Креницкий, О.В. Бецкий // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – № 4. – С. 8–10.

89. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [Электронный ресурс] / Резолюция 54-й сессии ассамблеи ВОЗ [резолюция WHA54.21 от 22 мая 2001 г.]. – URL: <http://who-fic.ru/upload/iblock/afa/wha-ru.pdf> (дата обращения 20.02.2020).

90. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем [Электронный ресурс] / Международная классификация болезней: 10-й пересмотр. – URL: <http://who-fic.ru/icd/> (дата обращения: 20.02.2020).

91. Мельникова, В.П. Клиническое тепловидение [Текст] / В.П. Мельникова, М.М. Мирошников, Е.Б. Брюпелли. – СПб.: ГОИ им. С.И. Вавилова, 1999. – 124 с.

92. Мирошников, М.М. Новое направление инфракрасной техники – тепловидение [Текст] / М.М. Мирошников // Труды ГОИ им. С.И. Вавилова. –

1965. – № 29(158). – С. 19–63.

93. Москвин, С.В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин [Текст] // Серия «Эффективная лазерная терапия». – Тверь: Триада, 2016. – № 1. – 896 с.

94. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии [Текст] / С.В. Москвин // Серия «Эффективная лазерная терапия». – Тверь: Триада, 2014. – 896 с.

95. Нейман, Ю. Элементы теории испытаний и статистических гипотез: вводный курс теории вероятностей и математической статистики [Текст] / Ю. Нейман; пер. с англ. под ред. Ю.В. Линника. – М.: Наука, 1968. – С. 320–440.

96. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи [Электронный ресурс] / Приказ МЗ РФ от 10.05.2017 г. № 203н. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/ (дата обращения: 20.02.2020).

97. Ольшевская, Ю.С. Влияние на нейроны *in vitro* терагерцового (субмиллиметрового) лазерного излучения. [Текст] / Ю.С. Ольшевская и [др.] // Журнал Высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – СПб.: «Наука», 2009. – № 3(29). – С. 353–359.

98. Ольшевская, Ю.С. Влияние терагерцового (субмиллиметрового) лазерного излучения на проницаемость клеточных мембран [Текст] / Ю.С. Ольшевская [и др.] // Вестник НГУ. – 2010. – № 4(5). – С. 177–181.

99. Островский, Н.В. Комплексное лечение ожоговых ран терагерцовыми волнами молекулярного спектра оксида азота [Текст] / Н.В. Островский [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2004. – № 11. – С. 55–61.

100. Падалко, Г.А. О тепловизоре для наблюдения биологически активных точек [Текст] / Г.А. Падалко // Вопросы медицинской электроники. – 1981. – № 3. – С. 49–52.

101. Панкратова, Н.А. Дифференцированное применение корпоральной и микросистемной рефлексотерапии в восстановительном периоде больных, перенесших ишемический инсульт [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51 / Н.А. Панкратова. – М., 2003. – 28 с.

102. Парфенов, В.А. Ишемический инсульт [Текст] / В.А. Парфенов, Д.Р. Хасанова.– М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 298 с.

103. Паршина, С.С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии [Текст] / С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, В.Д. Тупикин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – № 2(6). – С. 446–452.

104. Паршина, С.С. Терагерцовая терапия на частотах молекулярного спектра кислорода – новый перспективный метод лечения в кардиологии [Текст] / С.С. Паршина, О.А. Стрельникова // Бюллетень медицинских интернет- конференций. – 2013. – № 3(6). – С. 955.

105. Патент 50835 Российская Федерация, МПК А 61 N 5/02. Аппарат для лечения электромагнитными волнами крайне высоких частот [Текст] / Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.; заявитель и патентообладатель ОАО ЦНИИИА. – № 2005106379/22; заяв. 10.03.2005; опубл. 27.01.2006, Бюл. № 3. – 6 с.

106. Патент 170934 Российская Федерация, МПК А 61 N 5/02, А 61 Н 39/00. Аппарат для терагерцовой пунктуры [Текст] / Баграев Т.Н., Реуков А.С., Преснухина А.П., Моршкин В.С., Клячкин Л.Е., Козленок А.В., Маляренко А.М., Георгиади В.В, Новиков Б.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ООО «Дипольные структуры». – № 2016135449; заяв. 31.08.2016; опубл. 15.05.2017, Бюл. № 14. – 7 с.

107. Патент 2487749 Рос. Федерация. МПК А 61 N 2/04, А 61 N 5/067, А 61 Н 39/08,

А 61 Р 1/00. Способ лечения двигательных нарушений при ишемическом инсульте в остром периоде / Реуков А.С., Кирьянова В.В., Гузалов П.И.; заявит. и патентооблад. ГБОУВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. № 2012118122/14; заяв. 03.05.2012; опубл. 20.07.2013, Бюл. № 20. – 27 с.

108. Патент 2506972 Российская Федерация. МПК А 61 N 5/06. Способ лечения больных с угнетением сознания в остром периоде ишемических инсультов [Текст] / Кирьянова В.В., Реуков А.С., Гузалов П.И.; заявитель и

патентообладатель ГБОУВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. – № 2012129469/14; заяв. 11.07.2012; опубл. 20.02.2014, Бюл. № 5. – 14 с.

109. Патент 2523135 российская Федерация, МПК А 61 N 5/067. Способ лечения больных с угнетением сознания в остром периоде ишемических инсультов [Текст] / Баграев Н. Т., Кирьянова В. В., Реуков А. С., Демченко Е. А., Баранцевич Е. Р., Симаков К. В., Морошкин В. С., Клячкин Л. Е., Маляренко А. М., Новиков Б. А.; заявитель и патентообладатель ГБОУВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ФГБУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. – № 2013116856/14; заяв. 12.04.2013; опубл. 20.07.2014, Бюл. № 20. – 16 с.

110. Патент 2638462 Российская Федерация, МПК А 61 Н 39/02, А 61 N 5/067, А 61 В 5/01. Способ лечения пневмонии у больных кардиохирургического профиля в раннем послеоперационном периоде, находящихся на искусственной вентиляции легких или с интубацией [Текст] / Реуков А.С., Преснухина А.П., Морошкин В.С., Козленок А.В., Наймушин А.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. – № 2016152449; заяв. 28.12.2016; опубл. 13.12.2017, Бюл. № 35. – 12 с.

111. Патент 2706382, МПК А 61 N 5/067, А 61 Н 39/06. Способ комплексного лечения больных с ишемическим инсультом в остром периоде и на этапе ранней реабилитации с использованием инфракрасного терагерцевого излучения [Текст] / Реуков А. С., Преснухина А.П., Морошкин В.С., Наймушин А.В., Симаков К.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. – № 2018141711; заяв. 26.11.2018; опубл. 18.11.2019, Бюл. № 32. – 12 с.

112. Петров, В.И. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие [Текст] / В.И. Петров, С.В. Недогода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 46.

113. Петросян, В.И. Эффекты резонансного взаимодействия ММ-волн с водными биосредами [Текст] / В.И. Петросян [и др.] // Сб. докладов 11 Российского симпозиума с международным участием "Миллиметровые волны в биологии и медицине". – М.: ИРЭ РАН, 1997. – С. 139.

114. Плахова, В.Б. Возможные механизмы действия инфракрасного излучения на мембрану сенсорного нейрона [Текст] / В. Б. Плахова [и др.] // Сенсорные системы. – 2003. – № 1(17). – С. 24–31.
115. Пономаренко, Г. И. Биофизические основы физиотерапии [Текст] / Г.И. Пономаренко, И.И. Турковский. – СПб., 2003. – С. 48.
116. Пономаренко, Г.Н., Физиотерапия [Текст]: национальное руководство / Г.Н. Пономаренко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 864 с.
117. Попельшева, А.Э. Артериальная гипертензия в остром периоде ишемического инсульта: нерешенные вопросы [Текст] / А.Э. Попельшева [и др.] // Бюллетень Восточно – Сибирского научного центра СО РАМН, 2011. – № 3. – С. 189–193.
118. Попов, С.С. Медицина завтрашнего дня рождается сегодня [Текст] / С.С. Попов // Наука в России. – 2005. – № 3(147). – 112 с.
119. Попков, В. М. Опыт применения терагерцевой терапии у больных аденомой простаты в сочетании с хроническим абактериальным простатитом [Текст] / В.М. Попков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал, 2014. – № 10(4). – С. 649–654.
120. Постоянная Больцмана [Электронный ресурс] / Элементы: 200 законов мироздания [физика]. – URL: https://elementy.ru/trefil/21104/Postoyannaya_Voltsmana (дата обращения 20.02.2020).
121. Потенциал ионизации атома [Электронный ресурс] / Institute of Theoretical Chemistry. – URL: http://itchem.ru/potencial_ionizacii_atoma (дата обращения 20.02.2020).
122. Поцелуева, М.М. Образование реактивных форм кислорода в водных растворах под действием электромагнитного излучения КВЧ-диапазона [Текст] / М.М. Поцелуева [и др.] // Доклады академии наук. – 1998. – № 3 (359). – С. 415.
123. Предупреждение инвалидности и реабилитация: доклад комитета экспертов ВОЗ по предупреждению инвалидности и реабилитации № 668 [Текст] / Всемирная организация здравоохранения // Серия технических докладов. – М.:

Медицина. – 1983. – 44 с.

124. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012г. № 1740н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70338720/>.

125. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>.

126. Пронина, Е.А. Влияние электромагнитного излучения на течение экспериментальной раневой инфекции [Текст] / Е.А. Пронина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 3(6). – С. 500–503.

127. Разработка персонифицированных подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга [госзаказ МЗ РФ № 115111100045] [Электронный ресурс] / Е.Р. Баранцевич [и др.] – URL: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=16674 (дата обращения 20.02.2020).

128. Разумов, А.Н. Восстановительная медицина: роль и место в науке и практике здравоохранения [Текст] / А.Н. Разумов, И.П. Бобровницкий // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2003. – № 1. – С. 5–11.

129. Результаты поиска по словам «инсульт» и «терагерц» в базе данных Национальной медицинской библиотеки США [Электронный ресурс] / NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=terahertz+stroke> (дата обращения 20.02.2020).

130. Реуков А.С. [и др.]. Алгоритм мониторинга температуры точек акупунктуры у больных в остром периоде ишемического инсульта при курсовом лечении инфракрасно-терагерцевым излучением / Реуков А.С., Наймушин А.В., Морощкин В.С. и др. // Трансл. мед. 2019; №6(1), с.34–46.

131. Реуков А.С. [и др.]. Коррекция постинсультных двигательных нарушений путем комбинированного использования магнитно-лазерной терапии и акупунктуры / Реуков А.С., Иванов А. О., Беляев В. Ф., Грошилин С. М. И др. //

Воен.-мед. журн. 2010. Т. 331, №7. С. 56–57.

132. Реуков А.С. [и др.]. Перспективы применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона в физиотерапии (ретроспективный обзор литературы) / Кирьянова В.В., Жарова Е.Н., Баграев Н.Т., Реуков А.С., Логинова С.В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016. Т. 15. №4. С. 209–2015

133. Реуков, А.С. Применение инфракрасного излучения, модулированного терагерцевыми частотами, в комплексной терапии больных острым ишемическим инсультом [Текст] / А.С. Реуков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 1(22). – С. 94–102.

134. Реуков, А.С. Применение инфракрасного излучения с терагерцевой модуляцией при лечении пациентов кардиохирургического профиля с инфильтративными очаговыми изменениями в легких [Текст] / А.С. Реуков [и др.] // Трансляционная медицина. – 2017. – № 6(4). – С. 62–72.

135. Реуков, А.С. Применение лечебной физкультуры и терагерцевой терапии при пневмониях у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / А.С. Реуков [и др.] // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2022. №3(165). С. 19-26.

136. Реуков А.С. Применение ЛФК и терагерцевой терапии пациентов с двигательными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе лечения и реабилитации / А.С. Реуков [и др.] // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2022. №3(165). С. 27-36.

137. Реуков, А.С. Современные представления о возможностях и механизме действия нефармакологических методов лечения [Текст] / А.С. Реуков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2015. – № 11(336). – С. 37–47.

138. Реуков, А.С. Современное состояние проблемы использования транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при инсульте: обзор зарубежных научно – методических интернет – публикаций [Текст] / А.С. Реуков [и др.] // Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации: теория и практика. – СПб.: Реноме, 2012. – С. 75–100.

139. Реуков, А.С. Терагерцевое излучение в лечении резистентной к

стандартным методам терапии послеоперационной тетраплегии [Текст] / А.С. Реуков //Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы фототерапии в лечении и реабилитации», СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – С. 20–21.

140. Реуков А.С. [и др.]. Эффективность инфракрасно-терагерцевого излучения с акупунктурой в начальный период ишемического инсульта / Реуков А.С., Голота А.С., Ивченко Е.В. и др. // Воен.-мед. журн. 2016. Т. 337, №9. С. 37–41.

141. Реуков А.С. Эффективность бесконтактной инфракрасно-терагерцевой рефлексотерапии у больных ишемическим инсультом с преимущественно двигательными расстройствами / А.С. Реуков [и др.] // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2022. №3(165). С. 37-40

142. Розенфельд, Л.Г. Основы клинической дистанционной термодиагностики [Текст] / Л.Г. Розенфельд. – Киев: Здоровья, 1988. – 224 с.

143. Руденко, Т. Л. Физиотерапия [Текст] / Т.Л. Руденко. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 352 с.

144. Савельев, И.В. Курс общей физики: волны, оптика / И.В. Савельев. [Текст]. – СПб: Лань, 2011. – Т. 4. – 256 с.

145. Сазеева, Н.Н. Мы – дети Света: сенсационное научное открытие [Текст] / Н.Н. Сазеева. – СПб.: Питер, 2007. – 240 с.

146. Самосюк, И.З. Акупунктура: энциклопедия [Текст] / И.З. Самосюк, В.П. Лысенюк. – М.: АСТ – Пресс, 2004. – 543с.

147. Симоненко, В.Б. Превентивная кардионеврология [Текст] / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2008. – С. 4–8.

148. Симоненко, В.Б. Профилактика инсульта: традиции и перспективы / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков, Б.С. Виленский [Текст] // Военно-медицинский журнал, 1999. – № 4. – С. 31 – 34.

149. Синькова, Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии [Текст] / Г.М. Синькова //Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 8(75). – С. 5–10.

150. Скворцова, В.И. Вторичная профилактика инсульта [Текст] / В.И.

Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская. – М.: ПАГРИ, 2002. – 120 с.

151. Скоромец, А.А. Догоспитальная помощь больным с мозговыми инсультами в Санкт-Петербурге [Текст] / А.А. Скоромец [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Сосудистые заболевания нервной системы». – СПбМАПО, 2011. – С. 5–18.

152. Собакин, М.А. Опыт применения инфракрасного сканирующего радиометра для исследования динамики излучения организма человека [Текст] / М.А. Собакин [и др.] // Биологическая и медицинская электроника. – 1963. – № 5. – С. 29–33.

153. Станко, В. И. Загрязнение биосферы электромагнитными полями / В.И. Станко, Г.П. Марков [Текст] // Обозреватель – Observer. – 1993. – № 20. – С. 15–16.

154. Стоимость койко-дня в стационаре [Электронный ресурс] / ФГБНУ "Научный центр неврологии" Минобрнауки РФ. URL: <https://www.neurology.ru/preyskurant/stoimost-koyko-dnya-v-stacionare> (дата обращения: 20.02.2020).

155. Табеева, Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии / Д.М. Табеева [Текст]. – М.: Медицина. – 1980. – 560 с.

156. Табеева, Д.М. Физиологические основы и клиническое применение рефлексотерапии [Текст] / Д.М. Табеева, Д.А. Дуринян, В.Н. Цибуляк // Большая медицинская энциклопедия. – 1988. – Т. 29. – С. 511.

157. Табеева, Д. М. Руководство по иглорефлексотерапии: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / Д.М. Табеева. – М.: Фаир-Пресс, 2006. – 751 с.

158. Тарнуев, В.А. Восточная медицина [Текст] / В.А. Тарнуев [и др.]. – Улан-Удэ: изд-во ГБУЗ РЦМП МЗ РБ. – 2014. – 440 с.

159. Тахавиева, Ф. В. Нарушения двигательных функций при мозговом инсульте: оценка, реабилитация, прогноз [Текст]: автореф. дисс. ... док. мед. наук: 14.00.13 / Ф.В. Тахавиева. – М.: 2004. – 42 с.

160. Темурьянц, Н.А. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в

биологическом мире [Текст] / Н.А. Темурьянц [и др.]. – Киев: Наукова думка, 1992. – 186 с.

161. Ткаченко, Б.И. Нормальная физиология человека: учебник для высших учебных заведений [Текст] / Б.И. Ткаченко. – М.: Медицина, 2008. – С. 601–603.

162. Трошин, В.Д., Теоретические и методологические основы нейропрофилактики / В.Д. Трошин, Л.П. Шубина. – Новосибирск: Наука, 1988. – 237 с.

163. Тыкочинская, Э. Д. Чжень-цзю-терапия при вялых и спастических параличах [Текст] / Э.Д. Тыкочинская, Е.В. Зеленина, А.Д. Михайлова // Вопросы нейроэндокринной патологии и рефлексотерапии: сборник трудов кафедры госпитальной терапии ГМИ им. С.М. Кирова. – Горький: ГОКБ им. Н.А. Семашко, 1960. – С. 107.

164. Тычкова, Н.В. Рефлексотерапия как часть комплексного восстановительного лечения инсульта на стационарном этапе в условиях реабилитационного центра [Текст] / Н.В. Тычкова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – № 2. – С. 35–50.

165. Узденский, А.Б. Реализация в клетках резонансных механизмов биологического действия свернизкочастотных магнитных полей [Текст] / А.Б. Узденский // Материалы 2-й международной конференции «Электромагнитные поля и здоровье человека». – М., 1999. – С. 43.

166. Улащик, В. С. Введение в теоретические основы физической терапии [Текст] / В.С. Улащик. – Минск, 1981. – С. 48.

167. Улащик, В. С. Очерки общей физиотерапии / В.С. Улащик. – Минск, 1994. – С. 37–48.

168. Улащик, В.С. Электромагнитные волны терагерцового диапазона и их лечебно-профилактическое использование [Текст] / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2007. – № 4. – С. 3–7.

169. Усанов, Д.А. Воздействие излучения терагерцового диапазона частот

на функциональное состояние дафнии [Текст] / Д.А. Усанов [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2005. – № 8. – С. 54.

170. Усова, М.К. Краткое руководство по иглоукаливанию [Текст] / М.К. Усова, С.А. Морохов. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

171. Федорищева, Л.Е., Десна М.В. Первый опыт применения электромагнитных волн миллиметрового диапазона в лечении больных глаукомой [Текст] / Л.Е. Федорищева, М.В. Десна // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. – № 2. – С. 75–78.

172. Федоров, В.И. Исследование биологических эффектов электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцевого диапазона [Текст] / В.И. Федоров // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 2. – С. 17–27.

173. Федоров, В.И. Классификация откликов биологических систем различного уровня организации на электромагнитное излучение субмиллиметровой части терагерцевого диапазона [Текст] / В.И. Федоров // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2010. – № 2. – С. 25–35.

174. Федоров, В.И. Новые достижения в изучении биологической эффективности электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцевого диапазона [Текст] / В.И. Федоров // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2011. – № 3. – С. 5–17.

175. Федоров, В.И. Субмиллиметровый лазер как потенциальный инструмент медицинской диагностики [Текст] / В.И. Федоров [и др.]. Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – № 1. – С. 88–97.

176. Фоякин, А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте [Текст] / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. – СПб.: ИНКАРТ, 2005. – 224 с.

177. Фролов, В.А. Патологическая физиология [Текст] / В.А. Фролов [и др.]. – М.: Экономика, 1999. – 616 с.

178. Хабарова, О.В. Биоэффективные частоты и их связь с собственными частотами живых организмов [Текст] / О.В. Хабарова // Биомедицинские

технологии и радиоэлектроника. – 2002. – № 5–6. – С. 23.

179. Хабиров, Ф.А. Организация ранней реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом [Текст] / Ф.А. Хабиров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 1(92). – С. 97–100.

180. Холодов, Ю.А. Человек в магнитной паутине [Текст] / Ю.А. Холодов. – М.: Знание, 1972. – С. 234.

181. Храпко, А.М. Измерительная аппаратура и методика для исследования воздействия миллиметрового и субмиллиметрового излучения на биообъекты [Текст] / А.М. Храпко, Т.Б. Реброва, Е.В. Беляков; под ред. Н.Д. Девяткова // Нетепловые эффекты миллиметрового излучения: сб. статей. – М.: ИРЭ АН СССР, 1981. – С. 317–336.

182. Царев, М.В. Генерация и регистрация терагерцового излучения ультракороткими лазерными импульсами: учебное пособие [Текст] / М.В. Царев. – Н. Новгород: НГУ, 2011. – 75 с.

183. Цуркан, М.В. Исследование спектра молекулы ДНК в терагерцовой области частот [Текст] / М.В. Цуркан [и др.] // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2012. – 1(77). – С. 15–19.

184. Цымбал, А.А. Восстановление основных показателей метаболического статуса терагерцевыми волнами на частотах оксида азота 150,176 ... 150,664 ГГц в условиях эксперимента [Текст] / А.А. Цымбал [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 1. – С. 30–35.

185. Чекрыгин, В.Э. Терагерцевый диапазон на страже здоровья [Текст] / В.Э. Чекрыгин // Известия Южного федерального университета: технические науки. – 2009. – № 7(96). – С. 102–107.

186. Чечельницкий, А. М., Волновая структура Солнечной системы [Текст] / А.М. Чечельницкий. – М.: Тандем-пресс, 1992. – 39 с.

187. Чистова, З.Б. Возмущенные вариации магнитного поля высоких широт: геоэкологические аспекты / З.Б. Чистова, Ю.Г. Кутинов, Т.Б. Афанасова [Текст] // Геофизический вестник евро-азиатского геофизического общества. – 2000. – № 8. – С. 8–10.

188. Чухраев, Н.В. Биорезонансная КВЧ-терапия и аппаратура для ее реализации [Текст] / Н.В. Чухраев, О.И. Писанко, И.З. Самосюк // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. – № 10–11. – С. 60–65.

189. Шабельников А.В. Единая глобальная иерархия и синхронизация вращения Земли [Текст] / А.В. Шабельников // Астрометрия и астрофизика. – 1976. – № 28. – С. 22–29.

190. Шелковников, Е.Ю. Моделирование СТМ-изображений ультрадисперсных частиц кластерных материалов [Текст] / Е.Ю. Шелковников // Химическая физика и мезоскопия. – 2008. – № 1(10). – С. 106–111.

191. Шиман, А.Г. Пунктурная физиотерапия заболеваний нервной системы: учебное пособие для врачей [Текст] / А.Г. Шиман [и др.]. – СПб.: Медпресса, 2017. – 101 с.

192. Шкловский, В.М. Прогностические критерии реабилитации больных с ишемическим инсультом / В.М. Шкловский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 5. – С. 11–14.

193. Шпрах, В.В. Результаты комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом с применением мануальной терапии [Текст] / В.В. Шпрах, Д.Д. Молоков // Иркутск: Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 6(129). – С. 24–73.

194. Щербак, С. Г. Акупунктура в лечении инсульта: обзор зарубежных научно- медицинских интернет-публикаций [Текст] / С.Г. Щербак [и др.] // Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации: теория и практика. – СПб.: Реноме, 2012. – С. 55–74.

195. Щербак, А. Е. Основные труды по физиотерапии [Текст] / А.Е. Щербак; под. ред. А.Е. Нильсена [и др.] // Севастополь: Известия Государственного центрального научно-исследовательского института физиотерапевтических методов лечения им. И. М. Сеченова / РСФСР. Народный комиссариат здравоохранения, 1936. – Т. 3, кн. 4. – 752 с.

196. Щербак, С.Г. Современное состояние проблемы использования транскраниальной инфракрасной лазерной терапии при инсульте: обзор

зарубежных научно-медицинских интернет-публикаций [Текст] / С.Г. Щербак [и др.] // Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации: теория и практика. – СПб.: Реноме, 2012. – С. 75–101.

197. Якунин, А.С. Устройства поляризации радиоволн в терагерцовом диапазоне частот [Текст] / А.С. Якунин [и др.]. – М.: Радиотехника, 2012. – 256 с.

198. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke [Text] / H.P. Adams [et al.] // Stroke. – 1993. – No 24. – P. 35–41.

199. Adams, R.J. Graded Neurologic Scale for Use in Acute Hemispheric Stroke Treatment Protocols [Text] / R.J. Adams [et al.] // Stroke. – 1987. – Vol. 18(3). – P. 665–669.

200. Aho, K. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study [Текст] / К. Aho, P. Harmsen, S. Hatano, J. Marquardsen et al. // Bull World Health Organ. – 1980. – V. 58. – P. 113–130.

201. Ajito, K. THz chemical imaging for biological applications [Text] / K. Ajito, Y. Ueno // IEEE Transactions of Terahertz Science and Technology. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 293–300.

202. Alexandrov, B.S. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field [Text] / B.S. Alexandrov [et al.] // Physics Letters A. – 2010. – Vol. 374(10). – P. 1214–1217.

203. Alexandrov, B. S. Non-thermal effects of terahertz radiation on gene expression in mouse stem cells [Text] / B.S. Alexandrov [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2011. – No 2. – P. 2679–2689.

204. Alexandrov, B.S. Pre-melting dynamics of DNA and its relation to specific functions [Text] / B.S. Alexandrov // Journal of Physics: Condensed Matter. – 2009. – Vol. 21(3). – P. 34–107.

205. Alexandrov, B.S. Specificity and Heterogeneity of Terahertz Radiation Effect on Gene Expression in Mouse Mesenchymal Stem Cells [Text] / B.S. Alexandrov, B.S. [et al.] // Scientific Reports. – 2013. – Vol. 3. – Article ID 1184. – P. 1–8.

206. Angeluts, A.A. Study of terahertz-radiation-induced DNA damage in human

blood leukocytes [Text] / A.A. Angeluts, A.B. Gapeyev, M.N. Esaulkov // Quantum Electronics. – 2014. – Vol. 44(3). – P. 247–251.

207. Armstrong, C.M. The truth about terahertz [Text] / C.M. Armstrong // IEEE Spectrum. – 2012. – No 9. – P. 1–41.

208. Baraniuk, J.N. Rise of the sensors: nociception and pruritus [Text] / J.N. Baraniuk // Current Allergy and Asthma Report. – 2012. – Vol 12(2). – P. 104–114.

209. Berger, H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen [Text] / H. Berger // Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten. – 1929. – Vol. 87. – P. 527–570.

210. Berns, M.W. Inhibition of nucleic acid synthesis in cells exposed to 200 micrometer radiation from the Free electron laser [Text] / M.V. Berns, W. Bewley // Photochemistry and Photobiology. – 1987. – Vol. 46(2). – P. 165–167.

211. Berry, E. Do in vivo terahertz imaging systems comply with safety guidelines? [Text] / E. Berry [et al.] // Journal of Laser Applications. – 2003. – No 15. – P. 192–198.

212. Blackman, C. F. Effects of nonionizing electromagnetic radiation on single cell biologic systems [Text] / C.F. Blackman [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1975. – Vol. 247(1). – P. 352–366.

213. Bock, J. Mammalian stem cells reprogramming in response to Terahertz Radiation [Text] / J. Bock [et al.] // PLOS Biology. – 2010. – Vol. 5(12). – Article ID 15806. – 6 p.

214. Bogomazova, A.N. No DNA damage response and negligible genome-wide transcriptional changes in human embryonic stem cells exposed to terahertz radiation [Text] / A.N. Bogomazova [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Article ID 7749. – 6 p.

215. Bohannon, R.W. Perception of unilateral lower extremity weightbearing during bilateral upright stance [Text] / R.W. Bohannon, G. Waters, J. Cooper // Perceptual and Motor Skills. – 1989. – Vol. 69(3). – P. 875–995.

216. Bondar, N. Behavioral effect of terahertz waves in male mice [Text] / N. Bondar [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 145(4).

– P. 401–405.

217. Borovkova, M. Investigation of terahertz radiation influence on rat glial cells [Text] /

M. Borovkova [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2016. – Vol. 8(1). – P. 273–280.

218. Bourne, N. The effects of terahertz radiation on human keratinocyte primary cultures and neural cell cultures [Text] / N. Bourne [et al.] // *Alternatives to Laboratory Animals*. – 2008. – Vol. 36(6). – P. 667–684.

219. Bove, D. Dermatological and immunological conditions due to nerve lesions [Text] / Domenico Bove [et al.] // *Functional Neurology*. – 2013. – Vol. – 28(2). – P. 83–91.

220. Broadbent, E. The brief Illness Perception Questionnaire [Text] / E. Broadbent [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2006. – Vol. 60. P. 631–633.

221. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [Text] / T. Brott [et al.] // *Stroke*. – 1989. – Vol. 20(7). – P. 864–870.

222. Campbell, A.L. Biological infrared imaging and sensing [Text] / A.L. Campbell [et al.] // *Micron*. – 2002. – Vol. 33. – P. 211–225.

223. Carnevalli, C.M. Laser light prevents apoptosis in Cho K-1 cell line [Text] / Carnevalli C.M. [et al.] // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. – 2003. – Vol. 21(4). – P. 193–196.

224. Chan, A.-W. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials [Text] / A.-W. Chan [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 158(3). – P. 200–207.

225. Cheiloudaki, C. Adherence to Treatment in Stroke Patients [Text] / C. Cheiloudaki, E. Alexopoulos // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16(2). – Article ID 196. – 11 p.

226. Chitanvis, S.M. Can low-power electromagnetic radiation disrupt hydrogen bonds in dsDNA [Text] / S.M. Chitanvis // *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. – 2006. – Vol. 44(18). – P. 2740–2747.

227. Clark, R. P. International Standardization in Medical Thermography [Text]

/ R.P. Clark, M. L. de Calcina-Goff // In Proceedings of 18th International Conference of the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE): Engineering Medicine and Biology Society. – Amsterdam. – 1996. – P. 2089–2090.

228. Clothier, R.H. Effects of THz Exposure on Human Primary Keratinocyte Differentiation and Viability [Text] / R.H. Clothier, N. Bourne // Journal of Biological Physics. – 2003. – Vol. 29(2). – P. 179–185.

229. Collazos, M.M. Avances en la Terapeutica del ACV [Text] / Mario Munoz Collazos // Revista de la Facultad de Medicina (Faculty of Health Sciences of Universidad del Cauca). – 2004. – Vol. 6(4). – 5 p.

230. Crawley, D. THz pulse imaging: A pilot study of potential applications in dentistry [Text] / D. Crawley [et al.]. – Caries Research. – 2003. – Vol. 37(5). – P. 352–359.

231. Dalzell, D.R. Damage thresholds for terahertz radiation [Text] / D.R. Dalzell [et al.] // Proceedings of XXI Conference of the International Society for Optical Engineering (Proceedings of SPIE): Optical Interactions with Tissues and Cells. – 2010. – Vol. 7562. – 8 p.

232. Delevskii, Yu. P. Immunomodelling influence of the splenocytis irradiation by submillimeter laser radiation [Text] / Yu. P. Delevskii [et al.] // Proceedings of the First Ukrainian Symposium “Physics and Techniques of Millimeter and Submillimeter Radiowaves”. – 1991. – Part 2. – P. 110–111.

233. Del Zoppo, G. Lessons from Stroke Trials Using Anti-inflammatory Approaches That Have Failed [Text] / G. Del Zoppo // Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings: Neuroinflammation in Stroke. – 2004. – Vol. 47. – P. 155–184.

234. De Maagt, P. Terahertz science, engineering and systems – from space to earth applications [Text] / P. De Maagt, P.H. Bolivar, C. Mann // Wiley Encyclopedia of RF and Microwave Engineering. – N.Y.: Wiley-Interscience, 2005. – P. 5176–5194.

235. Demidova, E.V. Studying the Non-Thermal Effects of Terahertz Radiation [Text] /

E.V. Demidova // Bioelectromagnetics. – 2013. – Vol. 34. – P. 15–21.

236. Directive 2006/25/EC of the European Parliament and of the Council of 5 April 2006 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to risks arising from physical agents (artificial optical radiation): 19th individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC // Official Journal of the European Union. – 2006. – Vol. 114(1). – P. 38–59.

237. Doria, A. THz radiation studies on biological systems at the ENEA FEL facility [Text] / A. Doria [et al.] // Infrared Physics & Technology. – 2004. – Vol. 45(5/6). – P. 339–348.

238. Dudovich, N. Single-pulse coherently controlled nonlinear Raman spectroscopy and microscopy [Text] / N. Dudovich, D. Oron, Y. Silberberg // Nature. – 2002. – Vol. 418. – Article ID 6897. – P. – 512–514.

239. Efficacy and Safety Trial of Transcranial Laser Therapy within 24 Hours from Stroke Onset (NEST-3): NCT01120301 results [Electronic resource] // University of Alabama (Birmingham, USA). – URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01120301> (дата обращения: 20.02.2020).

240. Efficacy and Safety Trial of Transcranial Laser Therapy within 24 Hours from Stroke Onset (NEST-3): NCT01120301 study [Electronic resource] // University of Alabama (Birmingham, USA). –URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01120301> (дата обращения: 20.02.2020).

241. Emelia, J. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report from the American Heart Association [Text] / J. Emelia [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139(10). – P. 257–277.

242. Federici, J. Review of terahertz and subterahertz wireless communications [Text] / J. Federici, L. Moeller // Journal of Applied Physics. – 2010. – Vol. 107(11). – Article ID 111101. – 22 p.

243. Fedorov, V. Comparative study of the effects of infrared, submillimeter, and millimeter EM radiation [Text] / V. Fedorov // Biophysics. – 2001. – Vol. 46(2). – P. 293–297.

244. Fedorov, V. Investigation of possibility of submillimeter laser using as instrument for diagnostics in medicine [Text] / V. Fedorov // International Conference on Lasers, Applications, and Technologies: Laser Technologies for Medicine. – Minsk: S P I E – International Society for Optical Engineering, 2007. – P. 1–7.

245. Fedorov, V. Study of biological effects of electromagnetic radiation of submillimeter part of terahertz range [Text] / V. Fedorov // Biomeditsiknskaya Radioelektronika. – 2011. – Vol. 32(10). – P. 1074–1122.

246. Fernandes, E.S. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves [Text] / E.S. Fernandes, M.A. Fernandes, J.E. Keeble // British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 166(2). – P. 510–521.

247. Finsen, N.R. Om Anvendelse i Medicinen af koncentrerede kemiske Lysstraaler [Electronic resource] / Niels Ryberg Finsen. – Kjøbenhavn: Gyldendalske Boghandels Forlag, 1896. – 64 p. – URL: <https://archive.org/details/39002086175669.med.yale.edu/page/n63/mode/2up> (дата обращения: 20.02.2020).

248. Finsen, N.R. Om Lysets Indvirkninger på Huden [Text] / Niels Ryberg Finsen // Hospitalstidende. – 1893. – Vol. 36 – 1318 p.

249. Fischer, B.M. Broadband THz Time-Domain Spectroscopy of Biomolecules: A Comprehensive Study of the Dielectric Properties of Biomaterials in the Far-Infrared [Text] / B.M. Fischer // Inaugural-Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines doctor rerum naturalium. – Freiburg im Breisgau: Albert-Ludwigs- Universität, 2005. – 246 p.

250. Fischer, B.M. Terahertz Time-domain spectroscopy and imaging of artificial RNA [Text] / B. Fischer [et al.] // Optics Express. – 2005. – Vol. 13(14). – P. 5205–5215.

251. Fitzgerald, A. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies [Text] / A. Fitzgerald [et al.] // Journal of Biological Physics. – 2003. – Vol. 29(2/3). – P. 123–128.

252. Frequency and wavelength bands // International Telecommunications Union (ITU): Radio Regulations 2016 Edition (Retrieved 9 November 2019). – Vol. 1.

– Article 2.1. – P. 27. – URL: <https://life.itu.int/radioclub/rr/art2.pdf> (дата обращения: 20.02.2020).

253. Frohlich, H. Bose condensation of strongly excited longitudinal electric models [Text] / H. Frohlich // *Physics Letters*. – 1968. – Vol. 26A(9). – P. 402–403.

254. Frohlich, H. Coherent Excitations in Biological systems [Text] / H. Frohlich // *Modern Bioelectrochemistry*. – Boston: Springer-Verlag, 1986. – P. 241–261.

255. Frohlich, H. Further evidence for coherent excitations in biological systems [Text] / H. Frohlich // *Physics Letters*. – 1985. – Vol. 110A(9). – P. 80–81.

256. Frohlich, H. Long range coherence and energy storage in biological systems [Text] / H. Frohlich // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 1968. – Vol. 2. – P. 641–649

257. Frohlich, H. The extraordinary dielectric properties of biological materials and the action of enzymes [Text] / H. Frohlich // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1975. – Vol. 72(11). – P. 4211–4215.

258. Frolov, V.P. *Black Hole Physics: Basic Concepts and New Developments* [Text] / V.P. Frolov, I.D. Novikov // Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1998. – 770 p.

259. Fugl-Meyer, A.R. The Post-Stroke Hemiplegic Patient: A Method for Evaluation of Physical Performance [Text] / A. R. Fugl-Meyer [et al.] // *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 1975. – Vol. 7(1). – P. 13–31.

260. Germain, K. St. Appendix D: International Astronomical Union Spectral Lines of Most Importance Above 300 GHz [Text] / Karen ST. Germain // *Handbook of Frequency Allocations and Spectrum Protection for Scientific Uses: Consensus Study Report*. – Washington, DC: The National Academies Press, 2007. – P. 102–103.

261. Glagolewa-Arkadiewa, A. Short Electromagnetic Waves of Wave-length up to 82 Microns [Text] / A. Glagolewa-Arkadiewa // *Nature*. – 1924. – Vol. 113. – Article ID 2844. – P. 640.

262. Glyavin, M.Yu. Generation of 1.5-kW, 1-THz Coherent Radiation from a Gyrotron with a Pulsed Magnetic Field [Text] / M.Yu. Glyavin, A.G. Luchinin, G.Yu.

Golubiatnikov // *Physical Review Letters*. – 2008. – Vol. 100(1). – Article Number 015101. – 3 p.

263. Goldstein, L.B. Interrater Reliability of the NIH Stroke Scale [Text] / L.B. Goldstein, C. Bartels, J.N. Davis // *Archives of Neurology*. – 1989 – Vol. 46(6). – P. 660–662.

264. Govorun, V.M. Far-infrared radiation effect on the structure and properties of proteins [Text] / V.M. Govorun [et al] // *International Journal of Infrared and Millimeter Waves*. – 1991. – Vol. 12(12). – P. 1469–1474.

265. Gracheva, E.O. Molecular basis of infrared detection by snakes [Text] / E.O. Gracheva [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464. – Article ID 7291. – P. 1006–1011.

266. Gribbons, B. True and quasi-experimental designs [Text] / Barry Gribbons, Joan Herman // *Practical Assessment, Research, and Evaluation*. – 1997. – Vol. 5(1). – Article 14. – 3 p.

267. Hacke, W. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of NeuroThera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial [Text] / W. Hacke [et al] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45(11). – P. 3187–3193.

268. Hadjiloucas, S. Preliminary results on the non-thermal effects of 200–350 GHz radiation on the growth rate of *S. cerevisiae* cells in microcolonies [Text] / S. Hadjiloucas, M.S. Chahal, J.W. Bowen // *Physics in Medicine and Biology*. – 2002. – Vol. 47(21). – P. 3831–3839.

269. Haggard, P. Spatial sensory organization and body representation in pain perception [Text] / P. Haggard, G.D. Iannetti, M.R. Longo // *Current Biology*. – 2013. – Vol. 23(4). – P. 164–176.

270. Ham, W.T., Jr. Evaluation of retinal exposures from repetitively pulsed and scanning lasers [Text] / W.T., Jr. Ham [et al.] // *Health Physics*. – 1988. – Vol. 54(3). – P. 337–344.

271. Hankey, G.J. Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: a review of the clinical trial data and guidelines [Text] / Graeme J. Hankey // *Current Medical Research and Opinion*. – 2007. – Vol. 23(6). – P. 1453–1462.

272. Harris, J. Paretic Upper-Limb Strength Best Explains Arm Activity in People with Stroke [Text] / J.E. Harris, J.J. Eng // *Physical Therapy*. – 2007. – Vol. 87(1). – P. 88–97.
273. He, Z.-P. Preliminary Observation on the Effect of Submillimeter Laser Radiation on the Somaclonal Variation of Rice [Text] / Z.-P. He, J.-W. Su // In *Proceedings of the China-Japan Symposium on Plant Biotechnology*. – 1988. – P. 49–51.
274. Hintzsche, H. Terahertz electromagnetic fields (0.106 THz) do not induce manifest genomic damage in vitro [Text] / H. Hintzsche [et al.] // *PLOS One: Research Article*. – 2012. – Vol. 7(9). – Article ID 46397. – 8 p.
275. Hintzsche, H. Terahertz Radiation at 0.380 THz and 2.520 THz Does Not Lead to DNA Damage in Skin Cells in Vitro [Text] / H. Hintzsche [et al.] // *Radiation Research*. – 2013. – Vol. 179(1). – P. 38–45.
276. Hoath, S.B. The Organization of Human Epidermis: Functional Epidermal Units and Phi Proportionality [Text] / S.B. Hoath, D.G. Leahy // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2003. – Vol. 121(6). – P. 1440–1446.
277. Hodges, G.J. Adrenergic control of the human cutaneous circulation [Text] / G.J. Hodges, J.M. Johnson // *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*. – 2009. – Vol. 34. – P. 820–839.
278. Hu, N. THz irradiation of *d. melanogaster* [Text] / N. Hu // *Applied infrared and optoelectronics*. – 1987. – P. 7.
279. Huber, R. How many-particle interactions develop after ultrafast excitation of an electron-hole plasma [Text] / R. Huber [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 286.
280. Humphreys, K. Medical applications of Terahertz Imaging: A Review of Current Technology and Potential Applications in Biomedical Engineering [Text] / K. Humphreys, J. P. Loughran, M. Gradziel [et al.] // *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*. – 2004. – No 2. – P. 1302.
281. Ilic, S. Effects of power densities, continuous and pulse frequencies, and

number of sessions of low-level laser therapy on intact rat brain [Text] / S. Ilic [et al.] // Photomedicine Laser Surgery Journal. – 2006. – Vol. 24(4). – P. 458–466.

282. Il'ina, S. Possible role of water in transmitting the effect of millimeter range radiation to biological objects [Text] / S. Il'ina [et al.] // Biofizik. – 1979. Vol. 24(3). – P. 513.

283. Infrared: The Medical Subject Headings (MeSH) Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D007259> (дата обращения: 20.02.2020).

284. Kim, K.-T. High-power femtosecond-terahertz pulse induces a wound response in mouse skin [Text] / K.-T. Kim [et al.] // Scientific Reports. – 2013. – Vol. 3. – Article ID 2296. – 7 p.

285. Kirichuk, V. Effects of Terahertz Irradiation at Nitric Oxide Frequencies on Intensity of Lipoperoxidation and Antioxidant Properties of the Blood under Stress Conditions [Text] / V. Kirichuk, A. Tsymbal // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 148(2). – P. 200–203.

286. Kirichuk, V. Use of terahertz electromagnetic radiation for correction of blood rheology parameters in patients with unstable angina under conditions of treatment with Isoket, an NO donor [Text] / V. Kirichuk [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 146(3). – P. 293–296.

287. Kirichuk, V. Use of Terahertz Electromagnetic Waves for Correcting Hemostasis Functions [Text] / V. Kirichuk, A. Tsymbal // Biomedical Engineering. – 2010. – Vol. 44(1). – P. 11–14.

288. Kiryanova, V. V. Method of psychological and reflex treatment of locomotive disorders: stroke, humero-scapular peri-arthritis, hip arthrosis [Text] / V.V. Kiryanova [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2012. – Vol. 9. – Suppl. 1. – Abstr. No 97. – P. 33.

289. Korenstein-Ilan, A. Terahertz radiation increases genomic instability in human lymphocytes [Text] / A. Korenstein-Ilan [et al.] // Radiation Research. – 2008. – Vol. 170(2). – P. 224–234.

290. Kukutsu, N. Overview of millimeter and terahertz wave application

research / N. Kukutsu, Y. Kado [Text] // Nippon Telegraph and Telephone (NTT) Technical Review. – 2009. – Vol. 7(3). – P. 1–5.

291. Ladanyi, B.M. Computer Simulation of Hydrogen-Bonding Liquids [Text] / B.M. Ladanyi, M.S. Skaf // Annual Review of Physical Chemistry. – 1993. – V. 44(1). – P. 335–368.

292. Lampl, Y. Infrared Laser Therapy for Ischemic Stroke: A New Treatment Strategy [Text] / Y. Lampl [et al.] // Results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial– 1 (NEST–1): Stroke. – 2007. – Vol. 38(6). – P. 1843–1849.

293. Land, W.G. Ageing and Immunosuppression in Kidney Transplantation [Text] / W.G. Land // Experimental and Clinical Transplantation. – 2004. – Vol. 2(2). – P. 229–237.

294. Lapchak, P.A. Safety Profile of Transcranial Near-Infrared Laser Therapy Administered in Combination with Thrombolytic Therapy to Embolized Rabbits [Text] / P.A. Lapchak [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39(11). – P. 3073–3078.

295. Lapchak, P.A. Transcranial infrared laser therapy improves clinical rating scores after embolic strokes in rabbits [Text] / P.A. Lapchak, J. Wei, J.A. Zivin // Stroke. – 2004. – Vol. 35(8). – P. 1985–1988.

296. Lapchak, P.A. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5'-triphosphate (ATP) content following embolic strokes in rabbits [Text] / P.A. Lapchak, L.De. Taboada // Brain Research. – 2010. – Vol. 1306. – P. 100–105.

297. Lapchak, P.A. Transcranial near Infrared Laser Treatment Stimulates Cortical Adenosine-5'-triphosphate (ATP) Content Following Embolic Strokes in Rabbits. [Text] / P.A. Lapchak // International Stroke Conference 2010: Poster Presentations. – Stroke. – 2010. – Vol. 41(4). – P. 477.

298. Lapchak, P.A. Transcranial near-infrared light therapy improves motor function following embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study using continuous and pulse frequency delivery modes [Text] / P.A. Lapchak [et al] // Neuroscience. – 2007. – Vol. 148(4). – P. 907–914.

299. Laurent, A. Echographic measurement of skin thickness in adults by high

frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines [Text] / Laurent A. [et al] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25(34). – P. 6423–6430.

300. Lawson, R.N. Implications of Surface Temperatures in the Diagnosis of Breast Cancer [Text] / R.N. Lawson // *Canadian Medical Association Journal*. – 1956. – Vol. 75(4). – P. 309–310.

301. Lawson, RN. Thermography – a New Tool in the Investigation of breast lesions [Text] / R.N. Lawson // *Canadian Services Medical Journal*. – 1957. – Vol. 13(8). – P. 517–524.

302. Lee, G.S. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP [Text] / G.S. Lee [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 492. – Article ID 7497. – P. 123–127.

303. Lee, Y.-S. Principles of Terahertz Science and Technology [Text] / Y.-S. Lee. – Berlin: Springer, 2009. – P. 159–170.

304. London, J.W. Infraredspectra of carbon monoxide, carbon dioxide, nitricoxide, nitrogen dioxide, nitrous oxide, and nitrogen adsorbed on copper oxide [Text] / J.W. London, A.T. Bell // *Journal of Catalysis*. – 2004. – Vol. 31(1). – P. 32–40.

305. Mahoney, F.I. Functional Evaluation: The Barthel Index [Text] / F.I. Mahoney, D.W. Barthel // *Maryland State Medical Journal*. – 196. – № 14. – P. 61–65.

306. Mann, C.M. Towards terahertz communication systems, Terahertz sources and systems [Text] / C.M. Mann, R. Miles [editor] [et al.]. – Amsterdam: Kluwer Academic, 2001. – P. 261–267.

307. Mann, F. The Treatment of Disease by Acupuncture [Text] / F. Mann. – London: Heinemann, 1974 – 214 p.

308. Matzinger, P. Tolerance, danger, and the extended family [Text] / P. Matzinger // *Annual Review of Immunology*. – 1994. – Vol. 12. – P. 991–1045.

309. Meng, K. Terahertz pulsed spectroscopy of parafinembedded brain glioma [Text] / K. Meng [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2014. – Vol. 19(7). – 7 p.

310. Metze, D. Neuroanatomy of the Skin [Text] / D. Metze; R.D. Granstein, T.A. Luger [Editors]. – Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. – Ch.1. – P. 3–12.

311. Microwave: The Medical Subject Headings (MeSH) Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine. – URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D008872> (дата обращения: 20.02.2020).
312. Mittleman, D. Terahertz imaging [Text] / D. Mittleman [Editor] // Sensing with Terahertz Radiation. – Berlin: Springer, 2003. – P. 117–153.
313. Mittleman, D. T-ray imaging [Text] / D. Mittleman, R. Jacobsen, M. Nuss // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. – 1996. – Vol. 2(3). – P. 679–691.
314. Montes-Molina, R. Transcranial Laser Therapy in the Rehabilitation of Hemiplegic Patients from Ischemic Stroke (REHELA): NCT01308216 study [Electronic resource] / Ramon Montes-Molina [et al.] // Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, 2010). – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01308216> (дата обращения: 20.02.2020).
315. Mozaffarian, D. Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report from the American Heart Association [Text] / D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133(4). – Table 13–3. – P. 153–154.
316. Mueller, S.N. Tissueresident T cells: dynamic players in skin immunity [Text] / S.N. Mueller, A. Zaid, F.R. Carbone // Frontiers in Immunology. – 2014. – Vol. 5. – Article ID 332. – 6 p.
317. Mukherjee, M. The effect of electro-acupuncture on spasticity of the wrist joint in chronic stroke survivors [Text] / Mukul Mukherjee, Lisa K. McPeak [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 88(2). – P. 159–166.
318. Naeser, M.A. Laser Acupuncture in the Treatment of Paralysis in Stroke Patients: A CT Scan Lesion Site Study [Text] / M.A. Naeser [et al.] // American Journal of Acupuncture. – 1995. – Vol. 23(1). P. 13–28.
319. Neelakanta, P.S. Conceiving THz endometrial ablation: feasibility, requirements and technical challenges [Text] / P.S. Neelakanta, B. Sharma // IEEE Transactions of Terahertz Science and Technology. – 2013. – Vol. 3(4). – P. 402–408.
320. Nishimura, N. Targeted insult to subsurface cortical blood vessels using

ultrashort laser pulses: three models of stroke [Text] / N. Nishimura [et al.] // Nature Methods. – 2006. – Vol. 3(2). – P. 99–108.

321. Nitric oxide infrared spectrum [Electronic resource] // The Official Web Site of National Institute of Standards and Technology (NIST). – URL: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C10102439&Mask=80#IR-Spec> (дата обращения: 20.02.2020).

322. Olshevskaya, J. S. Effect of terahertz electromagnetic waves on neurons systems [Text] / J.S. Olshevskaya [et al.] // Proceedings of the International Conference in Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering “IEEE Region 8 SIBIRCON 2008”. – Novosibirsk. – 2008. – P. 210–211.

323. Oron, A. Low-Level Laser Therapy Applied Transcranially to Rats after Induction of Stroke Significantly Reduces Long-Term Neurological Deficits [Text] / A. Oron [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37(10). – P. 2620–2624.

324. Ostrovskiy, N.V. Application of the terahertz waves in therapy of burn wounds [Text] / N.V. Ostrovskiy [et al.] // Proceedings of the Joint 30th International Conference on Infrared and Millimeter Waves and 13th International Conference on Terahertz Electronics (IRMMW–THz 2005). – 2005. – P. 937–952.

325. Pal, S.K. Biological water at the protein surface: dynamical solvation probed directly with femtosecond resolution [Text] / Samir Kumar Pal, Jorge Peon, Ahmed H. Zewail // Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) of the United States of America. – 2002. – Vol. 99(4). – P. 1763–1768.

326. Pal, S.K. Dynamics of water in biological recognition [Text] / Samir Kumar Pal, Jorge Peon, Ahmed H. Zewail // Chemical Reviews. – 2004. – Vol. 104(4). – P. 2099–2123.

327. Pal, S.K. Site- and sequence-selective ultrafast hydration of DNA [Text] / S.K. Pal [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2003. – Vol. 100(24). – P. 13746–13751.

328. Pal, S.K. Water at DNA surfaces: ultrafast dynamics in minor groove recognition [Text] / Samir Kumar Pal, Liang Zhao, Ahmed H. Zewail // Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) of the United States of America. – 2003. –

Vol. 100(14). – P. 8113–8118.

329. Pal, S.K. Zewail Ultrafast surface hydration dynamics and expression of protein functionality: alpha –Chymotrypsin [Text] / Samir Kumar Pal, Jorge Peon, Ahmed H. Zewail // Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) of the United States of America. – 2002. – Vol. 99(24). – P. 15297–15302.

330. Pakhomov, A. Current state and implications of research on biological effects of mm waves: A review of the literature [Text] / A. Pakhomov [et al.] // Bioelectromagnetics. – 1988. – Vol. 19(7). – P. 393–413.

331. Panwar, A. K. Terahertz imaging system for biomedical applications: current status [Text] / A.K. Panwar [et al.] // International Journal of Engineering and Technology (IJET). – 2013. – Vol. 13(2). – P. 33–39.

332. Parshina, S.S. Terahertz Therapy – a New Method of Treatment of Cardiovascular Pathology [Text] / S.S. Parshina [et al.] // Proceedings of the Joint 30th International Conference on Infrared and Millimeter (IRMM) Waves and 13th International Conference on Terahertz Electronics (USA, Virginia). – 2005. – Article ID: TC5- 9. – P. 311.

333. Phototherapy: The Medical Subject Headings (MeSH) Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine. – URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D010789> (дата обращения: 20.02.2020).

334. Pogodin, A.S. Effect of low power radiation on some bioobjects [Text] / A.S. Pogodin, V.I. Fedorov // Proceedings of the 7th International Conference “Laser Applications in Life Sciences” (Bratislava). – 1998. – P. 1–14.

335. Ramundo-Orlando, A. Permeability changes induced by 130 GHz pulsed radiation on cationic liposomes loaded with carbonic anhydrase [Text] / A. Ramundo-Orlando [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2007. – Vol. 28(8). – P. 587–598.

336. Ramundo-Orlando, A. Terahertz Radiation Effects and Biological Applications [Text] / A. Ramundo-Orlando, G.P. Gallerano // Journal of Infrared, Millimeter and Terahertz Waves. – 2009. – Vol. 30(12). – P. 1308–1318.

337. Rankin, J Cerebral Vascular Accidents in Patients Over the Age of 60:

Prognosis [Text] / J. Rankin // *Scottish Medical Journal*. – 1957. – Vol. 2(5). – P. 200–2015.

338. Redo-Sanchez, A. *The Terahertz Wave eBook: Technical Overview* [Text] / Albert Redo-Sanchez [et al.] // *Zomega Terahertz Corporation* (June Edition). – 2012. – 84 p.

339. Reimers, J.R. Weak, strong, and coherent regimes of Fröhlich condensation and their applications to terahertz medicine and quantum consciousness [Text] / J.R. Reimers [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. – 2009. – Vol. 106(11). – P. 4219–4224.

340. Results of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world in a database of ClinicalTrials.gov [Electronic resource] / Searching in fields: stroke + laser + first posted from 01/01/2010 to 04/17/2011. – URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=stroke&intr=laser&sfpd_s=01%2F01%2F2010&sfpd_e=04%2F17%2F2011&rank=1#rowId0 (дата обращения: 20.02.2020).

341. Reukov A.S. [et al.]. Prospects for THz Therapy: Effective treatment of Affections Caused by COVID-19 / N. T. Bagraev, P. A. Golovin, V.S. Khromov, L. E. Klyachkin, A. M. Malyarenko, V.A. Mashkov, B.A. Novikov, A. P. Presnukhina, A.

S. Reukov, K.V. Taranets // *J Altern Complement Integr Med* 2020, Vol. 6(3): 100112. Published Date: Aug 08, 2020, ISSN 2470-7562 doi.org/10.24966/ACIM-7562/100112.

342. Reukov A.S. [et al.]. Terahertz emitters based on negative-u materials for medical applications / N.T. Bagraev, P.A. Golovin, V.S. Khromov, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, V.A. Mashkov, B.A. Novikov, A.P. Presnukhina, A.S. Reukov, K.B. Taranets // *Mater Phys & Mech*. 2020. Vol. 44. 264–270. /dx.doi.org/10.18720/MPM.4422020_11

343. Reukov A.S. [et al.]. Terahertz Radiation Sources and Detectors Based on Optical Microcavities Embedded in the Edge Channels of Silicon Nanosandwiches / N. T. Bagraev, P. A. Golovin, L. E. Klyachkin, A. M. Malyarenko, A. P. Presnukhina, N. I. Rul', A. S. Reukov, V. S. Khromov // *Technical Physics*. 2020. Vol. 65. P. 1591– 1599. Published 19 October 2020. doi.org/10.1134/S1063784220100023.

344. Ring, E. F. J. The technique of infrared imaging in medicine [Text] / E. F. J. Ring, K. Ammer // *Thermology International*. – 2000. – Vol. 10(1). – P. 7–14.

345. Romanenko, S. The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organisms: risks and potential [Text] / S. Romanenko [et al.] // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2017. – Vol. 14(137). – Article ID 20170585. – 22 p.

346. Rosted, P. A protocol for successful treatment of chronic skin diseases with acupuncture [Text] / P. Rosted // *American Journal of Acupuncture*. – 1992. – Vol. 20(4). – P. 321–326.

347. Rothman, L.S. The HITRAN molecular spectroscopic database: edition of 2000 including updates through 2001 [Text] / L.S. Rothman [et al.] // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*. – 2003. – Vol. 82. – P. 5–44.

348. Rowan-Robinson, M. Night vision: exploring the infrared universe [Text] / Michael Rowan-Robinson. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 259 p.

349. Russo, D. Hydration dynamics near a model protein surface [Text] / D. Russo, G. Hura, T. Head-Gordon // *Biophysics Journal*. – 2004. – Vol. 86(3). – P. 1852–1862.

350. Saeedkia, D. Handbook of terahertz technology for imaging, sensing and communications [Text] / Daryoosh Saeedkia. – Cambridge: Woodhead Publishing, 2013. – 688 p.

351. Safety of Rt-PA + Transcranial Emission of Low-Energy Lasers for Acute Stroke Recovery (StELLAR): NCT01220739 results [Electronic resource] // University of California (San Diego, USA). – URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01220739> (дата обращения: 20.02.2020).

352. Safety of Rt-PA + Transcranial Emission of Low-Energy Lasers for Acute Stroke Recovery (StELLAR): NCT01220739 study [Electronic resource] // University of California (San Diego, USA). – URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01220739> (дата обращения: 20.02.2020).

353. Sakai, K. Terahertz optoelectronics [Text] / Kiyomi Sakai. – Berlin: Springer, 2005. – P. 63–97.
354. Sandby-Moller, J. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits [Text] / J. Sandby- Moller, T. Poulsen, H.C. Wulf // *Acta Dermato Venereologica*. – 2003. – Vol. 83(6). – P. 410–413.
355. Sandin, K.J. The measure of balance in sitting in stroke rehabilitation prognosis [Text] / K.J. Sandin, B.S. Smith // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21(1). – P. 82–86.
356. Saravanan, T. Infrared thermal imaging for detection of peripheral vascular disorders [Text] / T. Saravanan [et al.] // *Journal of Medical Physics*. – 2009. – Vol. 34. – P. 43– 47.
357. Scarfi, M.R. THz Exposure of Whole Blood for the Study of Biological Effects on Human Lymphocytes [Text] / M.R. Scarfi [et al.] // *Journal of Biological Physics*. – 2003. – Vol. 29(2). – P. 171–176.
358. Schulz, K.F. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [Text] / K.F. Schulz, D.G. Altman, D. Moher // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 152(11). – P. 726–733.
359. Selye, H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents [Text] / H.A. Selye // *Nature*. – 1936. – Vol. 138. – Article ID 3479. – P. 32.
360. Siegel, P. H. Can neurons sense millimeter waves? [Text] / P.H. Siegel, V. Pikov // In *Proceedings of 35th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW–THz): Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Photonics West*. – 2010. – P. 1–2.
361. Siegel, P.H. Terahertz technology [Text] / P.H. Siegel // *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. – 2002. – Vol. 50(3). – P. 910–928.
362. Siegel, P.H. Terahertz technology in biology and medicine [Text] / P.H. Siegel // *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. – 2004. – Vol. 52(10). – P. 2438–2447.
363. Sliney, D.H. Safety standard and measurement techniques for high intensity light sources [Text] / D.H. Sliney, M.L. Wolbarsht // *Vision Research*. – 1980.

– Vol. 20(12). – P. 1133–1141.

364. Sliney, D.H. Safety with Lasers and Other Optical Sources [Text] / D.H. Sliney, J. Mellerio, M.L. Wolbarsht [editor] // A Comprehensive Handbook. – New York: Plenum Publishing Company, 1980. – P. 693–791.

365. Sommer, A.P. Preliminary Investigation into Light-Modulated Replication of Nanobacteria and Heart Disease [Text] / A.P. Sommer [et al.] // Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. – 2003. – Vol. 21(4). – P. 231–235.

366. Song, H.-J. Present and future of terahertz communications [Text] / H.-J. Song, T. Nagatsuma // IEEE Transactions of Terahertz Science and Technology. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 256–263.

367. Stemer, A.B. The Evolution of Transcranial Laser Therapy for Acute Ischemic Stroke, Including a Pooled Analysis of NEST–1 and NEST–2 [Text] / Andrew B. Stemer, Branko N. Huisa, Justin A. Zivin // Current Cardiology Reports. – 2010. – Vol. 12(1). – P. 29–33.

368. Swanson, E. Modelling DNA Response to THz Radiation [Text] / Eric S. Swanson // Physical Review E. – 2011. – Vol. 83(4). – Article ID 040901. – 5 p.

369. Taboada, L. De Transcranial Application of Low-Energy Laser Irradiation Improves Neurological Deficits in Rats Following Acute Stroke [Text] / L. DeTaboada [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2006. – Vol. 38(1). – P. 70–73.

370. Tachiki, M. Mechanism of Terahertz Electromagnetic Wave Emission from Intrinsic Josephson Junctions [Text] / Masashi Tachiki, Shouta Fukuya, Tomio Koyama // Physical Review Letters. – 2009. – Vol. 102(12). – P. 7002–7003.

371. Tata, D.B. Laser therapy: A review of its mechanism of action and potential medical applications [Text] / D.B. Tata, R.W. Waynant // Laser & Photonics Reviews. – 2011. – Vol. 5. – P. 1–12.

372. Taylor, Z.D. THz medical imaging: in vivo hydration sensing [Text] / Z.D. Taylor [et al.] // IEEE Transactions of Terahertz Science and Technology. – 2011. – Vol. 1(1). – P. 201–219.

373. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale [Text] / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974. – Vol. 304(7872) – P. 81–84.

374. Terahertz Radiation: The Medical Subject Headings (MeSH) Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine. – URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D055053> (дата обращения: 20.02.2020).

375. Thacker, C. H-ATLAS: the cosmic abundance of dust from the far-infrared background power spectrum [Text] / Cameron Thacker [et al.] // The Astrophysical Journal. – 2013. – Vol. – 768(1). – Art. 58. – 15 p.

376. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903: Niels Ryberg Finsen [Electronic resource]. – URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/finsen/facts/> (дата обращения: 20.02.2020).

377. The Race to Build a Laser [Electronic resource] / Bright Idea: The First Lasers [Section 4] // American Physical Society (laserfest.org). – URL: <https://history.aip.org/history/exhibits/laser/sections/whoinvented.html> (дата обращения: 20.02.2020).

378. Titova, L.V. Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue [Text] / L.V. Titova [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2013. – Vol. 4(4). – P. 559–568.

379. Torbey, M.T. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest [Text] / M.T. Torbey, R. Geocadin, A. Bhardwaj // Resuscitation. – 2004. – Vol. 63(1). – P. 55–63.

380. Transcranial Laser Therapy in the Rehabilitation of Hemiplegic Patients from Ischemic Stroke (REHELA): NCT01308216 results [Electronic resource] // ClinicalTrials.gov. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01308216> (дата обращения: 20.02.2020).

381. Ultraviolet Rays: The Medical Subject Headings (MeSH) Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine. – URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D014466> (дата обращения: 20.02.2020).

382. Visible spectrum (Light): The Medical Subject Headings (MeSH)

Descriptor Data 2020 [Electronic resource] // National Institutes of Health: U.S. National Library of Medicine. – URL: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D008027> (дата обращения: 20.02.2020).

383. Walther, M. Far-infrared vibrational spectra of all -trans, 9-cis and retinal measured by THz time-domain spectroscopy [Text] / M. Walther [et al.] // *Chemical Physics Letters*. – 2000. – Vol. 332. – P. 389–395.

384. Warlow, C. A Practical Approach to the Management of Stroke and Transient Ischaemic Attack Patients [Text] / C.A. Warlow [et al.] // *Stroke: Practical Management, Third Edition*. – Hoboken: Wiley-Blackwell Publishing, 2008. – Ch. 10. – P. 508.

385. Webb, S.J. Inhibition of bacterial cell growth by 136 gc microwaves [Text] / S.J. Webb, D.D. Dodds // *Nature*. – 1968. – Vol. 218. – Article ID 5139. – P. 374–375.

386. Weightman, P. Prospects for the study of biological systems with high power sources of terahertz radiation [Text] / P. Weightman // *Physical Biology*. – 2012. – Vol. 9(5). Article ID 053001.

387. Who Invented the Laser? [Electronic resource] / Bright Idea: The First Lasers [Section 3] // American Physical Society (laserfest.org). – URL: <https://history.aip.org/history/exhibits/laser/sections/whoinvented.html> (дата обращения: 20.02.2020).

388. Wilmink G.J. Determination of death thresholds and identification of terahertz (THz) - specific gene expression signatures [Text] / G.J. Wilmink [at al.] // *Proceedings of the International Society for Optical Engineering: Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. – 2010. – Vol. 7562. – Article ID 75620K. – 8 p.

389. Wilmink G.J. Invited Review Article: Current State of Research on Biological Effects of Terahertz Radiation [Text] / G.J. Wilmink, J.E. Grundt // *Journal of Infrared Millimeter Terahertz Waves*. – 2011. – Vol. 32(10). – P. 1074–1122.

390. Wilterdink, J.L. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease [Text] / J.L. Wilterdink, J.D. Easton // *Archives of Neurology*. – 1992. – Vol. 49(8). – P. 857–863.

391. Wong, B.J. Current concepts of active vasodilation in human skin [Text] /

B.J. Wong, C.J. Hollowed // Temperature. – 2017. – Vol. 4(1). – P. 41–59.

392. Woodward, R.M. Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue / R. M. Woodward [et al.] // Physics in Medicine and Biology. – 2002. Vol. 47. – P. 3853.

393. Woodward, R.M. THz pulse imaging in reflection geometry of skin tissue using time domain analysis technique [Text] / R.M. Woodward [et al.] // Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) / International Symposium on Biomedical Optics (San Jose, CA, United States): Clinical Diagnostic Systems: Technologies and Instrumentation. – 2002. – Vol. 4625, P. 160–169.

394. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource] / 64th WMA General Assembly, 2013. – URL: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf> (дата обращения: 20.02.2020).

395. Wu, Q. Dynamic range of an electro-optic field sensor and its imaging application [Text] / Q. Wu [et al.] // Applied Physics Letters. – 1996. – Vol. 68(23). – P. 3224– 3226.

396. Wu, Q. Two-dimensional electro-optic imaging of terahertz beams [Text] / Q. Wu, T.D. Hewitt, X.C. Zhang // Applied Physics Letters. – 1996. – Vol. 69(8). – P. 1026– 1028.

397. Xie, A. Excited-State Lifetimes of Far-Infrared Collective Modes in Proteins [Text] / A. Xie // Journal of Biological Physics. – 2002. – V. 28. – P. 147–154.

398. Xiong, S. Influence of submillimeter laser radiation on the growth of paddy rice [Text] / S. Xiong, P. Shaomin // Applied Laser. – 1986. – V. 6(33). – P. 46.

399. Xu, M. FIR laser irradiation in wheat [Text] / M. Xu, S. Xiong // Applied infrared and optoelectronics. – 1988. – V.4. – P. 30.

400. Yada, H. Origin of the fast relaxation component of water and heavy water revealed by terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy [Text] / H. Yada, M. Nagai, K. Tanaka // Chemical Physics Letters. – 2008. – V. 464(4/6). – P. 166–170.

401. Yang, J. A PET- CT study on the specificity of acupoints through

acupuncture treatment in migraine patients [Text] / J. Yang [et al.] // BMC: Complementary and Alternative Medicine. – 2012. – Vol. 12. – Article ID 123. – 7 p.

402. Yang, M. Electroacupuncture stimulation at sub-specific acupoint and non-acupoint induced distinct brain glucose metabolism change in migraineurs: a PET-CT study [Text] / M. Yang [et al.] // BMC: Journal of Translation Medicine. – 2014. – Vol. 12(1). – Article ID 351. – 9 p.

403. Yatsu, F.M. Stroke: 100 Maxims in Neurology, Vol. 3 [Text] / F.M. Yatsu, J.C. Grotta, L.C. Pettigrew. – London: Edward Arnold Publishers, 1995. – 178 p.

404. Yin, X. Terahertz Imaging for Biomedical Applications [Text] / X. Yin, B. Ng, D. Abbott. – 2012. – P. 316.

405. Zalyubovskaya, N.P. To biological activity of radiation in millimeter and submillimeter ranges [Text] / N.P. Zalyubovskaya [et al.] // Eksperimental'noy i Klinicheskoy Radiologii. – 1970. – V.6. – P. 202–205.

406. Zeni, O. Cytogenetic observations in human peripheral blood leukocytes following in vitro exposure to THz radiation: a pilot study [Text] / O. Zeni [et al.] // Health Physics. – 2007. – V. 92(4). – P. 349–572.

407. Zhang, X.-C. Introduction to THz Wave Photonics [Text] / X.-C. Zhang, J. Xu. – Berlin: Springer, 2010. – P. 246.

408. Zhang, X.-C. Introduction to THz wave photonics [Text] / X.-C. Zhang, J. Xu. – N.Y.: Springer, 2009. – P. 249.

409. Zhengyu, Mi Biological research by optically pumped far infrared lasers [Text] / Mi Zhengyu // Infrared Physics. – 1989. – 29(2/4). – P. 631–636.

410. Ziegelberger, G. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) Statement on Far Infrared Radiation Exposure [Text] / Gunde Ziegelberger [editor] // Health Physics. – 2006. – Vol. 91(6). – P. 630–645.

411. Zivin, J.A. Effectiveness and Safety of Transcranial Laser Therapy for Acute Ischemic Stroke [Text] / J.A. Zivin [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40(4). – P.1359– 1364.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) Документы на аппаратуру



Рисунок Б.1 – Регистрационное удостоверение на медицинское изделие



Рисунок Б.2 – Патент на изобретение Российской Федерации

ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное)

Информационный листок пациента и форма информированного согласия пациента

Название исследования: «Возможности применения терагерцевого излучения в современной тактике лечения и реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения».

Врач-исследователь: Реуков Алексей Семенович.

Место выполнения исследования: ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Адрес учреждения здравоохранения: Санкт-Петербург, улица Аккуратова,

Вам предлагается принять участие в научном исследовании. Врач-исследователь подробно расскажет Вам о порядке проведения научного исследования. Информация об исследовании представлена также в настоящей форме согласия. После того, как Вы ознакомитесь с информацией о научном исследовании, у Вас будет возможность задать врачу-исследователю возникшие у Вас вопросы и получить дополнительные разъяснения.

Ваше согласие на участие в исследовании является полностью добровольным. Вы свободны в своем выборе и можете, как согласиться участвовать в исследовании, так и отказаться от участия в исследовании. После того, как Вы дали согласие участвовать в исследовании, Вы в любой момент можете без объяснения причины прекратить в нём свое участие. Ваше решение о прекращении участия в исследовании или отказ от исследования не повлияют на объём и качество получаемой вами медицинской помощи.

Возможно, этот документ содержит медицинские термины или фразы, которые Вам непонятны. В таком случае, пожалуйста, обратитесь за разъяснением непонятных для вас выражений к врачу-исследователю. Если у Вас остались

другие вопросы, пожалуйста, задайте их. Просим вас не торопиться при обдумывании решения об участии в исследовании. Перед тем, как принять решение, Вы можете забрать неподписанную копию формы согласия домой обдумать полученную информацию и обсудить её с членами семьи, друзьями или вашим врачом. Если Вы согласитесь принимать участие в данном научном исследовании, Вам необходимо будет подписать настоящую форму согласия. Эта процедура определяется как **получение информированного согласия**.

Информация об исследовании. Вам предлагается принять участие в исследовании, изучающем возможности применения терагерцевого излучения в современной тактике лечения и реабилитации при остром нарушении мозгового кровообращения. Сосудистые заболевания центральной нервной системы, одним из которых является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) широко распространены среди лиц трудоспособного возраста. 450 тысяч случаев этого заболевания в России ежегодно приводит к инвалидизации 60-70 % пациентов. Только 12-15 % выживших пациентов возвращаются к труду. Данные факты подтверждают социальную значимость проблемы.

Стандартные подходы в виде медикаментозной терапии зачастую недостаточно эффективны. Тромболитическая терапия используется всего в 12 % случаев, не отличается высокой эффективностью и сопровождается техническими трудностями и частыми осложнениями. Поскольку физиотерапевтические методы не нашли широкого применения, задача совершенствования методов немедикаментозного лечения ОНМК является очень актуальной.

В случае Вашего добровольного согласия Вам будет предложено получить физиотерапевтические процедуры (терагерцевое излучение) на этапе стационарного лечения с дальнейшим динамическим наблюдением в течение 3-х лет. Результаты исследования будут использованы для изучения воздействия физиотерапевтических процедур (терагерцевое излучение) на процессы восстановления нервно-сосудистой регуляции после перенесенного ОНМК в ходе

лечения и реабилитации. Наши совместные усилия помогут совершенствовать методы лечения и реабилитации пациентов с ОНМК.

Процедуры исследования. Ваше участие в исследовании будет проходить в течение Вашей госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ по поводу основного (неврологического) заболевания и через определенное время после его окончания. Вам будет необходимо несколько раз посетить наш исследовательский центр с целью осмотра и регистрации показателей на определенных этапах данного исследования.

Если Вы примете решение участвовать в исследовании, то после того, как вы получите ответы на все интересующие вопросы, Вам будет предложено письменно подтвердить своё согласие и поставить свою подпись на последней странице данной формы.

После того, как вы подпишете форму информированного согласия, будет проведено первичное обследование с оформлением Индивидуальной регистрационной карты. Оно будет включать сбор медицинского анамнеза, физикальный осмотр, оценку жизненно-важных функций, измерение температуры в точках акупунктуры. Далее, в ходе лечебного процесса по профильному неврологическому заболеванию Вам будет проведен курс физиотерапии с помощью аппарата «ИК-Диполь» (ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург) с регистрацией температурных показателей в точках акупунктуры. Повторные визиты планируются через 6 месяцев после Вашей выписки из стационара, через 1, 2 и 3 года.

Врач-исследователь обменяется с Вами телефонами для осуществления дальнейшего контакта, и Вы сможете при необходимости в любое приемлемое для Вас время сообщить ему об изменении Вашего состояния или задать ему интересующий Вас вопрос. В течение всего исследования вам необходимо сообщать врачу-исследователю обо всех изменениях своего здоровья, независимо от того, насколько они, по вашему мнению, связаны с участием в исследовании.

Возможные риски, побочные реакции и недомогания. Обследование и физиотерапевтические процедуры, которые будут Вам проводиться врачом-

исследователем, безопасны. В ходе исследования Вам будет необходимо сообщать врачу-исследователю обо всех изменениях, которые возникают у Вас при лечении неврологического заболевания. Вам также необходимо будет оценивать переносимость этого лечения и держать в курсе Вашего самочувствия врача-исследователя.

Возможные преимущества от Вашего участия в данном исследовании.

Участие в данном исследовании означает, что Вы будете находиться под наблюдением врача физиотерапевта-рефлексотерапевта, который в контакте с Вашим лечащим врачом-неврологом будет стараться минимизировать побочные эффекты основного лечения и провести эффективное физиотерапевтическое лечение с помощью инфракрасно-терагерцевого излучения. Наше воздействие не может отрицательно повлиять на состояние Вашего здоровья. Целью данного исследования является изучение эффективности лечения Вашего заболевания с помощью применения терагерцевых частот.

Стоимость. Вам не придется оплачивать предложенное обследование.

Право на выбывание из исследования. Ваше участие в данном научном исследовании является добровольным. В любое время вы можете принять решение о прекращении участия в исследовании. Ваше решение прекратить участие в исследовании не повлияет на порядок предоставления Вам медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Со своей стороны, врач-исследователь также имеет право прекратить Ваше участие в исследовании в тех случаях, когда это соответствует Вашим интересам. В случае принятия Вами решения досрочно прекратить участие в исследовании, врач-исследователь может обратиться к Вам с просьбой посетить исследовательский центр для проведения окончательного обследования с регистрацией показателей и рекомендаций для Вашего последующего лечения.

Конфиденциальность. Несмотря на то, что для защиты личной информации и обеспечения конфиденциальности записей будут предприниматься все необходимые меры, полная конфиденциальность гарантирована не будет. Результаты исследования могут быть опубликованы в медицинской литературе

или журналах и представлены на научных конференциях, а также использованы в образовательных целях. Однако никакая личная информация в материалах, предназначенных для обучения или презентации широкому кругу лиц, раскрыта не будет.

Подпись. У меня была возможность прочитать информацию, представленную выше, и обсудить все аспекты исследования, включая риски и преимущества, с врачом-исследователем. На все мои вопросы были получены ответы на понятном мне языке. Я осведомлён, что при возникновении у меня в дальнейшем любых вопросов, я могу обращаться к **Реукову Алексею Семеновичу** в любое время. Мне было дано достаточное количество времени для принятия решения об участии или отказе от участия в исследовании.

Информированное согласие пациента

Я

(Ф.И.О. пациента или его законного представителя)

подтверждаю, что даю свое согласие на участие в исследовании о возможности применения терагерцевого излучения в современной тактике лечения и реабилитации при остром нарушении мозгового кровообращения.

Дата: _____ Подпись пациента или его законного представителя: _____

Врач:

Дата: _____ Ф.И.О.: _____ Подпись: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (обязательное)

Сводная блок-схема применения методик ИКТИ при ОНМК

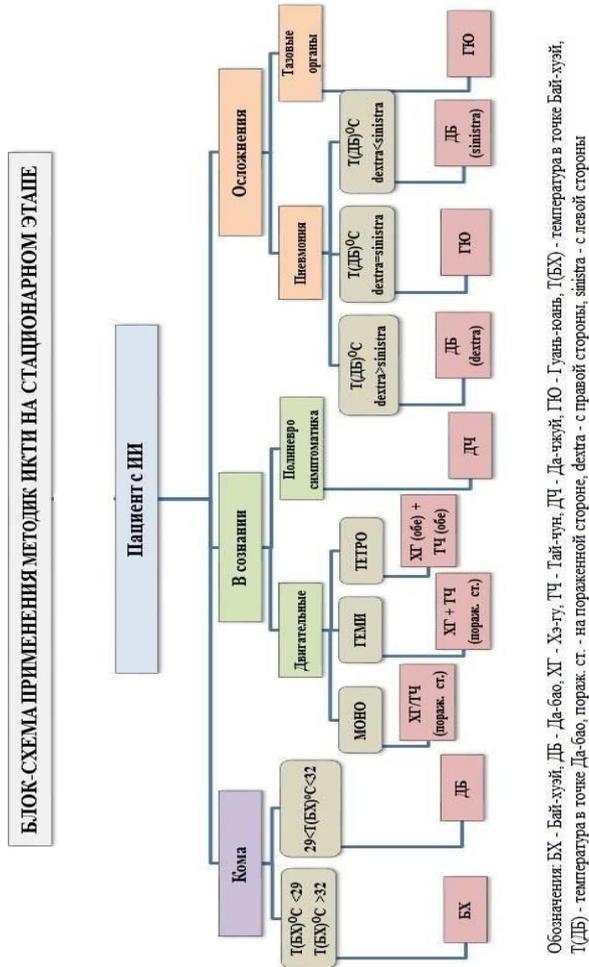


Рисунок Г.1 – Сводная блок-схема методик ИКТИ при ИИ на стационарном этапе

ПРИЛОЖЕНИЕ Д (обязательное)

Протокол собственного исследования по определению зависимости температуры облучаемого объекта неживой природы от времени облучения ИКТИ с помощью аппарата «ИК-Диполь»

Исследование проведено в 2017 г. (протокол от 09.06.2017) в лаборатории технопарка независимой компании ООО «Дипольные структуры» Санкт-Петербург (Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е.) и сотрудниками Центра им. В.А. Алмазова (Реуков А.С., Преснухина А.П., Морошкин В.С.).

Цель данной работы: определение зависимости температуры облучаемого объекта неживой природы от времени облучения ИКТИ с помощью аппарата «ИК-Диполь».

Условия эксперимента: в эксперименте использовалось 10 пустых стеклянных чашек Петри: 5 из них подвергались облучению ИКТИ с помощью аппарата «ИК-Диполь» (расстояние от края диффузора аппарата до дна чашки составляло 10 мм), и 5 чашек (контрольных) – не подвергалась облучению. При проведении эксперимента температура поверхности измерялась с помощью бесконтактного ИК-термометра “Fluke 66 Handheld Infrared Thermometer” (США) с лазерным наведением в трех местах: в центре чашек Петри и в двух противоположных точках в 1 см от края. До и после воздействия температура поверхности облучаемых чашек Петри не изменилась и соответствовала комнатной. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии эффекта нагрева чашек Петри при облучении терагерцевым диапазоном широкополосных частот, генерируемых аппаратом «ИК-Диполь». Результаты эксперимента отражены в Таблице Д.1 и на Рисунке Д.1.

Разброс температуры за всё время облучения не превысил 0,6 °С. Разность температур между облучаемыми и контрольными чашками за всё время эксперимента почти во всех точках была равна нулю, а в отдельных точках не

превышала 0,1 °С, что свидетельствует о полном отсутствии «эффекта нагрева» при использовании аппарата «ИК-Диполь», хотя в качестве несущей терагерцевого излучения используется инфракрасный диапазон средних и дальних длин волн.

Таблица Д.1 – Зависимость температуры облучаемого объекта неживой природы от времени облучения ИКТИ с помощью аппарата «ИК-Диполь»

Время (мин)	Температура в облучаемой чашке Петри (°С)	Температура в необлучаемой чашке Петри (°С)	Разность температур (°С)
0	22,6	22,6	0
1	22,9	22,9	0
3	22,7	22,7	0
5	22,8	22,8	0
7	23,1	23,1	0
9	23,1	23,1	0
10	22,8	22,8	0
12	23,1	23,1	0
14	22,7	22,6	0,1
16	22,5	22,5	0
18	22,8	22,8	0
20	22,7	22,7	0
22,5	22,8	22,8	0
24	22,9	22,9	0
25	22,8	22,8	0

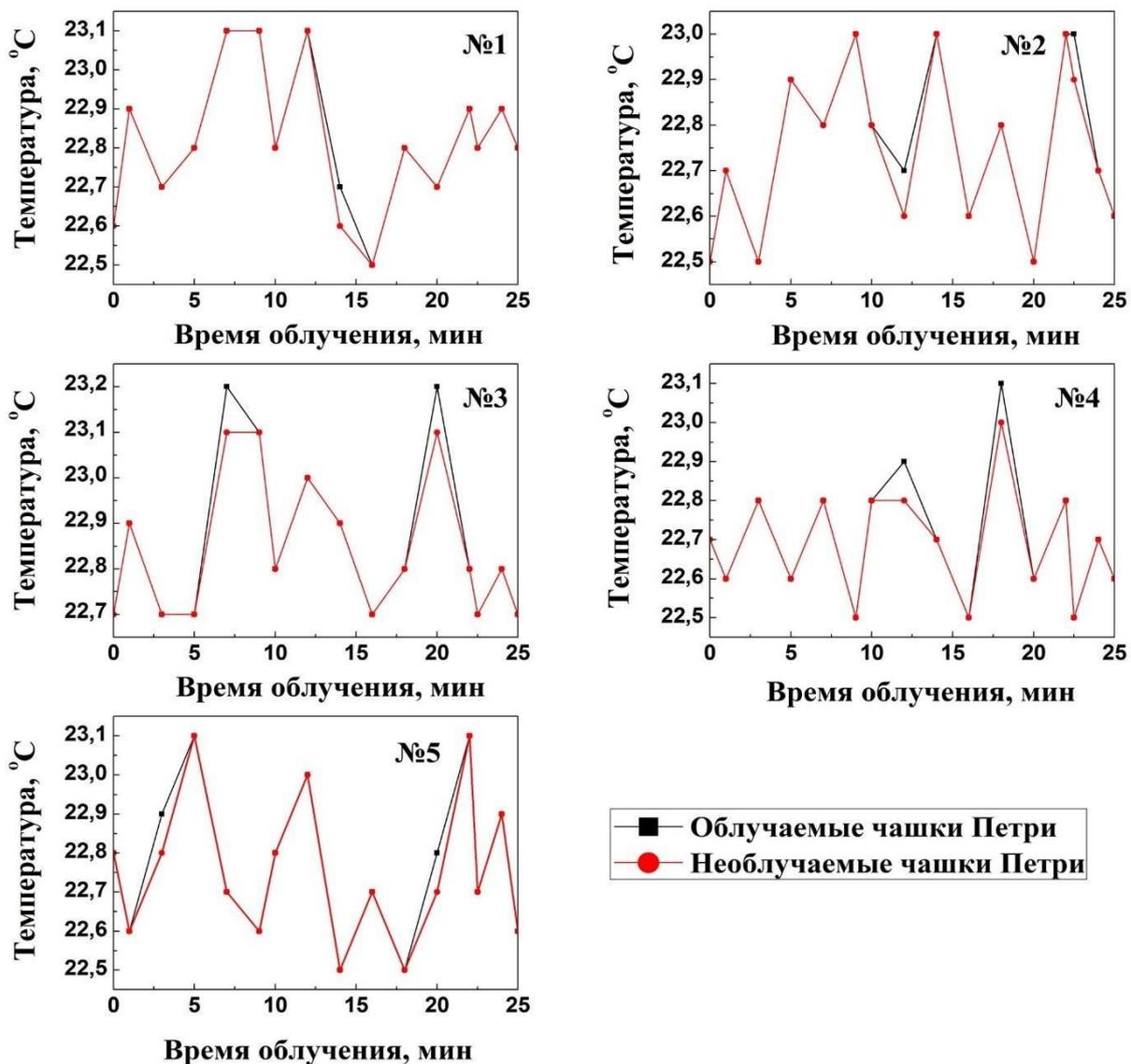


Рисунок Д.1 – Температура за время облучения чашек Петри

Полученные результаты в совокупности с незначительной мощностью воздействующего ЛФФ ($0,4 \text{ мВт/см}^2$) в аппарате «ИК-Диполь», свидетельствуют о специфичности и уникальности источника терагерцевого широкополосного излучения, использующегося в данном аппарате.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е **(обязательное)**

Протокол собственного исследования по определению бактерицидного и бактериостатического эффекта при облучении ИКТИ патогенной микрофлоры с помощью аппарата «ИК-Диполь»

Поскольку в ходе данного диссертационного исследования проводилось применение ИКТИ у пациентов с осложнениями ИИ, и, в частности, при пневмонии, нас интересовал вопрос: обладает ли данный ФФ бактерицидным и/или бактериостатическим эффектом в отношении патогенной микрофлоры? В связи с этим был проведен эксперимент, материалы которого приводятся ниже.

Исследование проводилось в 2017 году (протокол от 17.08.2017) сотрудниками НИЛ неврологии на базе НИЛ внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России с контрольными штаммами микроорганизмов.

Суспензию каждого из микроорганизмов в разведении 10^4 КОЕ/мл засекали на 2 чашки Петри с колумбийским агаром. Одну чашку с культурой подвергали воздействию терагерцевым диапазоном частот с помощью аппарата «ИК-Диполь», во второй, контрольной чашке Петри, облучение микроорганизмов не проводилось. Основание излучателя аппарата располагалось на расстоянии 1 см от облучаемой поверхности. Экспозиции пяти чашек Петри с облучаемыми штаммами составляла 22,5 мин 57 мин и 90 минут. В контрольных чашках Петри воздействие не проводилось. После воздействия облученные чашки Петри и контрольные сразу помещали в термостат и инкубировали при температуре 35 °С. Учет результатов проводили через 24 и 48 часов (Таблица Е.1).

Рост всех исследованных штаммов микроорганизмов, и в контрольной группе, и в группе подвергшейся воздействию терагерцевого излучения с экспозицией 22,5 мин., 57 мин. и 90 мин. с помощью аппарата «ИК-Диполь» был идентичен, как через 24 часа, так и через 48 часов.

Таблица Е.1 Результаты исследования на штаммах микроорганизмов

№ п/п	Возбудитель	Время воздействия	Б/стат эфф		Б/цид эфф	
			24 ч	48 ч	24 ч	48 ч
1.	Enterococcus faecalis ATCC 29212	22,5 мин	нет	нет	нет	нет
	Enterococcus faecalis ATCC 29212	57 мин	нет	нет	нет	нет
	Enterococcus faecalis ATCC 29212	90 мин	нет	нет	нет	нет
2.	Staphylococcus aureus ATCC 23213	22,5 мин	нет	нет	нет	нет
	Staphylococcus aureus ATCC 23213	57 мин	нет	нет	нет	нет
	Staphylococcus aureus ATCC 23213	90 мин	нет	нет	нет	нет
3.	Escherichia coli ATCC 25922	22,5 мин	нет	нет	нет	нет
	Staphylococcus aureus ATCC 23213	57 мин	нет	нет	нет	нет
	Staphylococcus aureus ATCC 23213	90 мин	нет	нет	нет	нет
4.	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	22,5 мин	нет	нет	нет	нет
	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	57 мин	нет	нет	нет	нет
	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	90 мин	нет	нет	нет	нет
5.	Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	22,5 мин	нет	нет	нет	нет
	Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	57 мин	нет	нет	нет	нет
	Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	90 мин	нет	нет	нет	нет

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии бактерицидного и бактериостатического эффекта на облучаемые штаммы микроорганизмов терагерцевым диапазоном широкополосных частот, генерируемых аппаратом «ИК-Диполь».

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (обязательное)

Протокол собственного исследования по определению температурных показателей в точках акупунктуры согласно тесту «МТГА» у условно-здорового обследуемого

Чтобы убедиться в том, что без внешних воздействий за период времени продолжительностью рекомендуемой процедуры ИКТИ в репрезентативных по тесту «МТГА» точках акупунктуры температура существенно не меняется, был проведен следующий эксперимент.

У условно-здорового 44-летнего добровольца измерялась температура кожной поверхности в следующих точках акупунктуры: в трёх несимметричных ТА: Бай-хуэй (VG20), Да-чжуй (VG14), Гуань-юань (VC4) и в трёх симметричных ТА на конечностях: Хэ-гу (Gi4), Тай-чун (F3) и на грудной клетке Да-бао (RP21), а также в одной точке вне системы акупунктуры (в VII межреберье справа по средне-подмышечной линии). Измерение проводилось в кабинете рефлексотерапии при комнатной температуре 21 °С. До начала измерения обследуемый находился в горизонтальном положении в течение 15 мин в состоянии покоя (лежа на кушетке). В течение 24 минут было проведено 44 измерения в ТА инфракрасным бесконтактным термометром “Sensitec NF-3101” (Nederland): 37 измерений – через каждые 5 секунд и 7 измерений через каждые 3 минуты начиная с третьей минуты измерений.

Термометрия с использованием инфракрасного бесконтактного термометра оказалась наиболее практичным решением при проведении данного исследования. Измерение одного показателя за 0,1 сек, минимальная величина измерения изменения температуры 0,1 °С (чувствительность методики), удобное цифровое отображение на дисплее результатов измерений оказались приемлемыми для решения данной задачи.

Для каждой из точек были сгенерированы гистограммы частот отдельных

показателей измерения температуры. На Рисунке Ж.1 в качестве примера представлена гистограмма частот отдельных показателей измерения температуры в ТА Бай-хуэй (VG20).

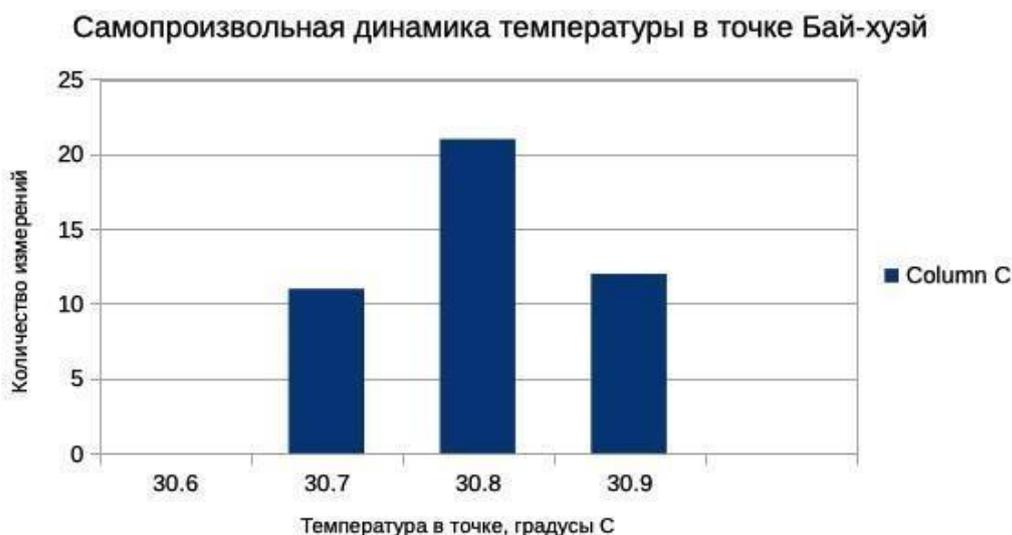


Рисунок Ж.1 – Распределение частот отдельных показателей измерения температуры в ТА Бай-хуэй (VG20)

Конфигурация полученных гистограмм не противоречит гипотезе о нормальности распределения полученных выборок. Это позволило использовать для их математико-статистической обработки методы параметрической статистики.

Таблица Ж.1. отражает результаты математико-статистического анализа девяти ТА.

Основным результатом проведенного эксперимента стало подтверждение гипотезы о том, что действительно, без внешних воздействий температура в ТА в течение времени, сравнимом с обычной длительностью проведения процедуры ИКТИ, существенно не меняется.

Использованный в проведенном математико-статистическом анализе метод сигмальных оценок позволил количественно оценить возможные отклонения в температуре исследованных ТА в течение времени, сравнимом с обычной

длительностью процедуры ИКТИ. Во временном интервале $M \pm 3\sigma$ при нормальном распределении выборки укладывается 99,73 % всех измерений температуры ТА. Отсюда можно сделать вывод о том, что у практически здорового субъекта вариация температуры в акупунктурных точках в течение времени, сравнимом с обычной длительностью процедуры ИКТИ, при условии отсутствия внешних воздействий не превышает $\pm 0,25$ °С от начального измерения.

Таблица Ж.1 – Результаты измерения температуры кожи у условно-здорового добровольца в избранных акупунктурных точках в течение 24 минут, градусах °С

Точки акупунктуры	Статистические показатели		
	$M \pm m$	3σ	$M \pm 3\sigma$
Непарные точки			
Бай-хуэй (VG20)	30,80±0,01	0,22	31,02-30,58
Гуань-юань (VC4)	31,50±0,01	0,23	31,73-31,27
Да-чжуй (VG14)	31,30±0,01	0,22	31,52-31,08
Парные точки			
Хэ-гу (Gi4) dextra	31,10±0,01	0,22	31,32-30,88
Хэ-гу (Gi4) sinistra	31,30±0,01	0,22	31,52-31,08
Тай-чун (F3) dextra	31,10±0,01	0,22	31,22-30,78
Тай-чун (F3) sinistra	31,10±0,01	0,23	31,33-30,87
ДА-бао (Rp21) dextra	31,00±0,01	0,23	31,23-30,77
ДА-бао (Rp21) sinistra	30,90±0,01	0,23	31,13-30,67
Внеакупунктурная точка			
VII межреберье справа по средне-подмышечной линии	35,00±0,01	0,23	35,23-34,77

Кроме того, замечены следующие закономерности:

1. Температура в непарных ТА Бай-хуэй (VG20), Да-чжуй (VG14) и Гуань-юань (VC4) практически не изменялась при 44 измерениях, оставаясь стабильной.
2. Температура в парных ТА Хэ-гу (Gi4) на руках, Тай-чун (F3) на

стопах и Да-бао (RP 21) на туловище также практически не изменялась при 44 измерениях, оставаясь стабильной.

Следовательно, из данного исследования следует вывод, что точки акупунктуры, использованные при проведении 44 дискретных измерений температуры их кожной поверхности на протяжении 24 минут без внешнего воздействия, сохраняют постоянство температурных показателей в течение периода времени, соответствующего длительности проведения процедуры ИКТИ, что подтверждают данные статистической обработки.

ПРИЛОЖЕНИЕ И (рекомендуемое)

Примерный план клинического исследования «Оценка экономической эффективности терагерцевой терапии при комплексном применении на стационарном этапе в начальном периоде ишемического инсульта»

Требования. Данный документ должен быть подготовлен в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей», международного стандарта клинических испытаний CONSORT и ГОСТ Р ИСО 14155–2014, регламентирующего клинические исследования с использованием медицинских изделий (Рисунок П.1) Протокол данного клинического исследования должен быть свободно доступен на сайте международного регистра ClinicalTrials.gov (требование ст. 35 Хельсинкской декларации).

Обоснования. Опыт использования терагерцевой терапии в начальном периоде инсульта, накопленный в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, показал высокую эффективность метода. В ходе работы над данным диссертационным исследованием было установлено, что, несмотря на то, что в начальном периоде стационарного лечения функциональные показатели больных основной группы в силу способа её формирования были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой, к моменту выписки больных из стационара основная группа по своему функциональному статусу не только догнала контрольную, но по многим показателям её обогнала. В связи с этим было бы практически целесообразно провести рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором терагерцевая терапия проводилась бы **сразу при поступлении** больного как метод лечения **первой линии**. Можно ожидать, что такой подход мог бы привести к заметному снижению продолжительности пребывания больных как в отделении реанимации и интенсивной терапии, так и ускорить выписку больных из стационара в целом, что может дать ощутимый экономический эффект.

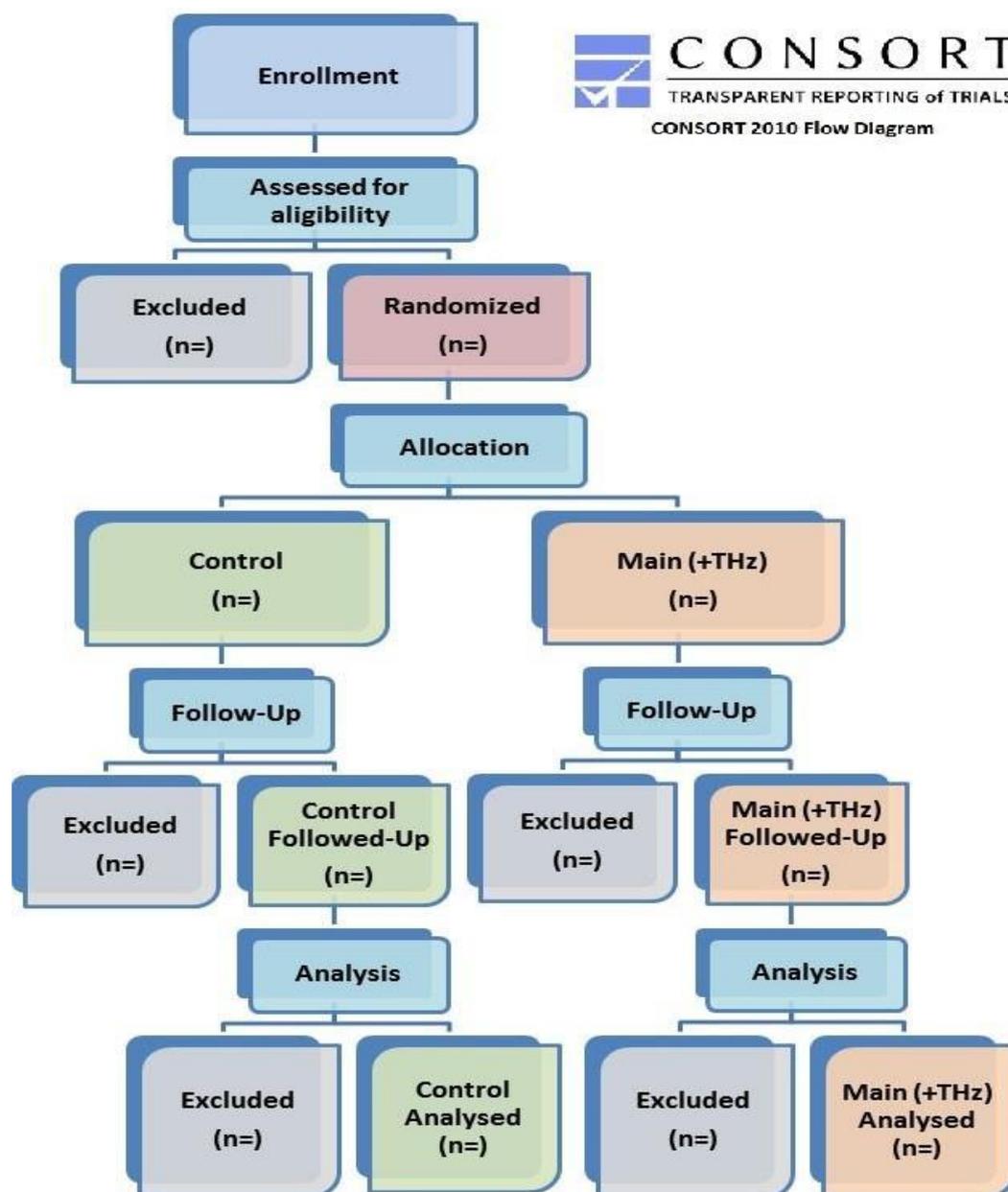


Рисунок И.1 – Примерный план клинического исследования в соответствии с требованиями CONSORT-2010. Обозначения: Enrollment – регистрация, assessed for eligibility – оценка приемлемости, excluded – исключенные, randomized – рандомизированный, allocation – распределение, control – контрольный, main – основной, follow-up – наблюдение, analysis – анализ.

Поэтапная преемственность ответственных лиц, исходных и конечных документов в процессе получения информации в ходе исследования отображена на Рисунке И.2

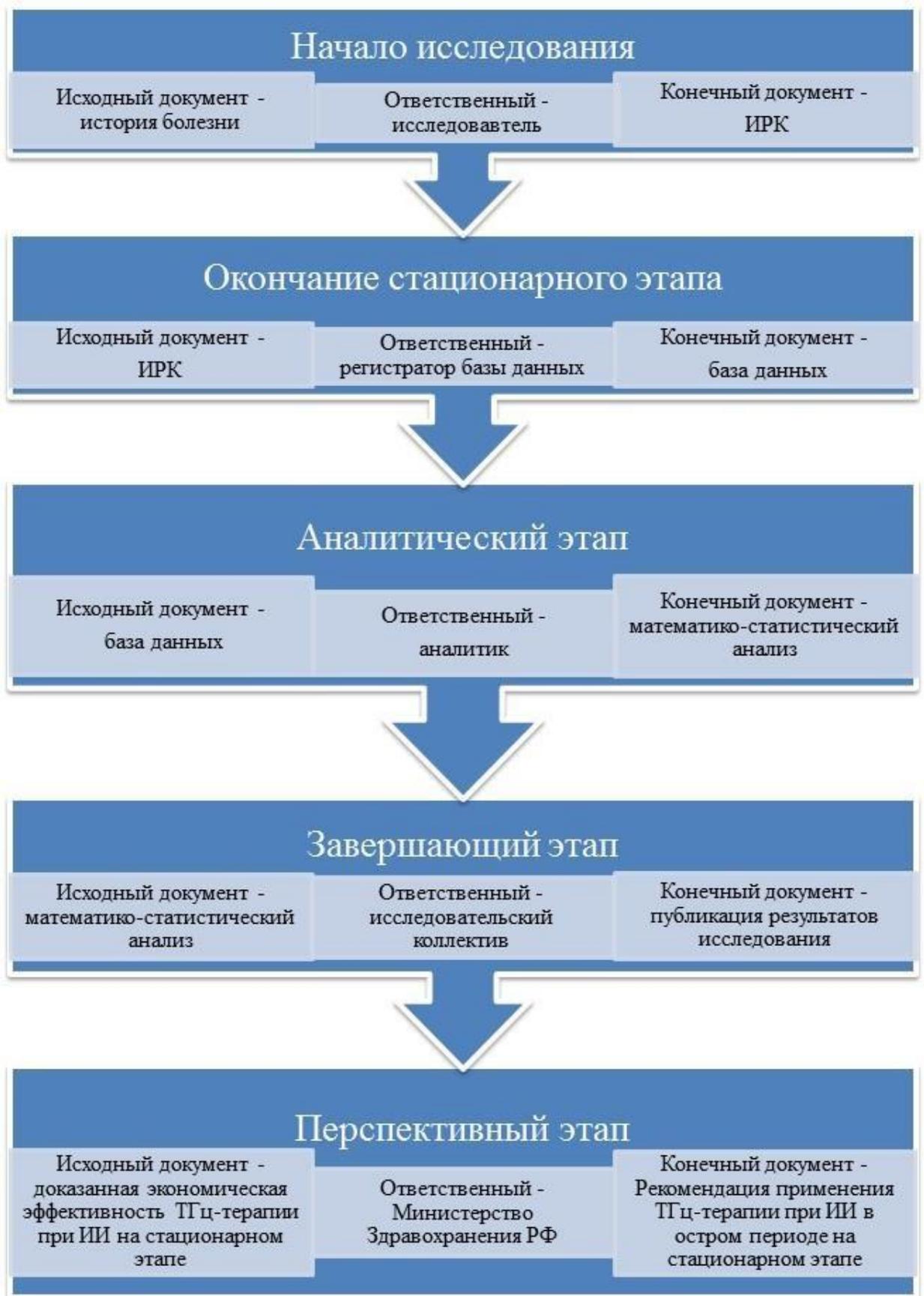


Рисунок И.2 – Последовательность этапов исследования и движение информации в ходе его проведения.