

На правах рукописи

ФЕДОРОВ Сергей Александрович

**ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
БИНАУРАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ И РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ
ИХ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ЧЕЛОВЕКА**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Нагорнев Сергей Николаевич

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Нейрофизиологическая природа бинаурального ритма.....	15
1.2. Синхронизация мозговых волн при бинауральном воздействии: нейробиологические доказательства.....	21
1.3. Психокорректирующая активность бинауральных воздействий.....	29
1.3.1. Влияние на когнитивные способности и память.....	30
1.3.2. Влияние на выраженность тревоги и депрессии.....	32
1.3.3. Влияние на уровень стресса.....	35
1.3.4. Влияние на сон и его структуру.....	37
1.4. Биологические эффекты бинаурального ритма.....	39
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	44
2.1. Дизайн исследования. Критерии соответствия.....	44
2.2. Методика применения бинаурального ритма.....	48
2.3. Методы исследования.....	48
2.3.1. Функциональные методы.....	49
2.3.2. Биохимические методы.....	49
2.3.3. Гормональные методы.....	51
2.3.4. Методы оценки психологического статуса.....	51
2.4. Алгоритм использования корреляционной адаптометрии.....	53
2.5. Методы статистической обработки данных.....	54
ГЛАВА 3. Результаты исследований и их обсуждение.....	55
3.1. Анализ влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности...	55
3.2. Возможности применения метода бинауральных воздействий у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством.....	63
3.3. Механизмы реализации биологического потенциала бинауральных воздействий при проведении коррекции синдрома хронической усталости...	74

3.4. Оценка эффективности курсового применения бинаурального ритма у пациентов с метаболическим синдромом.....	82
3.5. Информативность метода корреляционной адаптометрии (корреляционных плеяд) в оценке системных реакций организма на бинауральное воздействие.....	90
3.6. Разработка и верификация информационных моделей прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при некоторых патологических состояниях.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	117
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последнее время в силу различных причин существенно выросло число пациентов с психосоматическими заболеваниями, что в свою очередь требует разработки принципиально новых методов лечения, поскольку коморбидный характер патологических синдромов психической и соматической сферы априори предполагает значительную лекарственную нагрузку со всеми вытекающими из этого многочисленными проблемами [27, 41, 50, 73]. Не вызывает сомнений, что нарушения психики взаимосвязано с соматической патологией. Психосоматические расстройства проявляются обострениями соматической патологии, формированием общих симптомокомплексов, которые возникают при взаимодействии соматических и психических факторов, а также психических расстройств, отражающих реакцию на соматическое заболевание [36, 41, 66].

При этом необходимо подчеркнуть, что одним из главных системообразующих факторов формирования психосоматических расстройств является изменение состояния центральной нервной системы, и в первую очередь, головного мозга, обладающего огромными потенциями в регуляции различных функций организма человека, в связи с чем он представляет особый интерес в качестве одной из главных целей терапевтического воздействия [28, 36, 114, 124, 188]. Учитывая крайне сложную структуру нейрогуморальных паттернов головного мозга, их тесное функциональное взаимодействие, малую изученность и недостаточную эффективность фармакологических методов воздействия на психосоматические расстройства, необходим поиск альтернативных терапевтических технологий с минимальными побочными эффектами [123].

В исследованиях последних лет, выполненных в рамках данной проблемы, отмечается целесообразность внедрения патогенетически ориентированных методов лечения и медицинской реабилитации больных с психосоматической патологией на основе преимущественного использования немедикаментозных

лечебных факторов [74]. Природные и преформированные физические факторы, обладая выраженным саногенетическим потенциалом, позволяют снизить медикаментозную нагрузку при обострении заболевания, ускорить процессы выздоровления, максимально полно восстановить нарушенные функции и улучшить качество жизни пациента [56, 58].

Определенная перспектива в этом отношении связана с применением биоакустических воздействий, способных формировать эффект бинауральных биений, нейрофизиологический эквивалент которого проецируется в виде доминирующего ритма электрической активности головного мозга [8, 37, 67, 75, 86].

Степень разработанности темы

Бинауральные воздействия используются в клинической практике уже несколько десятилетий, однако сфера его применения была в основном ограничена коррекцией психической компоненты психосоматических расстройств. К настоящему времени накоплены многочисленные научные факты, подтверждающие положительное влияние бинауральной ритмической синхронизации на клинически значимые результаты, включая: ЧСС, АД, электродермальную реакцию и температуру пальцев [152], бдительность и настроение [133], восприимчивость к гипнозу [104], умственное и физическое расслабление [130], внимание и память [174], депрессию и регуляцию настроения [107], генерализованную тревожность [161], а также предоперационную тревожность и требования к интраоперационной анестезии [126]. Также установлено, что применение бинауральных воздействий усиливает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и консолидированность сна, позволяет снизить его латентность [87]. В работе Уразаевой Ф.Х. [77] доказано, что бинауральная стимуляция головного мозга эффективна для психокоррекции эмоционально-аффективных нарушений, при этом происходят позитивные изменения клинического статуса пациентов, улучшается их психическое самочувствие. Весьма интересные данные были

получены Амамчяном А.Э. с соавт. [3], которые показали перспективность применения бинауральных воздействий на когнитивные функции головного мозга студентов высших учебных заведений.

В то же время значительно меньше известно о влиянии бинауральных воздействий на различные соматические функции, хотя роль центральных механизмов их регуляции не вызывает никаких сомнений. Можно предположить, что этот физический фактор реализует свой биологический потенциал за счет интерференции звуковых колебаний разной частоты, в результате чего создается новая звуковая компонента, приводящая к их активации с последующим изменением функционального состояния периферических органов и систем [193]. Кроме того, о перспективности применения бинауральных воздействий при психосоматической патологии свидетельствуют исследования отечественных ученых [68].

В связи с этим определенным теоретический и практический интерес представляет изучение возможности реализации биологических потенциалов бинаурального воздействия при широко распространенных заболеваниях, у которых психосоматические компоненты представлены в различных пропорциях. Это синдром хронической усталости и метаболический синдром, распространение которых приобрело пандемийный характер [2, 53, 85], а также посттравматические стрессовые расстройства, частота которых существенно выросла после начала специальной военной операции [15]. Применительно к коррекции указанных патологических состояний бинауральные воздействия не применялись.

Цель исследования

Изучение механизмов реализации биологического потенциала бинауральных воздействий при различных соматических заболеваниях и разработка информационной модели персонифицированного применения этого немедикаментозного фактора при проведении комплексной медицинской реабилитации.

Задачи исследования

1. Провести анализ влияния бинауральных воздействий на различные функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности, включая параметры variability сердечного ритма, биохимические и гормональные показатели, психометрические тесты.

2. Оценить роль бинауральных воздействий в формировании саногенетических реакций у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, метаболическим синдромом и синдромом хронической усталости.

3. Изучить информативность использования алгоритма корреляционной адаптометрии для оценки функциональных резервов и эффективности курсового применения бинауральных воздействий при различных патологических состояниях.

4. Разработать информационные модели прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при различных патологических состояниях и оценить их прогностическую точность и достоверность с помощью ROC-анализа.

Научная новизна

Выполнен системный анализ эффектов курсового применения бинаурального ритма с использованием параметров variability сердечного ритма, биохимических и гормональных показателей, данных психометрических тестов. Установлено, что бинауральные воздействия повышают активность стресс-лимитирующих механизмов, определяющих функциональные резервы и адаптивные возможности организма человека. В основе биологического потенциала бинаурального ритма лежит способность этого фактора снижать выраженность болевого синдрома, чувства тревоги и страха, вызывая развитие седативного эффекта.

Установлено, что полимодальный характер бинауральных воздействий оказывает положительное влияние на обменные процессы в организме, включая снижение концентрации гормонов стресс-инициирующего механизма и уровня

основных паттернов оксидативного стресса, улучшение инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов.

Использование алгоритма корреляционной адаптометрии с анализом корреляционных плеяд доказало, что применение бинаурального ритма сопряжено с преимущественным неспецифическим системотропным действием, направленным на купирование звеньев патогенеза посттравматического стрессового расстройства, синдрома хронической усталости и метаболического синдрома, что сопровождается усилением регуляторных возможностей организма человека по поддержанию жизнедеятельности и адаптивных свойств его саморегулируемых систем.

Разработаны информационные модели прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при различных патологических состояниях и определены кластеры биомаркеров-предикторов, позволяющие использовать бинауральные ритмы на основе принципа персонализации, что определяет достижение максимального корригирующего результата. Выполненный анализ дискриминационной способности уравнений множественной регрессии с помощью ROC-кривых позволил подтвердить высокую достоверность, информативность и адекватность выбранных биомаркеров-предикторов и метода их идентификации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что полученные в ходе его выполнения результаты способствуют более глубокому пониманию реализации саногенетических механизмов в условиях бинауральных воздействий, расширяя представления о психофизиологическом взаимодействии различных функциональных систем, определяющих уровень резервных возможностей и выбор оптимальной стратегии адаптации. Установлено, что курсовое применение бинаурального ритма способствует реализации толерантной стратегии адаптации, в основе которой лежит активация стресс-лимитирующих механизмов, что проявляется повышением тонууса парасимпатических регуляторных влияний,

ростом антиоксидантного потенциала организма и снижением стресс-реализующих потенций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Практическая значимость исследования состоит в том, что дополнение стандартных схем терапии посттравматического стрессового расстройства, синдрома хронической усталости и метаболического синдрома курсовым использованием бинауральных ритмов способствует достижению более выраженных клинических результатов, проявляющихся снижением параметров теста CAPS (для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством), регрессом реактивной и личностной тревожности, выраженности депрессии при увеличении всех показателей теста САН (для пациентов с синдромом хронической усталости), снижением инсулиновой резистентности (для пациентов с метаболическим синдромом).

Выявлены следующие кластеры предикторов, определяющих эффективность применения бинауральных воздействий, для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством - исходные значения индекса напряжения, уровня β -эндорфина и содержания малонового диальдегида; для пациентов с синдромом хронической усталости - исходные значения теста САН, содержания в крови кортизола, серотонина и малонового диальдегида; для пациентов с метаболическим синдромом - исходные значения коэффициента вагосимпатического взаимодействия, коэффициента атерогенности, активности каталазы.

Результаты выполненного исследования вошли в:

– Методическое руководство «Применение аудиовизуального комплекса «ПРАК» в реабилитации пациентов с психосоматическими нарушениями (под общ. ред. акад. РАН А.Н. Разумова)», рекомендованное к печати Комиссией Научного совета отделения медицинских наук РАН по восстановительной медицине 24 октября 2024 г., протокол № 7.

– Учебно-методическое пособие «Применение аппаратурно-программного комплекса для восстановления психосоматического состояния человека с помощью запрограммированных резонансно-акустических колебаний сигналов

ЭЭГ», утвержденное и рекомендованное к печати Ученым советом Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол от 25.05.2023 № 3).

Разработаны и зарегистрированы в реестре Федеральной службы по интеллектуальной собственности:

– программа для ЭВМ «Генератор сигналов «ПРАК»» (Свидетельство о регистрации № RU 2023665777 от 20.07.2023);

– программа для ЭВМ «Информационно-аналитическая система оценки и прогноза эффективности применения программ резонансно-акустических колебаний («ПРАК») в медицинской реабилитации больных психосоматической патологией» (Свидетельство о регистрации № RU 2023669905 от 21.09.2023).

Методология и методы исследования

Выполнено рандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное исследование с участием 189 пациентов и 63 здоровых добровольцев (всего 252 человека) в период с 2022 по 2025гг. В соответствии с требованием ГОСТ Р ИСО 14155-2014 все лица, которые принимали участие в данном исследовании, дали добровольное письменное информированное согласие. Исследование состояло из 4-х этапов. Первый этап исследования был посвящен оценке влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности. Для этого когорта здоровых добровольцев (n=63) методом простой фиксированной рандомизации была разделена на две группы: группу без бинаурального воздействия (n=31) и группу с бинауральным воздействием (n=32). На 2-ом этапе исследования, принимая во внимание критерии соответствия, была сформирована когорта пациентов (n=189) с различными патологическими состояниями, которая методом стратифицированной рандомизации была разделена на 3 категории (страты): пациенты с посттравматическим стрессовым расстройством (n=65), с синдромом хронической усталости (n=64) и метаболическим синдромом (n=60). В

рамках трех выделенных страт с помощью простой фиксированной рандомизации пациенты были разделены на две группы: контрольную и основную. Была выполнена сравнительная оценка эффективности коррекции основных проявлений выделенных патологических состояний с анализом механизмов реализации биологического потенциала бинауральных воздействий. В рамках 3-его этапа проведен анализ информативности метода корреляционной адаптометрии в оценке функциональных резервов и адаптивных возможностей организма на бинауральное воздействие. Заключительный 4-й этап был посвящен анализу предикторов эффективности применения бинауральных воздействий при различных патологических состояниях с помощью моделей множественной регрессии.

Проведение данного исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФБГУ ДПО «ЦГМА» (протокол от 29.08.2023 № 4/2023).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программного пакета Statistica (v.12.6).

Положения, выносимые на защиту

1. Курсовое применение бинауральных воздействий способствует повышению стресс-устойчивости организма здорового человека за счет преимущественной активации на 18-23 % стресс-лимитирующих механизмов, включающие центральное представительство и периферическое звено; наблюдаемая при воздействии бинаурального ритма совокупность изменений различных физиологических и регуляторных систем направлена на повышение функциональных резервов и адаптивных возможностей организма человека, проявляющееся улучшением его психологического статуса в 1,3 раза.

2. Использование бинаурального ритма сопровождается регрессом основных патогенетических проявлений посттравматического стрессового расстройства на 29,0 %, синдрома хронической усталости на 15,6 % и метаболического синдрома на 23,2 % при увеличении функциональных резервов организма, что подтверждается уменьшением веса корреляционного графа при

проведении корреляционной адиптометрии в 1,7-1,9 раза, отражающего усиление регуляторных возможностей организма человека по поддержанию жизнедеятельности и адаптивных свойств его саморегулируемых систем.

3. Результаты проведенного ROC-анализа подтвердили высокий уровень информативности, адекватности и достоверности для выделенных предикторов эффективности использования бинауральных ритмов (площадь под ROC кривой варьировала от 0,71 до 0,92), что позволяют с персонифицированных позиций использовать данный фактор при различных патологических состояниях.

Степень достоверности и апробация результатов

Основными факторами, определяющими высокую степень достоверности полученных результатов, выступают:

– исследовательский дизайн (в виде рандомизированного, контролируемого, сравнительного, проспективного исследования), согласно которому случайное распределение по группам помогает уравновесить неизвестные конфаундеры;

– четкие протоколы для сбора первичных данных и проведения бинауральных воздействий, использование зарегистрированных медицинских изделий, валидированных и надежных опросников, шкал;

– адекватный размер выборки, включая ее достаточный объем (189 пациентов и 63 здоровых добровольцев) для обнаружения статистически значимых эффектов; корректный выбор статистических методов, подходящих для типа данных и дизайна исследования; правильная интерпретация статистической значимости.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на X Международной научно-практической конференции «Современная наука: эксперимент и научная дискуссия» (г. Анапа, 2022); XI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и практики и перспективы их решений» (г. Анапа, 2023); VII Международной научно-практической конференции «Инновационные исследования как основа

развития научной мысли» (г. Анапа, 2023); LXXIV Международной научно-практической конференции «WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS» (г. Пенза, 2023); научно-практической конференции «Современные превентивные и реабилитационные технологии в науке и практике» (г. Москва, 2024); III Научно-практического Симпозиума «Современные реабилитационные технологии в науке и практике» (г. Москва, 2024); VI Научно-практического Симпозиума «Современные реабилитационные технологии в науке и практике» (г. Москва, 2025).

Апробация диссертации проведена на заседании научной конференции группы профессорско-преподавательского состава ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 8/25 от 02 сентября 2025 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в самостоятельной постановке научной проблемы, обосновании актуальности выбранной темы, определении объекта и предмета исследования, разработке теоретико-методологической основы исследования, общего плана и этапов исследования. Соискателем самостоятельно подготовлен аналитический обзор по выбранной проблеме. Автор принимал непосредственное участие в получении первичных данных и их дальнейшей статистической обработке, включая проведение корреляционной адаптометрии, построение информационных моделей множественной регрессии и выделение предикторов эффективности применения бинаурального ритма. Соискателем самостоятельно и в соавторстве подготовлено 18 публикаций, включая 6 статей в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России с учетом их категорирования.

Доля личного участия автора в проведение исследования и подготовку публикаций является определяющей и составляет 90%.

Внедрение результатов исследования

Полученные в диссертационном исследовании результаты послужили основанием для разработки программ для ЭВМ «Генератор сигналов «ПРАК»» (Свидетельство о регистрации № RU 2023665777 от 20.07.2023); «Информационно-аналитическая система оценки и прогноза эффективности применения программ резонансно-акустических колебаний («ПРАК») в медицинской реабилитации больных психосоматической патологией» (Свидетельство о регистрации № RU 2023669905 от 21.09.2023).

Результаты выполненного исследования вошли в Методическое руководство «Применение аудиовизуального комплекса «ПРАК» в реабилитации пациентов с психосоматическими нарушениями (под общ. ред. акад. РАН А.Н. Разумова)», Учебно-методическое пособие «Применение аппаратурно-программного комплекса для восстановления психосоматического состояния человека с помощью запрограммированных резонансно-акустических колебаний сигналов ЭЭГ».

Результаты диссертационного исследования используются в рамках образовательных программ на кафедре физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФБГУ ДПО «ЦГМА».

Публикации

По материалам выполненного диссертационного исследования подготовлено и опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 - в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России с учетом их категорирования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 151 странице, состоит из введения 3-х глав (обзора литературы, общей характеристики объема и методов исследования, результатов исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 219 источников (из них 90 отечественных и 129 зарубежных), иллюстрирована 7 рисунками и 16 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нейрофизиологическая природа бинаурального ритма

Бинауральный ритм (binaural beats) представляет собой слуховую иллюзию, возникающую в мозге, когда два тона с немного различающимися частотами одновременно подаются в каждое ухо через стереонаушники. Головной мозг воспринимает разницу между этими двумя частотами как третий, пульсирующий тон, который и называется бинауральным ритмом [13].

Впервые бинауральный ритм был описан прусским исследователем Н.В. Dove в 1839 г. [116]. Будучи физиком и метеорологом, Н.В. Dove написал более 300 статей по климатологии, что подтолкнуло мировую науку в сторону изучения глобального климата. При этом открытие бинауральных биений стало самым известным достижением для ученого. Н.В. Dove обнаружил, что иллюзорные «биения» воспринимаются, когда чистые тона слегка различающейся частоты подаются по отдельности и одновременно на каждое ухо. Т.е., когда мозг слышит два тона разной частоты в каждом ухе одновременно, это заставляет мозг воспринимать новый тон (биения). Этот тон (ритм) представляет собой математическую разницу между двумя частотами, посылаемыми в левое и правое ухо. Однако, учитывая, что это перцептивная реакция на стимулы, которые создаются искусственно и не встречаются в естественных условиях, бинауральные ритмы длительное время считались просто любопытством, хотя и были более подробно описаны рядом ученых - признанных авторитетов в области акустики - S.P. Thompson (1877), L. Rayleigh (1907), G.W. Stewart (1917) [13].

Дальнейшее развитие теория бинаурального ритма получила в работах американского биофизика Oster G. [178]. Ученому удалось привлечь внимание исследователей к бинауральным биениям, придав теме исследовательскую ценность и доказав ее потенциальную практическую значимость в диагностике нарушений слуха и других состояний, связанных с заболеваниями ЦНС [178].

Oster G. представил убедительные данные о том, что снижение способности слышать бинауральные ритмы является ранним предиктором болезни Паркинсона. Он также обнаружил, что различия в способности воспринимать бинауральные ритмы тонко коррелируют с гормональным циклом человека, а пациенты с определенными неврологическими заболеваниями по-разному воспринимают бинауральные ритмы и реагируют на них. Но центральным моментом его исследований является то, как бинауральные ритмы могут помочь с концентрацией внимания, памятью, болью и т.д. Oster G. установил, что бинауральные биения задействуют иные нейронные пути, чем обычный слух, и они могут вызывать нейронные реакции, даже когда обе частоты (для левого и правого уха) ниже порога человеческого слуха. Oster G. предлагал также использовать бинауральные ритмы для улучшения когнитивных способностей. Вероятно, именно из-за этой последней тенденции основные научные исследования бинауральных ритмов в значительной степени игнорировались в течение десятилетий после публикации Oster G. [178]. Только в последние два десятилетия систематические исследования бинауральных ритмов снова набрали обороты. Это произошло в основном благодаря серии исследований в 2000-х годах, в которых стационарные слуховые потенциалы (ASSR) изучались с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ) или магнитоэнцефалографии (МЭГ), что предоставило первые надежные нейробиологические доказательства специфических реакций в активности человеческого мозга после стимуляции бинауральными ритмами [121, 149].

Необходимо отметить, что словосочетания «бинауральные биения в звуке» или «звук с бинауральными биениями» не совсем корректны, поскольку, во-первых, речь идет не об одном, а о 2-х звуках, во-вторых, нельзя сказать, что данное явление объективно заложено в этих звуках: человек ощущает бинауральный ритм не органами чувств (ушами), а «внутри головы». Кроме того, степень восприимчивости к бинауральному ритму зависит от уровня внимания слушателя [198], а пациенты, страдающие болезнью Паркинсона, вообще не способны их ощутить [178].

Бинауральные ритмы, как упоминалось в начале, являются *иллюзорным* явлением, что означает, что их перцептивная основа не является интерференцией двух звуковых волн, а результатом их объединенной нейронной активности, вызванной в слуховом пути [186]. Верхний оливарный комплекс (ВОК), первый локус слухового пути, получающий входные данные от обеих ушей, и важная структура для интеграции звука [214], был идентифицирован как основная нейроанатомическая структура, участвующая в восприятии бинауральных ритмов [121]. ВОК функционально участвует в локализации звука в пространстве. Помимо обработки различий в громкости, локализация звука основана на идентификации фазовых различий между сигналами, воспринимаемыми обоими ушами [189]. Фазовые различия обычно возникают, когда входящий звуковой сигнал не полностью центрирован, а более латерализован в сторону одного уха. Способность ВОК обрабатывать фазовые различия имеет большое значение для восприятия бинауральных ритмов. Для бинауральной стимуляции ритма тоны обычно подаются через наушники, чтобы гарантировать, что воздействие каждой из двух частот ограничивается только одним ухом [142]. Этот метод исключает интеграцию внешних звуков и, таким образом, позволяет интерпретировать воспринимаемые различия частот как различия фаз [173]. В обобщенном виде схема возникновения бинаурального ритма приведена на Рисунке 1.

Второй тип слуховой стимуляции, связанный с бинауральными ритмами, - это монауральные ритмы [100]. Биения называются монауральными, когда они вызываются двумя тонами разных частот, подаваемыми только на одно ухо. Таким образом, в случае монауральных ритмов фактическая интерференция звуковых волн отвечает за восприятие ритма, что делает его явлением на уровне улитки [191]. Из-за этого восприятие монауральных ритмов зависит от схожей интенсивности тонов, тогда как бинауральные ритмы могут восприниматься независимо от различий в степени громкости, поскольку их восприятие основано исключительно на разнице фаз [208]. Таким образом, низкая амплитуда бинауральных ритмов является их отличительным качеством. Монауральные

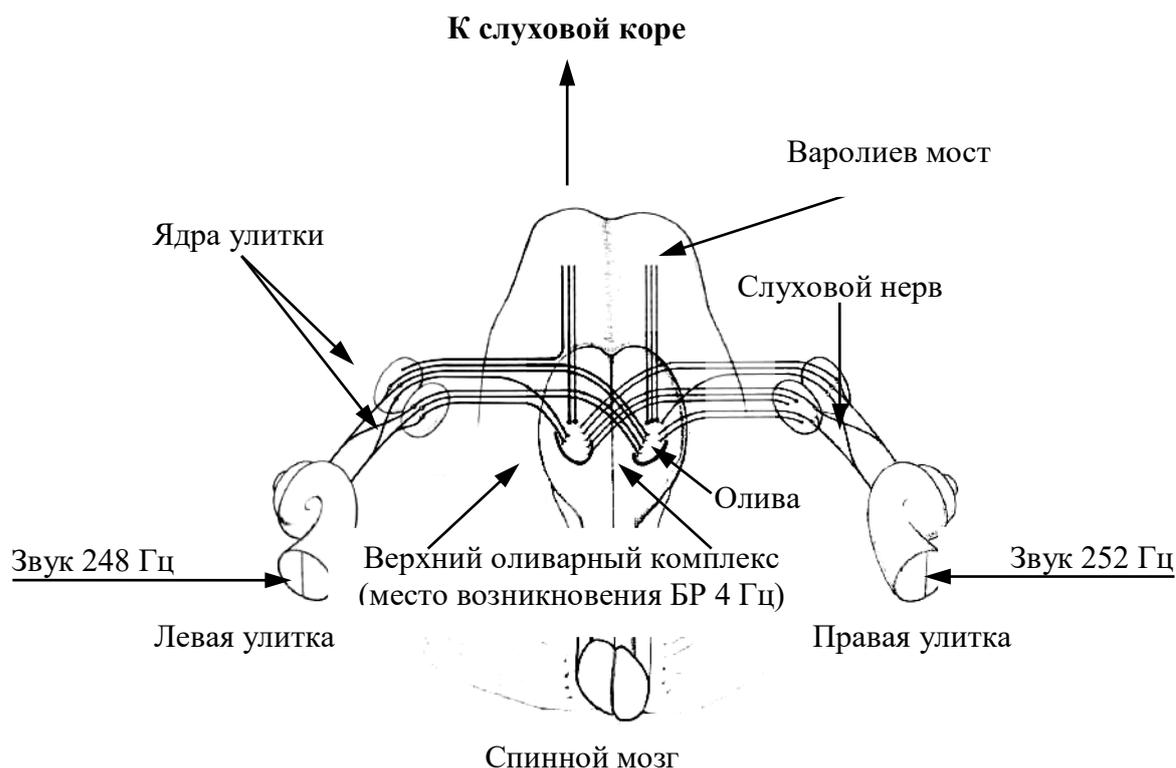


Рисунок 1 – Схема возникновения бинаурального ритма [178]

биения, полученные наложением двух звуков одинаковой интенсивности, будут иметь амплитуду от нуля до удвоенной амплитуды одиночной волны. Бинауральные же биения ощущаются только как слабая модуляция по громкости одиночной волны. Оценка глубины этой модуляции даёт результат около 3 дБ, или примерно десятую долю от громкости шёпота. Для несущих частот в районе 440 Гц испытуемому на распознавание бинауральных биений требуется 2-3 секунды [178].

Нейрофизиология обработки моноaurальных и бинауральных биений отличается. По мнению Draganova R. et al. [121], моноaurальные биения можно охарактеризовать как «периферические», поскольку они образуются на уровне кохлеарных ядер. Дальше эта информация передаётся в ствол мозга и слуховую кору. Бинауральные же биения характеризуются как «центральные», поскольку они рождаются в стволе мозга, наиболее вероятно – в верхнеоливарных ядрах, первых ядрах восходящей ретикулярной системы, в которых сходятся

билатеральные слуховые пути [205, 2144]. Нейроны верхнеоливарных ядер, чувствительные к сдвигу фазы между сигналами от правого и левого уха, генерируют потенциалы действия с частотой, соответствующей этой разнице фаз, что и даёт эффект «бинауральных биений». То есть, они связаны с главным нейрофизиологическим механизмом пространственной локализации источника звука [173]. Предполагается участие медиальной верхней оливы и нижнего двухолмия в генерации бинаурального ритма [121].

Самая очевидная разница между бинауральными и моноуральными биениями состоит в том, что бинауральные биения слышимы только в случае низких «несущих» (определение см. выше), частот. Лучше всего они воспринимаются в случае несущей частоты в районе 440 Гц; с её повышением различимость биений падает. Оптимальным для восприятия считается диапазон от 200 до 900 Гц. По данным последних исследований, отчетливо различаются человеком бинауральные ритмы с несущей частотой вплоть до 1400 Гц, при этом уровень различимости спадает линейно с ростом несущей от 700 до 1400 Гц [181]. Что касается частоты самих бинауральных биений, то обычно они ощущаются в диапазоне от 2 до 35 Гц [143]. При меньшей разнице частот между каналами ощущается просто изменение пространственной локализации звука (стереопанорамы), при большей – каждое ухо слышит свой отдельный тон. Тем не менее, даже если бинауральный ритм невозможно различить, например, на частоте 40 Гц, он может формировать выраженный событийно связанный потенциал (ССП) [121, 192]. Основные отличительные признаки бинауральных и моноуральных ритмов представлены в Таблице 1.

В механизме ощущения бинаурального ритма существенную роль играет кора головного мозга. В исследовании Schwarz D.W. et Taylor P. показано, что ССП у испытуемых-музыкантов на стимул бинаурального ритма в 40 Гц изменялся при сознательном переключении внимания [198]. В магнитоэнцефалографических исследованиях были выявлены устойчивые отклики на бинауральный ритм различных задних, передних и височных отделов коры головного мозга, в том числе, слуховой коры [149, 191]. Кроме того, Karino

S. et al. сообщили о преимущественной активации как правой, так и левой височных долей – местонахождении слуховой коры, – в ответ на бинауральные биения тета-диапазона – 4 Гц и 6,6 Гц [149]. Позже Pratt H. et al. определили нахождение источника колебаний в ответ на бинауральные дельта- (3 Гц) и тета- (6 Гц) биения в левой височной доле мозга [185].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика бинауральных и моноуральных биений [109]

Моноуральные биения	Бинауральные биения
Физически объективны	Субъективны
Обе частоты стимула могут быть предъявлены как отдельно в каждое ухо, так и в оба уха одновременно	Частоты, составляющие стимул, могут быть предъявлены только раздельно, в правое и левое ухо
Периферические	Центральные
Амплитуда модуляции может составлять до 100% уровня сигнала	Ощущаемая амплитуда модуляции мала (около 3 Дб) и практически не зависит от уровня сигнала
Обработка (демодуляция) сигнала происходит в улитках	Обработка происходит в медиальной верхней оливе
Ощущаются в широком диапазоне, как частот биений, так и несущих частот	Ощущаются в диапазоне частот биений от 2 до 35 Гц, а несущих – менее 1400 Гц

В целом, можно заключить, что согласно современным исследованиям, бинауральные биения появляются благодаря сложению нервных сигналов от правого и левого уха в верхнеоливарных ядрах и нижних холмах, в результате чего происходит нейроэлектрический разряд, поднимающийся вдоль ствола мозга в слуховую кору.

1.2. Синхронизация мозговых волн при бинауральном воздействии: нейробиологические доказательства

Электрическая активность человеческого мозга классифицируется по 5 типам мозговых волн, которые характеризуются диапазоном частот: дельта- (0,5–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–12 Гц), бета- (12–30 Гц) и гамма- (более 30 Гц). Как правило, каждый ритм ЭЭГ связан с определенным когнитивным состоянием (Таблица 2). Так, в частности, хорошо выраженный альфа-ритм является показателем покоя и расслабления. По мнению Шумова Д.Е., угнетение альфа-ритма можно считать реакцией функциональной активации по сравнению с состоянием синхронизации альфа-ритма [87]. Угнетение альфа-ритма развивается при усилении внимания, а более резкие сдвиги в сторону активации сопровождаются усилением высокочастотных составляющих ЭЭГ – бета- и гамма-ритма. Гамма-ритм ЭЭГ связывают также с когнитивными процессами, распознаванием стимула, семантическими операциями и другими психическими процессами [23]. Снижение уровня активации сопровождается ослаблением высокочастотных составляющих спектра ЭЭГ и ростом амплитуды более медленных волн – тета и дельта. С развитием дремотного состояния, а затем и сна, индивидуальные различия ЭЭГ, присущие состоянию бодрствования, сглаживаются. [158]. Подобное явление наблюдается и при длительной операторской деятельности, порождающей утомление. Усиление медленноволновой активности большинство исследователей рассматривают как один из наиболее характерных признаков снижения функционального состояния мозга [120].

Соотношения изменений в альфа- и тета-диапазонах ЭЭГ при развитии сонного торможения, являются наиболее информативными для предсказания снижения эффективности деятельности и появления ошибок [26]. Усиление мощности дельта- и тета-колебаний регистрируются и при когнитивной деятельности. Этот эффект многие исследователи связывают с увеличением «внутренней концентрации», отключением внимания от внешней среды,

Таблица 2 – Характеристика параметров различных ритмов электроэнцефалограммы

Наименование ритма	Частота	Амплитуда	Условия регистрации ритма
Альфа-ритм	8–12 Гц	20–80 мкВ	В состоянии умственного и физического покоя с закрытыми глазами
Бета-ритм	12–30 Гц	10–30 мкВ	Эмоциональное возбуждение, умственная и физическая деятельность; при нанесении раздражений
Тета-ритм	4–8 Гц	100–150 мкВ	Сон, наркоз, состояние умеренной гипоксии; при некоторых заболеваниях
Дельта-ритм	0,5–4 Гц	250–300 мкВ	Глубокий сон, наркоз, выраженная гипоксия, поражения коры больших полушарий
Гамма-ритм	>30 Гц	<10мкВ	При решении задач, требующих максимального сосредоточенного внимания

обусловленным активацией кортикальных проекций на таламус, вследствие чего связь коры с окружающей средой тормозится, и ее функциональное состояние снижается [131]. Таким образом, высокое содержание медленных волн в фоновой ЭЭГ свидетельствует о снижении уровня активации коры. С понижением уровня бодрствования происходит реорганизация корково-подкорковых интегративных взаимодействий с последующим изменением дистантных взаимодействий различных зон коры [84].

Различные исследования показали, что эти мозговые волны могут стимулироваться и даже синхронизироваться с воздействующими факторами, обладающими различными модальностями, прежде всего, визуальными и слуховыми [142]. В отношении слуховой модальности к настоящему времени накоплено большое количество данных, доказывающих факт изменения электрической активности мозга в ответ на воздействие слуховых стимулов, в частности, бинауральных ритмов [157, 215].

Недавние исследования продемонстрировали возможность электрофизиологической регистрации бинаурального ритма [121, 149, 186, 198]. Несмотря на отсутствие методической однородности, эти исследования позволили выявить тот факт, что частота бинаурального ритма присутствовала в виде спектрально обособленного стационарного потенциала, то есть амплитуда отклика на частоте биений была значительно больше, чем у окружающих компонентов ЭЭГ, составляющих уровень шума. Schwarz D.W. et Taylor P. фиксировали на ЭЭГ частоту бинаурального ритма, равную 40 Гц, с помощью пары низкочастотных первичных звуковых сигналов (380 и 420 Гц) и пары высокочастотных первичных звуковых сигналов (3180 и 3220 Гц) [198]. Для высокочастотных звуковых раздражителей авторы не зафиксировали значительных бинауральных биений, что подтверждает вывод Licklider J.C.R. et al. о существовании верхнего предела восприятия бинаурального ритма в районе 1000 Гц [165]. Pratt H. et al. также изучали частотные эффекты, используя первичные тона в диапазоне 250 и 1000 Гц и частотные интервалы первичных пар, дающие бинауральные биения в 3 и 6 Гц [186]. Анализ формы волны записанной ЭЭГ показал, что амплитуда реакции была выше для более низкой частоты бинауральных биений и для более низкой частотной области. В других исследованиях, выполненных с помощью МЭГ, также было показано, что бинауральный компонент биений присутствовал в записи реакции, однако амплитуда была низкой, а фаза реакции непостоянной [121, 149].

Запись магнитных полей малой амплитуды, возникающая при воздействии низкочастотных бинауральных ритмов (4,00–6,66 Гц), показывает, что

бинауральные ритмы могут синхронизировать активность коры головного мозга [149, 186]. Полученные результаты указывают на то, что разница во времени между бинауральными ритмами, возникающая в начале нарастания амплитуды (20–25 мс), играет ключевую роль в прогнозировании воспринимаемой латерализации бинауральных ритмов [139]. Сравнение эффектов бинаурального ритма на четырёх уровнях функциональной связи подкорковых, корковых и поверхностных структур мозга показывает, что бинауральные ритмы слабо синхронизируют кору головного мозга и генерируют паттерны кросс-частотной связи [177]. В некоторых других исследованиях продемонстрировано снижение амплитуды бинаурального ритма с возрастом [209, 210].

В исследованиях, посвященных влиянию бинауральных ритмов на синхронизацию полушарий мозга, показано, что частоты бинауральных биений (10 Гц, альфа-ритм; 4 Гц, тета-ритм) увеличивают межполушарную когерентность альфа-частот и интерпретируются как бинауральная интеграция, а не синхронизация [204].

Тем не менее, реакция на биения не всегда одинакова, и разные области мозга по-разному реагируют на различные частоты биений. Так, например, в исследовании, выполненном Karino S. et al. установлено, что применение четырёх различных биений с частотой 4,00 и 6,66 Гц (240–480 Гц; 10 минут) вызывает активацию передней поясной извилины, а также височной и теменной областей, но симметрия проявляется не всегда [149]. Исследование с помощью МЭГ показало, что после 1 секунды воздействия 40-герцового бинаурального ритма возникает реакция в правой височной доле [121]. В другом исследовании сообщается, что воздействие 7- и 15-герцовых бинауральных биений (в течение 15 минут) увеличивает мощность дельта-волн в левой височной доле для 7-герцового бинаурального ритма и мощность гамма-волн для 15-герцового бинаурального ритма [160]. В исследовании с применением МЭГ Chakalov I. et al. использовали 26-герцовые бинауральные ритмы (несущая частота 250 Гц; 500 мс) и зафиксировали ответную реакцию в виде ASSR в правой теменной и левой средней лобной областях [109]. Кроме того, доминирование левого полушария

наблюдалось при 3-герцовом ритме через 15 минут и при 15-герцовом ритме через 5 минут. Доминирование правого полушария наблюдается при 10-герцовом ритме через 25 минут. Все области мозга активизируются после 6-герцового ритма в течение 10 минут. Различия также наблюдаются в лобной доле, и реакции усиливаются при частоте 40 Гц, но при частоте 8 Гц и 25 Гц реакции не проявляются [146]. В своем исследовании Jirakittayakorn N. et Wongsawat Y., изучая реакцию на тета-активность (6-герцовые биения, несущая частота 250 Гц, 30 минут), установили, что тета-волны наблюдались во всех областях коры головного мозга после 10 минут воздействия биений [145]. Авторы также сообщили об эффекте медитации, измеренном с помощью шкалы настроения Брунеля.

Новые эмпирические данные об электрокортикальных реакциях на бинауральные ритмы привели к росту интереса к нейрофизиологическим коррелятам. В последнее время исследования в основном сосредоточены на психологических эффектах стимуляции бинаурального ритма [97]. В рамках этого направления изучается влияния бинауральных ритмов на когнитивные способности, ощущение тревоги, восприятие боли и эмоциональное состояние [108, 130]. Теоретической основой психологических исследований эффектов стимуляции бинаурального ритма является гипотеза синхронизации мозговых волн (СМВ), поддержанная большинством исследований, в которых измерялась электроэнцефалографическая активность в ответ на бинауральные ритмы [149, 177]. Установлено, что эффект возникает посредством синхронизации частоты нейронных колебаний с частотой слухового ритма, тем самым изменяя относительную мощность различных диапазонов частот ЭЭГ [142, 148, 149, 198]. Следовательно, поскольку различные энцефалографические диапазоны соответствуют различным когнитивным функциям, предполагается, что бинауральные ритмы могут вызывать различные эффекты в зависимости от частоты биений, которая будет определять электрокортикальную активность по механизму СМВ.

Что касается бинаурального ритма, гипотеза синхронизации мозговых волн была подтверждена, прежде всего, эмпирическими исследованиями, демонстрирующими слуховые устойчивые реакции с фиксацией во времени [121, 149, 198].

Интерес к СМВ обусловлен, прежде всего, тем, что определенные частотные ритмы ЭЭГ человека связаны с его различными физиологическими и психологическими состояниями, а бинауральные воздействия могут выступать технологией индуцирования этих электрокортикальных реакций и состояний [143].

Выполненные в последние годы нейробиологические исследования предоставили определенные доказательства в пользу гипотезы СМВ. В частности, Schwarz D.W. et Taylor P. обнаружили ASSR с десятью минутами бинауральной стимуляции 40 Гц (гамма-частота) по сравнению с условиями без стимуляции [198]. В исследовании Draganova R. et al. установлен факт генерации слухового устойчивого ответа с частотой 40 Гц (ASSR) при дихотической стимуляции чистыми тонами с частотой 500 и 540 Гц. Когда оба тона подавались одновременно в правое и левое ухо, они взаимодействовали на кохлеарном уровне и приводили к восприятию ритма частотой 40 Гц. Ответы ASSR были обнаружены с помощью магнитоэнцефалографических записей с обоих полушарий головного мозга [121]. Karino S. et al., изучая электрокортикальные эффекты бинауральных ритмов, записали магнитные поля, вызванные медленными бинауральными биениями с частотой 4,00 или 6,66 Гц [149]. Авторы установили, что фиксируемые магнитные потенциалы при небольшой амплитуде носили достаточно выраженный характер, позволяющий отличить их от шума, сопровождающего записи. Спектральный анализ магнитных полей, зарегистрированных по отдельным каналам, показал, что реакции, вызванные бинауральными ритмами, содержали специфическую спектральную составляющую частоты бинаурального воздействия. Авторы заключили, что представляют собой слуховую стационарную реакцию на бинауральный ритм. К аналогичным результатам пришли в своем исследовании Seifi Ala T. et al. которые

применили бинауральную стимуляцию с частотой 7 Гц и обнаружили изменения в относительной тета-мощности [200]. В недавнем исследовании, выполненном Orozco Perez H.D. et al., показано, что применение непрерывной стимуляции ритма на частотах 7 Гц и 40 Гц способствует формированию ASSR в соответствующей частоте биения [177].

Эффекты бинауральной стимуляции были исследованы в отношении различных психологических феноменов, связанных с определенными частотными диапазонами ЭЭГ, таких как возможность когнитивной обработки [130, 192, 193], аффективные состояния [130, 176], настроение [177, 213], восприятие боли [132, 197], медитация и расслабление [146, 170], процесс генерирования мыслей [107, 154] или творчество [190].

Вместе с тем, существует несколько исследований, содержащих результаты, которые трудно привести в соответствие с гипотезой о синхронизации мозговых волн. Так, Goodin P. et al., используя стимуляцию бинаурального ритма с частотой 7 Гц (тета-частота ЭЭГ) и 16 Гц (бета-частота), не обнаружили каких-либо различий в средней спектральной мощности для экспериментальных условий по сравнению с условиями контроля белого шума [134]. Gao X. et al. не обнаружили изменений относительной мощности в ответ на пятиминутную стимуляцию дельта-, тета-, альфа- или бета-бинаурального ритма ЭЭГ по сравнению с состоянием розового шума [129]. López-Caballero F. et Escera C. также не смогли определить влияние стимуляции бинаурального ритма на спектральную мощность ни в одном из основных частотных диапазонов ЭЭГ [168]. Существуют и другие исследования, ставящие под сомнение гипотезу синхронизации мозговых волн [113, 116, 211].

Противоречивые выводы относительно СМВ можно объяснить рядом очевидных проблем в этой области исследований. Прежде всего, операционализация эффектов синхронизации в ЭЭГ человека носит достаточно разнообразный характер: одни исследователи рассматривают в качестве индикаторов СМВ наличие заблокированных по времени реакций в слуховой системе (стационарные слуховые потенциалы и потенциалы следования за

частотой (FFR) соответственно) [17, 211], в то время как другие концентрируют внимание на изменениях в показателях мощности ЭЭГ (колебательной активности) [113, 168]. Помимо исследований, посвященных измерениям ЭЭГ в частотной области, ряд исследований связывает СМВ с временной областью (потенциалы, связанные с событиями) [209, 210]. Еще большую гетерогенность к измерению СМВ добавляет смещение акцента с эффектов в частотной и временной областях ЭЭГ на измерения связности мозга [119, 177, 200].

Вторым ограничивающим фактором является то, что в исследованиях в этой области, как правило, используются весьма гетерогенные дизайны исследований [211]. Гетерогенность начинается с выборок исследований, при этом в большинстве исследований участвуют здоровые взрослые добровольцы [113, 168], в то время как другие изучают пациентов с неврологическими нарушениями [100, 119].

Еще одна проблема связана с разнообразием частот, используемых для стимуляции бинаурального ритма. Это имеет особое значение, поскольку предполагается, что различные спектры частот различаются по своей способности к захвату [211]. Кроме того, существует значительная гетерогенность в представлении бинауральных ритмов: в некоторых исследованиях используются тональные всплески [185, 186], в то время как в других используются непрерывные тона, которые еще больше варьируются по своей длительности [129].

Кроме того, существуют значительные различия в общих дизайнах исследований. В то время как в некоторых исследованиях использовались условия пассивного прослушивания с открытыми или закрытыми глазами [200, 211], в других участников инструктировали сосредоточиться на бинауральных ритмах, а третьи были направлены на намеренное отвлечение участников [168, 204]. Наконец, в ряде подходов к исследованию участники выполняли не связанную с этим дополнительную задачу во время стимуляции бинаурального ритма [99, 116]. В имеющихся исследованиях эффектов бинауральных ритмов используется

широкий спектр условий контроля, то есть чистые тона, неналоженные тона, монофонические ритмы или тишина [116, 119, 177].

Последний вопрос заключается в том, что когда дело доходит до измерения ЭЭГ и МЭГ, исследования значительно различаются в отношении процедур сбора и обработки данных [119, 177, 209, 210], а также анализа данных [115, 136, 209, 210].

В целом, представленные результаты уже выполненных исследований убедительно свидетельствуют об обширных эмпирических данных, доказывающих, что бинауральная ритмическая стимуляция вызывает синхронизацию мозговых волн. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на углубление концепции синхронизации мозговых волн. Решение этой задачи во многом зависит от разработки и принятия протокола, определяющего единый методологический подход при проведении исследований, связанных с изучением нейрофизиологических и психокорректирующих эффектов бинаурального ритма.

1.3. Психокорректирующая активность бинауральных воздействий

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что бинауральные ритмы влияют как на ритмы ЭЭГ, так и на психофизиологическое состояние человека, делая их применение весьма полезным в клинической и исследовательской работе [14].

Эффекты бинауральных воздействий в различных диапазонах (тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы) были исследованы в клинических условиях и на здоровых добровольцах в части влияния фактора на когнитивные функции и электрофизиологические параметры [99, 134]. Клинические симптомы, на которые направлены различные протоколы бинауральных ритмов, включают депрессию, память, парасимпатическую активацию и самооценку релаксации [170], вариабельность сердечного ритма [180], тревожность [107, 180], гипертонию, сон, боль, шизофрению, болезнь Альцгеймера и психические состояния [130, 132, 171]. Результаты выполненных исследований

свидетельствуют об улучшении бдительности [159], повышении восприимчивости к гипнозу [104] или повышении некоторых форм креативности [190]. Несколько исследователей сообщили о коррекции клинических проявлений, на которые нацеливали бинауральные воздействия [106, 151, 152].

Ниже представлены данные, подтверждающие положительное влияние бинауральных воздействий на когнитивные способности и память, а также эффективность использования бинауральных ритмов при различных психофункциональных нарушениях и расстройствах, включая состояние тревоги и депрессии, расстройства сна и развитие психологического стресса.

1.3.1. Влияние на когнитивные способности и память

Обобщенные исследования, представленные в обзоре Mirmohamadi S. et al. [172], указывают на растущую тенденцию к применению бинауральных ритмов в качестве неинвазивного метода, способного улучшить когнитивные функции человека.

Влияние различных бинауральных ритмов на функции памяти изучалось у здоровых людей, включая пожилых людей, а также у пациентов с неврологическими заболеваниями, при которых страдает память (болезнь Альцгеймера, черепно-мозговая травма, болезнь Паркинсона, выраженный болевой синдром) [105, 171].

В исследовании, проведенном Calomeni M.R. et al. на популяции пожилых людей с болезнями Альцгеймера, обнаружено улучшенные функции памяти, сопровождающиеся усилением альфа-активности [105]. По мнению авторов, стимуляция мозга бинауральными ритмами в диапазоне альфа-волн является достаточно эффективной, а сам метод может служить основой для терапии больных Альцгеймером, направленной на нейропластическую и поведенческую реструктуризацию ЦНС.

Результаты использования стимуляции бинаурального ритма при болезни Паркинсона, представленные в исследовании Gálvez G. et al., свидетельствуют об улучшении рабочей памяти пациентов на фоне нормализации мощности ЭЭГ и

функциональной связности ЦНС [127]. Подводя итог, авторы считают, что бинаурально-ритмический звук является эффективным, недорогим и неинвазивным методом модуляции активности мозга при болезни Паркинсона.

Обобщающее исследование, представленное Garcia-Argibay M. et al., убедительно свидетельствует о том, что тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы бинауральных биений положительно влияют на производительность при выполнении задач на запоминание, демонстрируя превосходные результаты [130]. Проведенный авторами мета-анализ дополняет растущее число доказательств того, что воздействие бинаурального ритма является эффективным способом воздействия на когнитивные способности помимо снижения уровня тревоги и восприятия боли без предварительной подготовки, и что направление и величина эффекта зависят от используемой частоты, времени воздействия и момента, в который происходит воздействие.

В исследовании, представленном Perez H.D.O. et al., приведены результаты анализа ЭЭГ корковых и подкорковых структур на бинауральные ритмы в тета- и гамма-диапазонах и связанных с этим изменений настроения [183]. Авторы показали, что оба ритма обладают электрокортикальной активностью, вызывая синхронизации мозговых волн, причем монауральные ритмы по выраженности ответной реакции со стороны ЭЭГ не уступали бинауральным воздействиям.

Положительная динамика показателей, характеризующих память и настроение, при применении бинауральной биполярной психоакустической стимуляции на частоте 40 Гц выявлена в исследовании, выполненном Sharpe R.L.S. et al. [203]. Кроме того, авторы наблюдали улучшение настроения при воздействии и других частот бинаурального ритма, однако наибольшее значение коэффициента детерминации (R^2) было выявлено при использовании бинауральных биений с частотой 40 Гц.

Следует, однако, отметить, что, несмотря на улучшение клинических симптомов и поведенческих реакций со стороны пациентов, большинство опубликованных исследований не содержат детального анализа мозговой активности после стимуляции бинауральными ритмами. Наиболее частыми

результатами являются спектральные изменения ЭЭГ в различных частотных диапазонах, в частности, для гамма-диапазона на частоте 40 Гц, в лобных и теменных областях [121, 198]. Другие частоты бинаурального ритма, которые привели к увеличению мощности ЭЭГ, включали мощность тета-диапазона над лобной, теменной и височной областями [121, 152, 186, 198] и мощность альфа- и бета-диапазонов [125, 204].

С другой стороны, при получении положительного эффекта в результате бинаурального воздействия в отношении когнитивных функций, таких как память и внимание, не исследовалась модуляция корковых сетей, которая, по мнению ряда авторов, во многом способствует пониманию механизма стимулирующего действия на электрокортикальную активность мозга со стороны бинаурального ритма [156]. По мнению авторов, наиболее информативными параметрами, способствующими расшифровке бинауральной стимуляции, являются параметры, отражающие изменения неврологических показателей, спектральную мощность ЭЭГ и эффективную взаимосвязь между корковыми областями, ответственными за функционирование памяти и других показателей когнитивного статуса пациентов.

1.3.2. Влияние на выраженность тревоги и депрессии

Бинауральные ритмы становятся все более популярной нейробиологической и психологической технологией, часто используемой в терапии психосоматических нарушений, в первую очередь, тревоги и депрессивных расстройств, частота которых стремительно увеличивается в современном обществе. По мнению ряда исследователей, именно бинауральная акустическая стимуляция выступает технологией, внесшей значительный вклад в снижение тревожности, а также ослабление или усиление других психологических состояний и реакций [116, 179, 213].

По мнению ряда авторов, использование бинаурального ритма проявляет корректирующую активность в отношении симптомов депрессии за счет устранения дофаминергической дисфункции [91, 118]. В исследовании,

выполненном Daenguan P. et al., показано, что применение бинауральных ритмов с частотой 10 Гц, встроенных в музыку, способно вызвать частотную реакцию альфа-мозговых волн и снижать выраженность депрессивных проявлений [118]. Возможным механизмом противотревожного действия бинауральных ритмов, по мнению Peniston E.G. et Kulkosky P.J., является повышение уровня бета-эндорфина в сыворотке крови при воздействии альфа- и тета-частотами [182].

В исследовании Чухраева Н.В. с соавт. показано, что комплексное использование бинауральных ритмов в альфа-диапазоне способствует достоверному снижению выраженности депрессии по шкале Бека у женщин, страдающих избыточной массой тела [111]. В рамках выполненного Секириным А.Б. и Майбродской А.Е. исследования было установлено, что терапия бинауральными ритмами пациентов с психосоматической патологией привела к значимому снижению уровня тревоги [68]. Авторы отмечают перспективность данного метода, сочетающего в себе неинвазивность и простоту применения.

Индукция состояний мозговых волн с помощью бинауральных ритмов было использовано для снижения тревожности и поведенческих проблем, а также для улучшения настроения в исследовании, проведенном Le Scouarnec R.P. et al. [161]. Авторы установили, что прослушивание записей бинауральных ритмов в диапазоне ЭЭГ дельта/тета-частот является эффективным для снижения умеренного уровня тревоги. Аналогичные исследования, выполненные рядом авторов, показали, что музыка с бинауральными ритмами вызывает расслабление и снижение тревожности [112, 179]. Так, в исследовании, выполненном Radmanabhan R. et al., индукция состояний мозговых волн с помощью бинауральных ритмов дельта-диапазона использовалась для снижения уровня тревоги у пациентов, страдающих от хронической тревожности, перед выполнением амбулаторных хирургических операций [179]. Установлено анксиолитическое действие бинаурального ритма на показатели острой тревожности перед операцией, измеренные с помощью опросника для самооценки «Шкала тревожности». По мнению авторов, данное исследование показывает, что прослушивание бинауральных ритмов перед операциями может помочь

большинству пациентов справиться с тревожностью, не оказывая негативного влияния на послеоперационное восстановление. Этот вывод важен, прежде всего, для тех пациентов, у которых есть противопоказания для использования фармакологической седации.

Вместе с тем, выполненное Huang T.L. et Charyton C. обзорное исследование показало, что альфа-стимуляция предпочтительнее для расслабления и коррекции тревожных нарушений [142]. Этой же точке зрения придерживаются Sung H.C. et al., которые обнаружили, что прослушивание бинауральных ритмов с частотой 10 Гц в течение 30 минут ежедневно в течение пяти дней значительно снижает уровень депрессии у пожилых людей, находящихся на длительном лечении [207]. Оценивая эффективность технологии бинауральной ритмической медитации для лечения симптомов тревоги у амбулаторных пациентов психиатрических клиник, Yusim A. et Grigaitis J. пришли к выводу, что использование биений с частотой альфа-ритма вызывает достоверное снижение уровня ситуативной и общей тревожности [218]. da Silva Junior M. et al. представили результаты использования искусственных нейронных сетей для классификации эффектов синхронизации бинауральных ритмов [116]. Авторы установили, что наиболее выраженный противотревожный эффект наблюдается при использовании бинаурального воздействия в диапазоне альфа-ритма. Дополнительно установлен факт снижения активации симпатической нервной системы в исследуемой выборке.

В целом, к настоящему времени накоплено достаточно данных подтверждающих антидепрессивную и противотревожную активность бинауральных ритмов, позволяющая рассматривать их в качестве уникальной технологии для достижения психического и эмоционального благополучия. В рамках анализируемой темы мнения исследователей расходятся лишь в выборе частотного диапазона, в рамках которого синхронизация мозговых волн носит наиболее выраженный характер.

1.3.3. Влияние на уровень стресса

В основе антистрессорного действия бинауральных ритмов лежат эффекты, направленные на устранение страха, проявлений стресса, боли и тревоги. В исследовании, представленном Al-Shargie F. et al., использовали бинауральную стимуляцию бета-ритмами (16 Гц) для повышения бдительности, внимательности и смягчения проявлений психологического стресса на рабочем месте [95]. Полученные объективные результаты убедительно свидетельствуют о том, что воздействие бинауральными ритмами бета-диапазона способствует снижению уровня стресса, что проявляется уменьшением в крови стрессорных гормонов и снижением уровня альфа-амилазы в слюне на фоне улучшения когнитивных функций, поведенческих и гемодинамических реакций головного мозга.

О снижении выраженности стресса свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого исследования Lee M. et al. [163]. Исследуя бинауральные биения альфа- (8 Гц) и тета-диапазона (5 Гц), авторы склоняются к мнению, что в большей степени антистрессорная активность присуща тета-волнам, способным значимо снижать тревожность. Данный вывод соответствует результатам других исследователей, показавших, что снижение уровня тревоги можно добиться использованием бинауральных ритмов дельта- и тета-частот в сочетании с музыкой [179].

Бинауральные ритмы в сочетании с музыкой могут облегчить реакцию сердечно-сосудистой системы на стресс, наблюдаемую у военнослужащих [128]. Gantt M.A. et al. обнаружили, что использование бинауральных воздействий тета-частот снижает выраженность симпатических реакций и усиливает проявления парасимпатического отдела автономной регуляции [128]. Авторы считают, что бинауральные ритмы с частотой тета-диапазона, встроенные в музыку, снижают физические и психологические признаки стресса, в то время как воздействие бинауральных ритмов бета- и дельта-частот может улучшить когнитивные функции и качество сна военнослужащих, переживших острый стресс.

О снижении выраженности стрессорной реакции свидетельствуют результаты исследования Jirakittayakorn N. et Wongsawat Y., которые показали,

что прослушивание бинаурального ритма 6 Гц в течение 10 минут способствует индукции медитативного состояния стимулируя тета-активность в лобной и теменно-центральной областях [145].

В работе Агеевой Ю.В. с соавт. представлены результаты общего расслабляющего и стресспротективного действия на ЦНС бинауральных ритмов у пациентов с бруксизмом [1]. Авторы установили, что основным механизмом бинаурального воздействия является психофизиологическая релаксация, позволяющая достичь состояния покоя, когда сознание остается ясным, а напряжение и тревога нивелируются. В результате устраняются негативные психологические и физиологические реакции на стрессовое воздействие, что приводит к выраженному снижению парафункциональной активности жевательных мышц.

Заслуживает внимания выявленный седативный эффект бинаурального ритма в исследовании Schmid W. et al. [197]. Авторами было показано, что воздействие в форме слуховых бинауральных биений оказывает седативное действие на взрослых. В то же время, бинауральное воздействие снижало дозу пропофола необходимую для седации у детей, перенесших операцию с регионарной анестезией.

Важное практическое значение имеет анальгетический эффект бинауральных ритмов, носящий кумулятивный характер и проявляющийся как в отношении ноцицептивного типа боли, так и при нейропатических болевых синдромах [138, 219]. Как показали результаты исследования, выполненного Dabu-Bondoc S. et al. [117], установлено, что прослушивание бинаурального ритма до и во время операции приводит к снижению потребления интраоперационных анальгетиков, а также к более низким показателям послеоперационной боли и более ранней выписке из стационара. В исследовании Padmanabhan R. et al. было продемонстрировано, что музыка с бинауральными ритмами обладает более сильным анксиолитическим эффектом не только по сравнению с пустыми наушниками, но и по сравнению с музыкой без бинауральных ритмов [179].

Рядом исследователей установлено, что бинауральные ритмы достоверно снижают уровень беспокойства и восприятия боли [130].

В целом, представленные данные доказывают антистрессорную активность бинауральных ритмов, которая проявляется в различных частотных диапазонах бинаурального воздействия. Такой полимодальный вариант реализации стресспротективного действия во многом обусловлен мультивариантным патогенезом стресс-индуцированных нарушений.

1.3.4. Влияние на сон и его структуру

Акустическая стимуляция в виде подпороговых звуковых стимулов способна ускорять процесс засыпания за счет синхронизации кортикальной активности больших нейронных популяций в результате активации нелемнисковых путей [101]. Наиболее эффективным методом акустического воздействия, направленным на улучшение качества сна, выступает технология использования бинауральных ритмов, реализуемая при очень малой громкости звука, граничащей с порогом слуха и не создающей помех для засыпания [87].

В исследовании, проведенном Bavafa A. et al., показано, что в отличие от группы здоровых ЭЭГ у людей с бессонницей характеризуется более высокой мощностью и плотностью бета-ритмов в лобной коре и левосторонних областях [98]. Для улучшения паттерна мозговых волн авторы использовали тета-бинауральные ритмы с частотой 6 Гц. Были получены данные, доказывающие положительное влияние тета-бинауральных ритмов на все доли мозга по сравнению с исходным состоянием, а также изменение абсолютной мощности тета-активности. При этом эффект тета-бинаурального ритма на височные и теменные области был выше, чем на другие сегменты мозга, тогда как префронтальная и затылочная области имели наименее значимые изменения в абсолютной мощности тета-активности.

По мнению Lee E. et al., при воздействии бинауральным ритмом в тета-диапазоне возникает эффект захвата, в результате чего низкочастотная мозговая волна увеличивается, а высокочастотная мозговая волна уменьшается [163]. В

результате эффективно снижается кортикальное гипервозбуждение и возникает сонливость, уменьшая симптомы бессонницы. Авторы разработали эффективный и безопасный протокол для снижения симптомов бессонницы при воспроизведении бинауральных тета-волн с музыкой в качестве носителя. В рамках проведенного рандомизированного контролируемого исследования было установлено, что относительная мощность низкочастотных дельта- и тета-волн ЭЭГ под влиянием бинаурального ритма увеличилась, а относительная мощность альфа-волны уменьшилась. В целом, использование низкочастотных бинауральных биений формирует чувство сонливости у пациентов с бессонницей, снимая напряжение и обеспечивая эффект релаксации.

Lee M. et al. предложили новый стимул для индукции сна, где авторы объединили бинауральные ритмы для увлечения мозговых волн на частоте 6 Гц с автономной сенсорной меридиональной реакцией [163, 164]. Полученные данные убедительно показали, что бинауральные ритмы индуцировали тета-волны мозга в височной и теменной областях. Авторы связывают выявленный эффект с тем, что слуховые пути присутствуют в височной, теменной и лобной областях, а на верхней поверхности височной области расположена первичная слуховая кора. Эти результаты подтверждают исследования Pratt H. et al., в которых было установлено, что распределение плотности электрокортикальной активности тета-диапазона при воздействии бинаурального ритма достигает пика в височной и теменной областях [185]. Таким образом, эффективность использования бинауральных биений связано с активацией первичной слуховой коры и индуцированием целевой частоты более медленных волн, что вызывает снижение уровня активации, развитие дремотного состояния, а затем и сна.

Использование бинаурального ритма с частотой 3 Гц вызывает дельта-активность и увеличивает продолжительность небыстрого движения глаз на третьей стадии сна [144]. Как показывают результаты исследования Jirakittayakorn N. et Wongsawat Y. [145], бинауральные ритмы дельта-диапазона на несущей частоте 250 Гц модулируют нейронную активность, вызывая дельта-ритм во время сна, а также оказывают влияние на стадии медленного сна, увеличивая

третью стадию сна и уменьшая вторую стадию сна. При этом авторы наблюдали сокращение латентности третьей стадии медленного сна без нарушения непрерывности сна или его фрагментации. Оценка спектральной мощности ЭЭГ дельта-диапазона при проведении бинаурального воздействия в 3 Гц позволила выявить более высокие значения и пики в каждом дельта-компоненте, что потенциально указывало на то, что использованные бинауральные ритмы повлияли на сигнал дельта-активности ЭЭГ во время сна.

Таким образом, представленные данные убедительно доказывают эффективность использования бинауральных ритмов тета- и дельта-частот для эффективной коррекции инсомнии с сохранением непрерывности, цикличности и архитектуры сна в целом.

1.4. Биологические эффекты бинаурального ритма

В наиболее общем виде биологические эффекты бинаурального ритма представляют собой совокупность изменений, наблюдаемых в организме человека на различных уровнях организации: от молекулярного до системного. Основная гипотеза, лежащая в основе биологических эффектов бинауральных ритмов, заключается в феномене «увлечения частоты» или «синхронизации мозговых волн» [146]. Считается, что мозг имеет тенденцию синхронизировать свои электрические колебания (мозговые волны) с частотой внешнего стимула, в данном случае - с частотой бинаурального ритма [100].

По мнению ряда исследователей, биологические и нейрофизиологические эффекты бинауральных ритмов основаны на следующих механизмах [14, 116, 121].

1) Снижение стресса и тревожности; Путем увлечения мозга в альфа- или тета-состояние бинауральные ритмы могут способствовать глубокой релаксации. Это может приводить к снижению уровня кортизола и активации парасимпатического отдела ВНС [170]. Так, в частности, воздействие бинауральными ритмами 16 Гц способствовало снижению уровня стресса, что проявилось уменьшением в крови стрессорных гормонов и содержанием альфа-

амилазы в слюне на фоне улучшения когнитивной эффективности и поведенческих и гемодинамических реакций мозга [94, 95]. О снижении выраженности стресса при бинауральном воздействии говорится в рандомизированном двойном слепом исследовании Lee M. et al. [163]. Было установлено, что в условиях бинаурального ритма достоверно снижаются восприятие стресса и депрессии и проявление тревоги и бессонницы.

2) Улучшение качества сна; бинауральные ритмы, настроенные на дельта- или тета-частоты, могут помочь быстрее заснуть и увеличить глубину сна. Есть убедительные свидетельства того, что прослушивание дельта-ритмов перед сном может сократить время засыпания и увеличить количество глубокого сна. В исследовании Jirakittayakorn N. et al. [145] было установлено, что бинауральный ритм с частотой 3 Гц в облаке несущих тонов с частотой 250 Гц модулирует нейронную активность, индуцируя дельта-активность во время сна, и увеличивает продолжительность сна без нарушения, сокращая его латентность и фрагментацию. Аналогичные результаты были получены Шумовым Д.Е., в которых автор установил, что гипнотическое воздействие, отчетливо проявляющееся при бинауральном биении в режиме дельта- и тета-ритма, снижает латентность сна на фоне возрастания его консолидированности [87]. Этот эффект особенно важен, поскольку ведущей клинической характеристикой посттравматического стрессового расстройства служит тяжелая дисрегуляция сна, проявляющаяся в различных нарушениях непрерывности, цикличности и архитектуры сна в целом.

3) Повышение концентрации и внимания; стимуляция бета- или гамма-волн может способствовать улучшению когнитивных функций, таких как фокусировка внимания, рабочая память и скорость обработки информации [153].

4) Облегчение боли; считается, что состояние глубокой релаксации, вызванное бинауральными ритмами, может влиять на восприятие боли, снижая её интенсивность или делая её менее выраженной. Это может быть связано с изменением активности в болевых путях мозга и модуляцией высвобождения нейротрансмиттеров, таких как эндорфины [138, 219]. Как показали результаты

исследования, выполненного Dabu-Bondoc S. et al. [117], установлено, что прослушивание бинаурального ритма до и во время операции приводит к снижению потребления интраоперационных анальгетиков, а также к более низким показателям послеоперационной боли и более ранней выписке из стационара. В исследовании Radmanabhan R. et al. было продемонстрировано, что музыка с бинауральными ритмами обладает более сильным анксиолитическим эффектом не только по сравнению с пустыми наушниками, но и по сравнению с музыкой без бинауральных ритмов [179]. Рядом исследователей установлено, что бинауральные ритмы достоверно снижают уровень беспокойства и восприятия боли [130].

5) Улучшение настроения и эмоционального состояния; снижение стресса и улучшение сна могут косвенно влиять на настроение. Также возможно прямое воздействие на нейронные цепи, связанные с регуляцией эмоций. В ряде исследований показано, что бинауральные ритмы снижают выраженность депрессии и повышают ощущение благополучия. Так, в частности, Yari Oskouei S. et Mansouriyeh N. показали позитивное влияние синхронизации мозговых волн в тета-диапазоне с использованием бинауральных ритмов на депрессию и тревогу у лиц с опиоидной зависимостью [217]. Авторы отметили, что эффект снижения депрессии сохранялся и через пять дней после лечения, что указывает на его долгосрочный характер. Снижение депрессии у пожилых участников при применении бинауральных ритмов отмечали в своем исследовании Sung H.C. et al. [217].

б) Стимуляция творчества и медитативного состояния; тета-волны ассоциируются с состояниями, благоприятными для творческого мышления, интуиции и глубокой медитации. В ряде работ показано положительное влияние бинауральных биений на познавательные процессы, когнитивную активность и умственную работоспособность. В частности, мета-анализ, проведенный Garcia-Argibay M. et al., усиливает доказательства того, что применение бинауральных ритмов является эффективным способом позитивного воздействия на когнитивные способности, реализуемого на фоне снижения уровня тревоги и

восприятия боли без предварительной подготовки [130]. Как показали исследования, выполненные Калачевым А.А., использование бинауральной ритмической стимуляции оказывает положительное влияние на уровень работоспособности операторов, что проявляется сокращением времени реакции, снижении выраженности депрессии и уменьшении количества ошибок [29].

7) Доказано позитивное влияние бинауральных воздействий на три основных паттерна синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей - невнимательности, гиперактивности и импульсивности - на фоне достоверного улучшения показателей функции внимания [13].

Совокупность основных доказанных биологических эффектов бинауральных воздействий представлена на Рисунке 1.

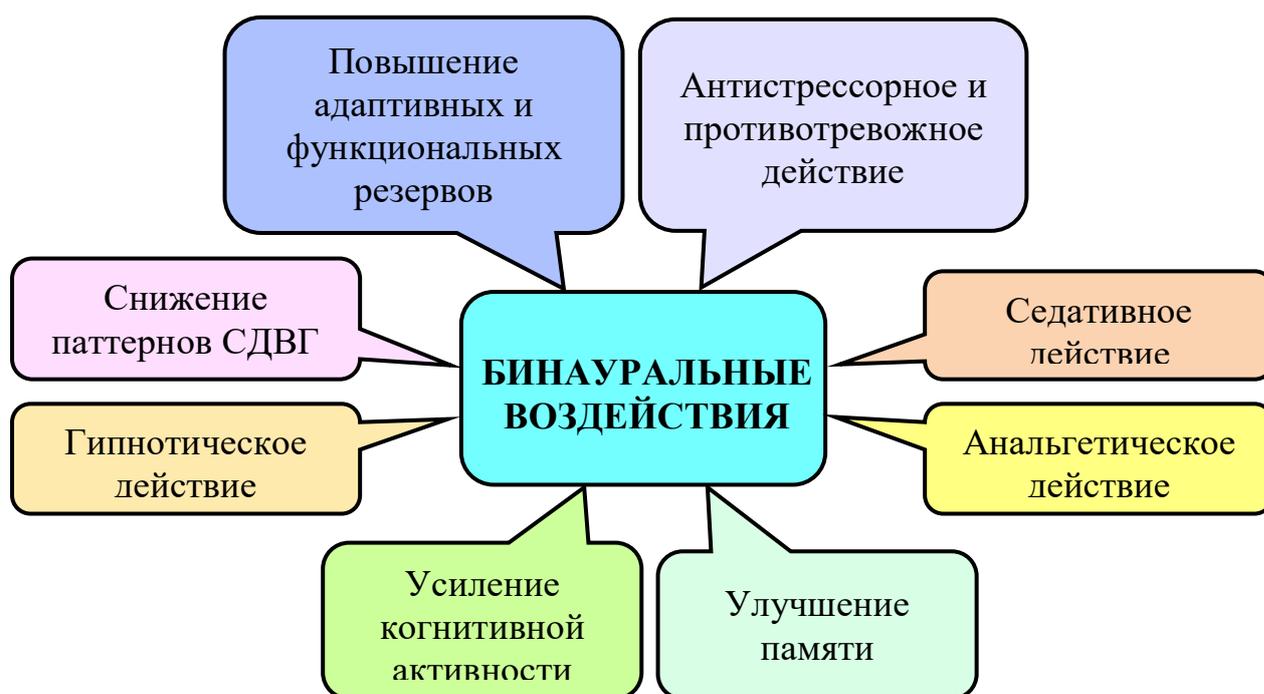


Рисунок 2 – Основные эффекты бинауральных воздействий [14]

В целом, подводя итог аналитическому обзору по проблеме использования бинауральных ритмов, необходимо отметить, что данный физический фактор представляет собой интересную и перспективную область исследований, демонстрирующую достаточно выраженный потенциал для достижения

релаксации, анальгетического и гипнотического эффектов, улучшения когнитивных функций, повышения функциональных и адаптивных резервов и др. Нейрофизиологический характер бинауральных воздействий, их способность вызывать синхронизацию электрической активности головного мозга, а также влиять на обмен нейротрансмиттеров и состояние автономной системы регуляции - все это свидетельствует об обоснованности поставленных цели и задач настоящего исследования.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Критерии соответствия

Настоящее исследование выполнено на базе ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с участием 189 пациентов и 63 здоровых добровольцев (всего 252 человека) в период с 2022 по 2025гг. В соответствии с требованием ГОСТ Р ИСО 14155-2014 все лица, которые принимали участие в данном исследовании, дали добровольное письменное информированное согласие.

Проведение исследования было нацелено на решение поставленных задач, в связи с чем было определено 6 основных направлений:

1) анализ влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности;

2) оценка эффективности применения метода бинауральных воздействий у пациентов с ПТСР;

3) исследование реализации биологического потенциала бинауральных воздействий при проведении коррекции СХУ;

4) оценка эффективности курсового применения бинаурального ритма у пациентов с МС;

5) анализ информативности метода корреляционной адаптометрии в оценке функциональных резервов и адаптивных возможностей организма на бинауральное воздействие;

6) разработка и верификация информационных моделей прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при рассматриваемых патологических состояниях.

Было выполнено рандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное исследование.

Вся когорта пациентов (n=189) с зависимости от характера патологического синдрома методом стратифицированной рандомизации была распределена на 3

категории (страты): пациенты с ПТСР (n=65), пациенты с СХУ (n=64) и пациенты с МС (n=60).

Критерии включения.

Для пациентов всех категорий:

- возраст от 20 до 60 лет;
- наличие добровольного письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Дополнительно для пациентов с ПТСР:

- установленный в соответствии с Клиническими рекомендациями диагноз ПТСР (для категории пациентов с ПТСР) [59].

Дополнительно для пациентов с СХУ:

- соответствие диагностическим критериям СХУ, принятым консенсусным решением Европейской группой экспертов по изучению МЭ /СХУ (EUROMENE) для применения в исследовательской и клинической практике [175].

Дополнительно для пациентов с МС:

- установленный в соответствии с Клиническими рекомендациями диагноз МС (для категории пациентов с МС) [63].

Дополнительно для группы здоровых добровольцев:

- отсутствие психосоматической патологии, включая отсутствие симптомов ПТСР, СХУ и МС;
- неотягощенный хроническими заболеваниями анамнез.

Критериями невключения в исследование выступали:

- возраст моложе 20 или старше 60 лет;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- беременность, период лактации;
- наличие тяжелой соматической патологии, в том числе заболеваний в стадии декомпенсации:
- заболевания ССС с развитием ХСН;

- заболевания бронхолегочной системы (ХОБЛ, БА) с развитием дыхательной недостаточности;
- заболевания ЖКТ;
- эндокринные заболевания (гипер- и гипотиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, СД 1 типа, первичная надпочечниковая недостаточность);
- гематологические заболевания (опухолевые заболевания крови, анемия, гемохроматоз);
- инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, туберкулез, болезнь Лайма и др.);
- хроническая интоксикация тяжелыми металлами;
- психические заболевания (наркомания, биполярное расстройство, рассеянный склероз, шизофрения, эпилепсия, судорожные расстройства).

В качестве **критериев исключения** пациентов из исследования были определены следующие:

- несоблюдение пациентами (или здоровыми добровольцами) предписаний врача;
- добровольный отказ пациентов (или здоровых добровольцев) от участия в исследовании;
- одновременное участие в другом исследовании;
- непереносимость бинаурального воздействия или развитие побочных эффектов при проведении исследования.

Проведение данного исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФБГУ ДПО «ЦГМА» (протокол от 29.08.2023 № 4/2023).

Дизайн выполненного исследования представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн исследования

Настоящее исследование состояло из 4-х этапов. Первый этап исследования был посвящен оценке влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности. Для этого когорта здоровых добровольцев (n=63) методом простой фиксированной рандомизации была разделена на две группы: группу без бинаурального

воздействия (n=31) и группу с бинауральным воздействием (n=32). На 2-ом этапе исследования, принимая во внимание критерии соответствия, была сформирована когорта пациентов (n=189) с различными патологическими состояниями, которая методом стратифицированной рандомизации была разделена на 3 категории (страты): пациенты с ПТСР (n=65), с СХУ (n=64) и МС (n=60). В рамках трех выделенных страт с помощью простой фиксированной рандомизации пациенты были разделены на две группы: контрольную и основную. Была выполнена сравнительная оценка эффективности коррекции основных проявлений выделенных патологических состояний с анализом механизмов реализации биологического потенциала бинауральных воздействий. В рамках 3-его этапа проведен анализ информативности метода корреляционной адаптометрии в оценке функциональных резервов и адаптивных возможностей организма на бинауральное воздействие. Заключительный 4-й этап был посвящен анализу предикторов эффективности применения бинауральных воздействий при различных патологических состояниях с помощью моделей множественной регрессии.

2.2. Методика применения бинаурального ритма

Бинауральное воздействие осуществляли с помощью аудиовизуального комплекса «ПРАК» (ООО «ЭКРАН», Россия; Регистрационное удостоверение от 18.09.2024 № РЗН 2024/23669) в режиме альфа- и тета-диапазонов. Курс включал 18 процедур, из которых в первые пять дней процедуры бинаурального воздействия проводились 2 раза в день, ежедневно; начиная с 6-го дня очередные процедуры проводились каждый день один раз в день.

2.3. Методы исследования

Оценка эффективности курсового применения бинаурального ритма и анализ механизмов реализации его биологического потенциала базировались на динамике параметров, регистрируемых с помощью функциональных, биохимических, гормональных и психометрических методов исследования.

2.3.1. Функциональные методы

Использование функциональных методов исследования было направлено на оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью аппаратного комплекса «ГемоКард» (ООО «АКСМА», Россия; Регистрационное удостоверение от 15.07.2020 № РЗН 2020/11286). Перечень определяемых параметров представлен в Таблице 3.

Параметры ВСР, отражающие преобладание тонуса различных отделов автономной нервной системы, были использованы для оценки выраженности стресс-реализующих (симпатический отдел ВНС) и стресс-лимитирующих (парасимпатический отдел ВНС) механизмов [16].

Дополнительно по данным математического анализа ВСР рассчитывали показатель активности регуляторных систем (ПАРС), интегрально отражающий функциональное состояние и уровень напряженности регуляторных систем организма [7, 76]. Балльная оценка ПАРС позволяет диагностировать следующие функциональные состояния:

- 1) состояние оптимального напряжения регуляторных систем (ПАРС= 1-2 балла);
- 2) состояние умеренного напряжения регуляторных систем (ПАРС= 3-4 балла);
- 3) состояние выраженного напряжения регуляторных систем (ПАРС= 4-6 баллов);
- 4) состояние перенапряжения регуляторных систем (ПАРС= 6-8 баллов);
- 5) состояние истощения регуляторных систем (ПАРС= 8-10 баллов).

2.3.2. Биохимические методы

Биохимические показатели определяли в венозной крови, взятой утром натощак. В крови определяли:

- уровень глюкозы с помощью набора «Глюкоза-4-Ольвекс» (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия);

Таблица 3 – Характеристика статистических и спектральных показателей ВСП, определяемых с помощью аппаратного комплекса «ГемоКард»

Наименование показателя, ед. изм.	Что характеризует
Показатели спектрального анализа ВСП	
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСП (HF), $мс^2$	Характеризуют парасимпатическую активность, расслабление миокарда, восстановление резервов
Мощность спектра низкочастотного компонента ВСП (LF), $мс^2$	Характеризуют активность симпатического сосудистого центра и расход резервов
Мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСП (VLF), $мс^2$	Отражает гормонально-метаболическое влияние на сердечный ритм
Общая мощность спектра (TP), $мс^2$	Суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), ед.	Характеризует соотношение симпатического и парасимпатического влияний на сердечный ритм
Индекс централизации (IC), ед.	Характеризует активность симпатического отдела ВНС
Показатели статистического анализа ВСП	
Индекс напряжения (ИН), ед.	Характеризует баланс симпатического и парасимпатического отделов регуляции; более чувствителен к повышению симпатической активности ВНС
Вариационный размах (MxDMn), ед.	Парасимпатический показатель
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	Повышение показателя отражает рост активности парасимпатического отдела регуляции ВНС

– показатели липидного обмена (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), используя тест-наборы ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия), с последующим расчетом коэффициента атерогенности (КА) [30];

– параметры оксидативного стресса: содержание в сыворотке крови МДА [18], активность в лизате крови СОД [83] каталазы [34]; интегральную оценку состояния про- и антиоксидантных систем проводили с помощью коэффициента антиоксидантной защиты (КАОЗ) [46];

– цитокиновый статус: IL-4, -5, -13 – методом ИФА, используя тест-системы компании «Cloud-Clone Corp.» (Китай);

2.3.3. Гормональные методы

Содержание гормонов и нейротрансмиттеров (кортизол, инсулин, серотонин, АКТГ, β-эндорфин, субстанция Р) в крови определяли методом ИФА и ВЭЖХ. Дополнительно рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА, используя формулу [169]:

$$\text{НОМА} = [\text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{Глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$$

2.3.4. Методы оценки психологического статуса

Для оценки психологического статуса были использованы следующие психометрические шкалы и опросники:

– опросник САН представляет собой инструмент для самооценки текущего функционального состояния по уровню самочувствия, активности и настроения [60]. Самочувствие отражает физическое и общее эмоциональное состояние, ощущение здоровья, бодрости, усталости; активность характеризует степень возбуждения, динамичности, энергичности, скорости и темпа выполняемых действий; настроение отражает эмоциональный фон, оптимизм, веселость, удовлетворенность. Средний балл по каждой шкале может варьироваться от 1 до 7. Оптимальным считается средний балл в диапазоне 5,0 – 5,5 и выше. Баллы ниже 4,0 по любой из шкал указывают на неблагоприятное состояние, утомление,

напряжение, снижение адаптационных возможностей или возможное начало заболевания.

– тест Спилбергера-Ханина предназначен для диагностики двух форм тревожности: ситуативной (реактивной) и личностной тревожности [32]. Опросник состоит из 40 утверждений, разделенных на две части по 20 утверждений для оценки реактивной и личностной тревожности. Каждому ответу присваивается балл от 1 до 4. Баллы суммируются отдельно для каждой из двух шкал. 4. Минимальный балл по каждой шкале - 20, максимальный - 80. Интерпретация уровня тревожности: 20-30 баллов - низкий уровень тревожности; 31-45 баллов - умеренный (средний) уровень тревожности; 46-80 баллов - высокий уровень тревожности.

– шкала депрессии Бека является одним из наиболее широко используемых и валидированных инструментов для измерения тяжести депрессивных симптомов [90]. Основное назначение шкалы – это скрининг на наличие депрессивных симптомов и оценка их тяжести, а также мониторинг эффективности лечения депрессии во времени. Тест содержит 21 пункт, описывающий один из симптомов депрессии (например, грусть, пессимизм, чувство вины, раздражительность и др.). Для каждого пункта предлагается 4 варианта ответа: от 0 до 3 баллов (0 баллов - отсутствие или минимальная выраженность симптома; 1 балл - легкая выраженность; 2 балла - умеренная выраженность; 3 балла - тяжелая выраженность). Суммарный балл находится в диапазоне от 0 до 63 баллов. Интерпретация баллов: 0 – 13 баллов - минимальные признаки депрессии или их отсутствие; 14 – 19 баллов - легкая депрессия; 20 – 28 баллов - умеренная депрессия; 29 – 63 балла - тяжелая депрессия [60].

– тест CAPS является наиболее надежным и валидным инструментом для диагностики ПТСР. CAPS представляет собой полуструктурированное клиническое интервью, которое позволяет оценить наличие и интенсивность симптомов ПТСР, частоту и выраженность каждого симптома за определенный период времени (обычно за последнюю неделю), функциональное нарушение, количество и характер травматических событий [59]. CAPS включает 8 блоков

вопросов о выраженности 20 симптомов. Каждый симптом характеризуется частотой встречаемости, которая варьирует от 0 (никогда) до 4 (ежедневно), и тяжестью, оцениваемой в баллах от 0 (отсутствие симптома) до 4 (выраженная/экстремальная тяжесть). Общий балл тяжести и частоты ПТСР получается путем суммирования баллов всех 20 симптомов.

– визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) представляет собой наиболее часто используемых инструментов для субъективной оценки боли. Пациенту предлагают отметить точкой степень выраженности боли на прямой линии, обычно длиной 10 сантиметров (100 миллиметров), концы которой обозначены крайними значениями измеряемого ощущения [88]. На одном конце (обычно левом) находится обозначение полного отсутствия боли. На другом конце находится обозначение максимально возможной выраженности боли. Измеренное в см расстояние является баллом по шкале ВАШ. Интерпретация результатов: 0 баллов - отсутствие боли; 1-3 балла – легкая выраженность боли; 4-6 баллов - умеренная боль; 7-8 баллов – выраженная боль; 9-10 баллов - сильная (невыносимая) боль. Применение ВАШ в клинической практике позволяет врачу быстро и количественно оценить состояние пациента, а также провести мониторинг выраженности болевого синдрома.

2.4. Алгоритм использования корреляционной адаптометрии

Метод корреляционной адаптометрии, как научное направление в медико-биологических исследованиях, ориентировано на изучение совокупности взаимосвязей между параметрами биологической системы, формирующихся под влиянием стрессоров [19]. В основе корреляционной адаптометрии лежит «эффект группового стресса», который проявляется повышением уровня зависимости между различными показателями в ответ на возмущающее воздействие. Критерием количественной оценки выступает вес корреляционного графа (ВКГ), который представляет собой сумму абсолютных значений парных коэффициентов корреляции между всеми переменными корреляционной матрицы. В условиях воздействия стрессорных факторов (болезни) ВКГ

повышается, а при успешной адаптации (выздоровлении) организма этот критерий снижается [20].

Пошаговый алгоритм, предложенный Смирновой Е.В. [71], предусматривает следующие этапы:

- 1) проверка показателей в выборке на нормальность распределения;
- 2) стандартизация корреляционной матрицы переменных;
- 3) вычисление парных коэффициентов корреляции для всех переменных матрицы;
- 4) расчет ВКГ, представляющего собой сумму абсолютных значений парных коэффициентов корреляции;
- 5) сравнительная оценка ВКГ между группами или в динамике.

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку первичных данных проводили, используя программный пакет Statistica (v.12.6). Определение принадлежности распределения переменных в исследуемых группах к нормальному проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка, пригодного для объема выборки не более 50 наблюдений [6]. Нормально распределенные значения представляли в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое значение параметра, m - ошибка средней. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости менее 0,05. При применении метода корреляционной адаптометрии использовали корреляцию Спирмена. Для выделения предикторов эффективности и построения прогнозных моделей использовались математические уравнения множественной регрессии, позволяющие оценить взаимосвязь между зависимой переменной и несколькими независимыми, а также определить, какие из независимых переменных оказывают статистически значимое влияние и в какой степени [89].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**3.1. Анализ влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности**

Центральной концептуальной категорией восстановительной медицины (ВМ) выступают функциональные резервы, под которыми понимаются регуляторные возможности организма человека по поддержанию жизнедеятельности и адаптивных свойств его саморегулируемых систем [61]. При этом диагностические потенции ВМ определяются возможностями резервометрии, позволяющей количественно и качественно оценить выраженность адаптационных реакций в условиях неблагоприятного воздействия факторов среды обитания (ФСО), приводящих к нарушениям системной организации физиологических функций организма [62]. В методологическом плане информативность резервометрии существенно возрастает в условиях, позволяющих оценивать основные паттерны стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов. Соотношением этих двух реципрокных систем во многом определяется выбор организмом одной из двух стратегий адаптации - резистентной или толерантной [40]. Резистентная стратегия адаптации реализуется благодаря повышенной активности симпатoadреналовой системе и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, направленной на усиление функционирования основных физиологических систем, обеспечивающих гомеостаз. Главными медиаторами этого типа реагирования выступают стресс-реализующие факторы. В основе реализации толерантной стратегии адаптации лежат стресс-лимитирующие механизмы, обеспечивающие снижение потребления кислорода и уровня метаболизма [16].

Переживаемый лавинообразный характер стрессогенных воздействий, отмечаемый в современных условиях, позволяет рассматривать стресс и адаптацию как высоко актуальную тему, определяющую необходимость поиска

новых, более эффективных технологий, противодействующих стрессу, и программ медицинской реабилитации пациентов с постстрессорными нарушениями, с опорой на современные достижения науки. Определенные перспективы в этом направлении связаны с применением бинауральных воздействий, способных оказывать модулирующее действие на ВНС, снижать выраженность стресса и тревожности, уменьшать уровень медиаторов и нейротрансмиттеров, обуславливающих проявления стресс-реакции [14].

В этой связи целью настоящего направления исследования явилась оценка влияния бинауральных воздействий на функциональные системы здорового человека, определяющие его резервные возможности.

Из полученных результатов, представленных в Таблице 4, следует, что при курсовом применении бинаурального воздействия, реализуемого с помощью АПК «ПРАК» (программа «Релаксация»), наблюдается достоверная динамика ряда статистических и амплитудных показателей ВСР. В частности, наблюдали увеличение мощности волн высокочастотного диапазона (HF) на 28,3% ($p < 0,05$), что на фоне недостоверных изменений низкочастотных волн (LF) сопровождалось снижением индекса вагосимпатического взаимодействия на 30,1% ($p < 0,05$). Такая динамика указывает на усиление парасимпатических влияний в управлении физиологическими функциями. Индекс централизации (IC), характеризующий баланс между активностью сегментарного и надсерментарного уровней вегетативной регуляции, снизился на 13,5% ($p < 0,05$), что характеризует собой падение активности симпатического звена в автономной системе регуляторного контроля. О снижении в сторону парасимпатических влияний также свидетельствует динамика ряда статистических показателей. Так, наблюдаемое повышение параметра среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD) на 25,5% ($p < 0,05$) отражает возросшую активность автономного контура регуляции преимущественно за счет парасимпатического отдела [42].

Таблица 4 – Влияние курсового бинаурального воздействия на показатели variability сердечного ритма здорового человека

Показатель, ед. изм.	Здоровые добровольцы	
	Группа без БВ (n=31)	Группа с БВ (n=32)
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСР (HF), мс ²	238 ± 7,9	240 ± 8,1
	248 ± 8,4	271 ± 9,2*
Мощность спектра низкочастотного компонента ВСР (LF), мс ²	344 ± 13,1	329 ± 11,8
	331 ± 11,5	295 ± 10,9
Мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР (VLF), мс ²	256 ± 7,4	246 ± 7,1
	264 ± 7,7	304 ± 9,1*
Общая мощность спектра (TP), мс ²	838 ± 17,6	815 ± 17,9
	843 ± 19,4	870 ± 20,1*
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), ед.	1,4 ± 0,06	1,4 ± 0,06
	1,3 ± 0,04	1,1 ± 0,03*
Индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC), ед.	1,8 ± 0,08	1,8 ± 0,09
	1,9 ± 0,10	1,5 ± 0,07*
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	45,9 ± 1,48	44,4 ± 1,46
	47,2 ± 1,51	55,7 ± 1,88*
Индекс напряжения (ИН), ед.	55,4 ± 1,11	53,8 ± 1,13
	54,1 ± 1,07	45,7 ± 0,94*
ПАРС, баллы	3,9 ± 0,17	3,8 ± 0,26
	3,8 ± 0,14	2,4 ± 0,15*

Примечание: верхние значения показателя соответствуют исходному уровню (фон), нижние - после окончания курсового бинаурального воздействия; * - достоверное отличие от исходного значения при $p < 0,05$; # - достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы.

Индекс напряжения регуляторных систем (стресс-индекс Баевского, ИН), отражая баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС, рассматривается в качестве высокочувствительного индикатора, реагирующего повышением на рост тонуса адренергических структур. В нашем исследовании наблюдали его достоверное снижение (-15,1%, $p < 0,05$), что отражает проявление симпатического действия процедур бинауральной стимуляции.

Полученные результаты, доказывающие способность бинаурального ритма восстанавливать вагосимпатическое взаимодействие автономной регуляции организма за счет повышения активности парасимпатического отдела ВНС, согласуются с данными других авторов. В частности, в исследовании, выполненном Калачевым А.А. [29], показано, что при использовании бинауральной стимуляции частотой 18 Гц наблюдается повышение вагусных влияний на кардиоритм, проявившееся снижением индекса напряжения и индекса вагосимпатического взаимодействия за счет увеличения мощности спектра в диапазоне высоких частот. На активацию парасимпатического отдела ВНС при воздействии музыки на основе бинауральных биений указывают результаты, представленные Бакаевой З.В. с соавт. [8]. Авторы установили, что во время дневного сна на фоне бинаурального воздействия наблюдается достоверное повышение высокочастотной компоненты ВСР, выступающей индикатором активности парасимпатического звена. В исследовании McConnell P.A. et al. [170] наблюдаемый эффект бинауральных ритмов тета-частоты в виде увеличения мощности HF и уменьшения мощности LF и соотношения LF/HF рассматривается как трофотропная модуляция динамики автономной нервной системы, которая обусловлена активностью в областях передней поясной извилины и медиальной префронтальной коры [212].

Заслуживает внимания также динамика показателя активности регуляторных систем (ПАРС), интегрально учитывающего статистические параметры, данные гистограммы и показатели спектрального анализа ВСР [7]. Под влиянием курса бинауральных воздействий наблюдали достоверное снижение ПАРС на 36,8% ($p < 0,05$) до уровня 2,4 балла, что соответствует уровню

оптимального напряжению регуляторных систем, обеспечивающих поддержания активного баланса при взаимодействии с ФСО [42].

Проведение курсового воздействия бинауральными ритмами оказывало достаточно выраженное влияние на показатели психологического статуса, оцениваемого с помощью тестов Спилбергера-Ханина и САН (Таблица 5)

Таблица 5 – Влияние курсового бинаурального воздействия на показатели психологического статуса здорового человека

Показатель, ед. изм.	Здоровые добровольцы	
	Группа без БВ (n=31)	Группа с БВ (n=32)
Реактивная тревожность, баллы	27,4 ± 0,91	28,7 ± 0,94
	26,8 ± 0,86	24,1 ± 0,79*#
Личностная тревожность, баллы	25,7 ± 0,85	26,4 ± 0,87
	24,9 ± 0,82	25,3 ± 0,83
Самочувствие, баллы	4,3 ± 0,16	4,3 ± 0,15
	4,4 ± 0,15	5,4 ± 0,19*#
Активность, баллы	4,2 ± 0,13	4,4 ± 0,16
	4,3 ± 0,14	5,3 ± 0,20*#
Настроение, баллы	4,8 ± 0,16	4,9 ± 0,17
	4,9 ± 0,17	5,5 ± 0,21*#

Примечание: верхние значения показателя соответствуют исходному уровню (фон), нижние - после окончания курсового бинаурального воздействия; * - достоверное отличие от исходного значения при $p < 0,05$; # - достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы.

Установлено положительное влияние бинаурального ритма на уровень РТ, который после курсового проведения процедур снизился на 16% ($p < 0,05$). В динамике достоверные изменения не отмечались. Объяснением этому феномену выступает тот факт, что РТ является более мобильным и чувствительным индикатором психоэмоционального состояния человека, отражая его субъективные переживания в данный момент времени. В отличие от нее ЛТ

представляет собой более ригидную индивидуальную характеристику, связанную с генетической предрасположенностью к реагированию на стрессогенные события [155].

Изменение шкал опросника САН при курсовом бинауральном воздействии отражало положительную динамику самочувствия, активности и настроения на 12-25% ($p < 0,05$). Дополнительная информативность при проведении анализа категорий теста САН связана с рассмотрением их соотношения (разности) между собой. Наличие дивергенции, как правило, за счет более низких значений самочувствия и активности по сравнению с настроением свидетельствует о снижении функционального состояния человека [5]. Представленные на Рисунке 4 результаты наглядно свидетельствуют о том, что после курса бинаурального ритма уровень дивергенции между абсолютными значениями категорий САН достоверно снизился.

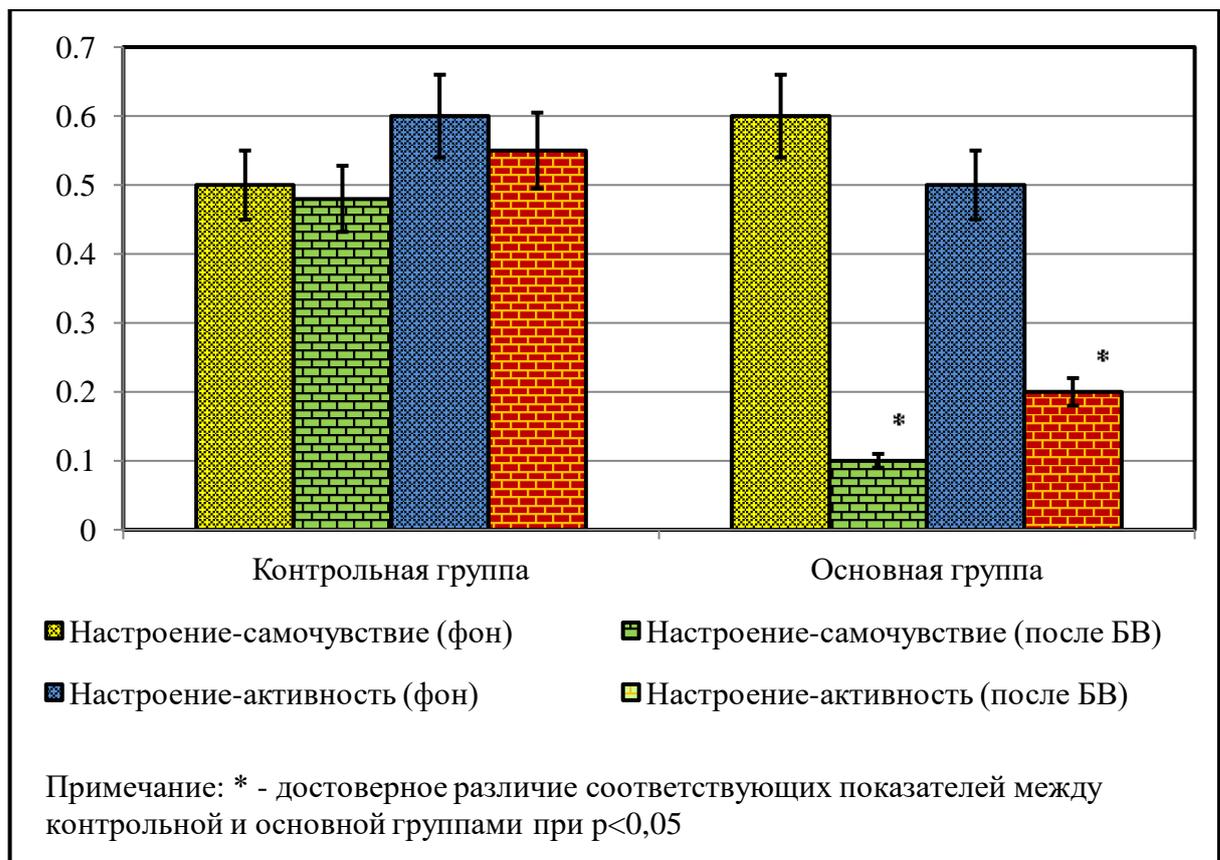


Рисунок 4 – Дивергенция категорий теста САН при курсовом применении бинаурального воздействия

В динамике лабораторных показателей (Таблица 6) обращает на себя внимание достоверное снижение в основной группе интегральных индексов (индекс НОМА и коэффициент атерогенности) на 12,5 и 18,4% соответственно ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что показатели, на основании которых данные индексы рассчитывались, достоверно не изменялись, проявляя при этом положительную направленность, указывающую на тенденцию к реализации саногенетического эффекта.

Таблица 6 – Влияние курсового бинаурального воздействия на биохимические и гормональные показатели здорового человека

Показатель, ед. изм.	Здоровые добровольцы	
	Группа без БВ (n=31)	Группа с БВ (n=32)
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,15	4,8 ± 0,14
	4,8 ± 0,16	4,6 ± 0,15
Инсулин, мкЕд/мл	12,9 ± 0,35	12,6 ± 0,38
	11,9 ± 0,36	11,5 ± 0,36
Индекс НОМА, усл. ед.	2,69 ± 0,10	2,69 ± 0,11
	2,57 ± 0,09	2,35 ± 0,10*
Общий ХС, ммоль/л	4,6 ± 0,17	4,7 ± 0,15
	4,6 ± 0,15	4,4 ± 0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,03
	1,1 ± 0,03	1,2 ± 0,04
КА, усл. ед.	3,5 ± 0,13	3,3 ± 0,12
	3,4 ± 0,11	2,8 ± 0,10*
МДА, ммоль/л	5,4 ± 0,18	5,6 ± 0,19
	5,3 ± 0,17	4,7 ± 0,16
Кортизол, нмоль/л	397 ± 15,2	426 ± 16,5
	365 ± 14,7	344 ± 13,4

Примечание: верхние значения показателя соответствуют исходному уровню (фон), нижние - после окончания курсового бинаурального воздействия; * - достоверное отличие от исходного значения при $p < 0,05$; # - достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы.

Также зафиксировано достоверное снижение содержания МДА и уровня кортизола в крови на 16,1 и 18,8%, что свидетельствует об активации стресс-лимитирующих механизмов, определяющих биологический потенциал бинауральных воздействий.

Для оценки функциональных резервов был использован алгоритм корреляционной адаптометрии, позволяющий оценить совокупность существующих связей между использованными в настоящем исследовании переменными.¹ Сформированная корреляционная матрица включала 22 переменные с образованием 231 корреляционной пары. Изменение интегрального количественного показателя корреляционной адаптометрии, в частности, ВКГ, представленное на Рисунке 5, наглядно демонстрирует достоверное снижение параметра в основной группе на 22%. Наблюдаемое под влиянием бинаурального фактора снижение суммарной величины взаимных корреляций (ВКГ) и повышение функциональной независимости между показателями отражает рост резервных возможностей организма, способных компенсировать воздействие стрессорного фактора за счет имеющегося у функциональных систем потенциала, реализация которого обеспечит сохранение гомеостаза.

В целом, полученные результаты позволяют заключить, что бинауральное воздействие в режиме курсового применения способствует повышению стресс-устойчивости организма здорового человека за счет преимущественной активации стресс-лимитирующих механизмов, включающие центральное представительство и периферическое звено. Наблюдаемая при этом совокупность изменений различных физиологических и регуляторных систем направлена на повышение функциональных резервов и адаптивных возможностей организма человека, проявляющееся улучшением его психологического статуса. Активируемые бинауральным воздействием саногенетические механизмы могут рассматриваться как основа эффективного восстановления нарушенных функций при различных патологических состояниях, обусловленных стресс-ассоциированными

¹ Методика корреляционной адаптометрии более подробно рассматривается в разделе 3.4.

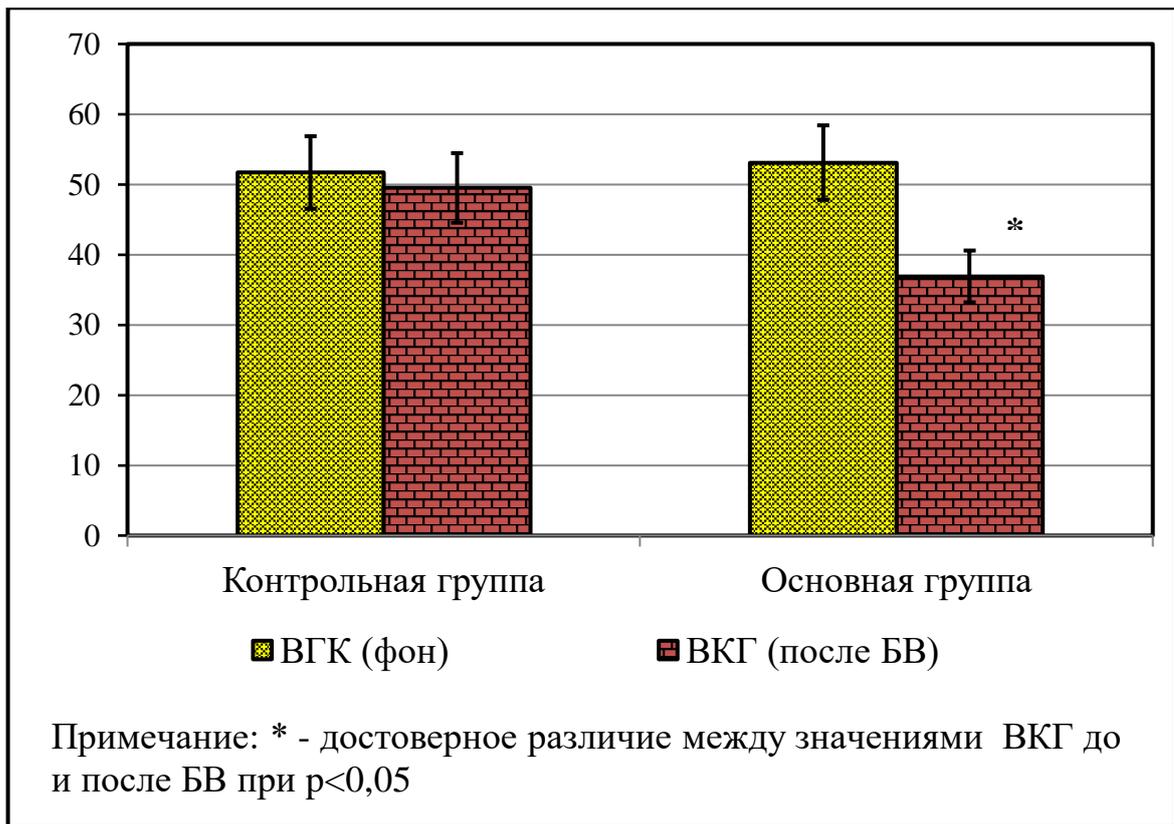


Рисунок 5 – Изменение веса корреляционного графа при курсовом применении бинаурального воздействия

расстройствами и нарушениями обмена веществ. Ниже представлены результаты использования бинауральных ритмов при посттравматическом стрессовом расстройстве, синдроме хронической усталости и метаболическом синдроме.

3.2. Возможности применения метода бинауральных воздействий у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством

Согласно клиническим рекомендациям, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом. При этом основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флэшбеков, повторяющихся сновидений и кошмаров, часто сопровождаясь тревогой и паникой [59]. По мнению ряда

исследователей, синдром ПТСР представляет собой смесь навязчивых воспоминаний о травматическом событии, избегания напоминаний о нем, эмоционального оцепенения и перевозбуждения [103, 184].

Актуальность ПТСР, прежде всего, обусловлена его высокой распространённостью. Около 3% взрослого населения страдает ПТСР в любой момент времени [147]. Распространенность в течение жизни составляет от 1,9% до 8,8% [93, 103], но этот показатель удваивается среди населения, затронутого конфликтом [206]. Согласно результатам Loignon A.A. et al., у свидетелей психотравмирующего события частота ПТСР составляет 10%, тогда как у тяжело пострадавших может достигать до 95% [167]. По данным популяционных исследований, существенное влияние на распространенность посттравматического стрессового расстройства оказывает характер психотравмы: от 8% – при несчастных случаях до 40% – у участников боевых действий [25].

Наряду с распространённостью актуальность ПТСР определяется его высокой коморбидностью с депрессивными, тревожно-фобическими, паническими, шизотипическими и соматоформными расстройствами, включающими проявления кардиореспираторных, опорно-двигательных, желудочно-кишечных и иммунологических нарушений [21, 122, 137, 141]. Психопатологические последствия перенесенного травматического события нередко представляют угрозу физической целостности, поскольку пациентов с ПТСР составляют группу повышенного риска самоубийства и суицидальных мыслей [25, 196].

Основными методами лечения ПТСР выступают психотерапия и фармакотерапия. Однако значительная часть пациентов с ПТСР, которые обращаются за лечением, имеют симптомы, которые трудно поддаются терапии с помощью психофармакологических препаратов и психокорректирующих методик [31, 33, 92]. Часто требуется смена метода терапии на другой и даже комбинирование методов лечения не всегда оказывается эффективным.

Результаты исследований, выполненных в последние годы в рамках рассматриваемой проблемы, убеждают в эффективности использования

немедикаментозных технологий, обладающих нейромодулирующим, анксиолитическим, седативным и стресс-протективным действием [13, 14, 72]. В этой связи наибольшую перспективу представляют бинауральные воздействия, которые способны синхронизировать электрическую активность головного мозга, тем самым модулируя психофункциональное состояние пациента [13]. К настоящему времени накоплено достаточно убедительных доказательств того, что бинауральные ритмы способны улучшать высшие интегративные функции ЦНС (память, обучаемость, способность к аналитической обработке информации и др.), повышать бдительность и сосредоточенность при выполнении операторской деятельности, стимулировать креативность [13]. Клинические симптомы, на которые направлены различные протоколы бинауральных ритмов, включают депрессию, память, парасимпатическую активацию и самооценку релаксации, вариабельность сердечного ритма, тревожность, гипертонию, сон, боль, шизофрению, болезнь Альцгеймера и психические состояния [13, 14].

Целью настоящего раздела исследования явилось изучение эффективности применения бинауральных воздействий для коррекции психофункционального состояния пациентов с ПТСР.

Исходное состояние пациентов с ПТСР, представленное в Таблице 7, характеризовалось повышением активности стресс-реализующих механизмов на фоне пониженного тонуса стресс-лимитирующих систем. Анализ параметров ВСР позволил выявить достоверные отклонения, характерные для лиц с ПТСР в виде снижения активности парасимпатического отдела ВНС. Наиболее отчетливо проявилось в значении индекса вагосимпатического взаимодействия, который у больных ПТСР превышал группу здоровых на 67% ($p < 0,05$). Данный показатель характеризует собой отношение низкочастотного компонента ВСР высокочастотному, и за счет депрессии высокочастотного спектра при ПТСР наблюдается прирост тонуса адренергических структур. В пользу пониженного уровня парасимпатических влияний дополнительно указывает более высокий по сравнению с группой здоровых индекс напряжения (+42%, $p < 0,05$).

Таблица 7 - Исходное состояние пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством

Показатели, ед. изм.	Группа здоровых (n=31)	Пациенты с ПТСР (n=65)
<i>Показатели вариабельности сердечного ритма</i>		
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСП (HF), мс ²	238 ± 7,9	152 ± 3,7*
Мощность спектра низкочастотного компонента ВСП (LF), мс ²	344 ± 13,1	378 ± 9,5*
Мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСП (VLF), мс ²	256 ± 7,4	268 ± 7,8
Общая мощность спектра (TP), мс ²	838 ± 17,6	798 ± 13,8
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), ед.	1,4 ± 0,06	2,5 ± 0,09*
Индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC), ед.	1,8 ± 0,08	2,33 ± 0,05*
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	45,9 ± 1,48	56,8 ± 1,22*
Индекс напряжения (ИН), ед.	55,4 ± 1,11	76,9 ± 1,84*
<i>Тест Спилбергера-Ханина</i>		
Реактивная тревожность, баллы	27,4 ± 0,91	46,2 ± 1,16*
Личностная тревожность, баллы	25,7 ± 0,85	33,8 ± 1,08*
<i>Тест САИ</i>		
Самочувствие, баллы	4,3 ± 0,16	3,6 ± 0,08*
Активность, баллы	4,2 ± 0,13	3,2 ± 0,06*
Настроение, баллы	4,8 ± 0,16	3,0 ± 0,07*
<i>Тест CAPS</i>		
Тяжесть симптома, баллы	8,6 ± 0,12	29,6 ± 0,68*
Частота встречаемости, симптома	9,1 ± 0,14	32,3 ± 0,82*
<i>Биохимические и гормональные маркеры стресса</i>		
МДА, ммоль/л	5,4 ± 0,18	6,4 ± 0,17*
Кортизол, нмоль/л	397 ± 15,2	486 ± 12,6*
Субстанция Р, нг/мл	0,12 ± 0,002	0,31 ± 0,008*
β-эндорфин, пмоль/л	33,1 ± 0,57	18,7 ± 0,48*

Примечание: * - достоверное отличие от группы здоровых при $p < 0,05$.

Сравнение исходных показателей психофизиологического состояния пациентов с ПТСР с группой здоровых по данным тестов САН и Спилбергера-Ханина указывало на снижение категорий самочувствия, активности и настроения на 25-36%, а также на более высокий уровень реактивной тревожности (+123%, $p < 0,05$). Значения профильной шкалы для оценки ПТСР - шкалы CAPS, достоверно свидетельствовали о преобладании симптомов заболевания по их выраженности и частоте.

На наличие стрессорных нарушений указывали результаты сравнительного анализа биохимических и гормональных показателей. В частности, в группе с ПТСР зафиксированы более высокие значения вторичного продукта ПОЛ (+56%, $p < 0,05$), кортизола (+64%, $p < 0,05$) и субстанции P (+158%, $p < 0,05$) при более низком содержании в крови β -эндорфина (-44%, $p < 0,05$).

Результаты курсового применения бинаурального ритма у пациентов с ПТСР представлены в Таблице 8. Следует отметить, что наиболее выраженная и достоверная динамика по параметрам, характеризующим психофункциональное состояние больных, была выявлена в основной группе. В частности, зафиксированы изменения статистических и частотных показателей ВСР, указывающих на усиление стресс-лимитирующих механизмов в регуляции ВНС. Это проявилось в увеличении относительной мощности высокочастотных колебаний ВСР при тенденции к снижению низкочастотной составляющей спектра. В результате коэффициент вагосимпатического баланса достоверно снизился на 20% ($p < 0,05$). Выявленная к окончанию курсового воздействия бинауральным ритмом депрессия индекса напряжения свидетельствовала о снижении тонуса симпатических влияний в автономном регуляторном контуре.

Положительная динамика, подтверждающая снижение уровня стрессорных влияний, отмечалась со стороны использованных психологических тестов. Нами установлено снижение реактивной тревожности на 37% ($p < 0,05$), а также повышение самочувствия, активности и настроения на 14-52% ($p < 0,05$) по опроснику дифференцированной самооценки функционального состояния.

Таблица 8 – Влияние курсового применения бинаурального ритма на психофункциональное состояние пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством

Показатели, ед. изм.	Контрольная группа (n=32)	Основная группа (n=33)
<i>Показатели variability сердечного ритма</i>		
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСП (HF), мс ²	155 ± 4,5	149 ± 4,3
	164 ± 4,8	204 ± 5,9*#
Мощность спектра низкочастотного компонента ВСП (LF), мс ²	373 ± 10,9	364 ± 11,2
	362 ± 10,6	341 ± 10,3
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), ед.	2,41 ± 0,07	2,44 ± 0,08
	2,20 ± 0,07	1,67 ± 0,05*#
Индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC), ед.	2,27 ± 0,06	2,38 ± 0,07
	2,16 ± 0,07	1,91 ± 0,06*#
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	57,2 ± 1,61	56,4 ± 1,55
	53,1 ± 1,58	48,4 ± 1,44*#
Индекс напряжения (ИН), ед.	75,8 ± 2,17	77,9 ± 2,25
	71,6 ± 2,15	59,5 ± 1,71*#
Вариационный размах (MxDMn), ед.	218 ± 5,9	209 ± 5,7
	226 ± 6,6	247 ± 7,3*#
<i>Тест Спилбергера-Ханина</i>		
Реактивная тревожность, баллы	45,2 ± 1,22	47,1 ± 1,36
	41,7 ± 1,26*	29,8 ± 0,84*#
Личностная тревожность, баллы	34,1 ± 1,12	33,5 ± 1,06
	33,5 ± 1,01	30,4 ± 0,87*#

Продолжение таблицы 8

<i>Тест САН</i>		
Самочувствие, баллы	3,5 ± 0,10	3,7 ± 0,11
	3,6 ± 0,11	4,2 ± 0,12*#
Активность, баллы	3,3 ± 0,07	3,1 ± 0,06
	3,5 ± 0,12	4,0 ± 0,11*#
Настроение, баллы	3,1 ± 0,04	2,9 ± 0,05
	3,3 ± 0,08	4,4 ± 0,13*#
<i>Тест CAPS</i>		
Тяжесть симптома, баллы	28,4 ± 0,77	30,8 ± 0,84
	27,5 ± 0,84	19,6 ± 0,60*#
Частота встречаемости симптома, баллы	31,2 ± 0,88	33,4 ± 0,96
	30,6 ± 0,93	21,3 ± 0,63*#
<i>Биохимические и гормональные маркеры стресса</i>		
МДА, ммоль/л	6,2 ± 0,18	6,6 ± 0,22
	6,3 ± 0,17	5,5 ± 0,15*#
Кортизол, нмоль/л	503 ± 15,8	469 ± 16,5
	469 ± 14,6	362 ± 10,6*#
Субстанция Р, нг/мл	0,29 ± 0,009	0,33 ± 0,011
	0,27 ± 0,008	0,19 ± 0,005*#
β-эндорфин, пмоль/л	17,5 ± 0,44	19,8 ± 0,53
	18,8 ± 0,53	25,3 ± 0,74*#

Примечание: верхний показатель внутри каждой клетки характеризует значение до лечения, нижний показатель – после лечения; * – достоверное отличие от исходного значения показателя при $p < 0,05$; # – достоверное отличие показателя после лечения от такового в контрольной группе при $p < 0,05$.

Особого внимания заслуживают результаты, отражающие изменение основных клинических проявлений по тесту CAPS. Под влиянием бинауральных

ритмов к окончанию курса отмечено достоверное снижение тяжести выраженности симптомов ПТСР на 37% и частоты их встречаемости на 25%.

Информативным паттерном стресс-реализующих механизмов выступают гормональные и биохимические показатели. В данном случае в результате курсового бинаурального воздействия наблюдали снижение концентрации вторичного продукта ПОЛ – МДА – на 17% и уровня кортизола на 23%. Динамика маркеров болевого синдрома (субстанции Р и β -эндорфина) убедительно продемонстрировала способность бинауральных ритмов проявлять гипоальгезивную активность, направленную на снижение болевой чувствительности за счет повышения порога восприятия боли.

В целом, использование курсового режима бинауральных воздействий способствует усилению у пациентов с ПТСР механизмов антистрессорной активности, направленных на нормализацию их психофункционального статуса на фоне повышенной активности гормональных и биохимических стресс-лимитирующих систем организма.

Согласно современным представлениям, бинауральное биение имеет нейрофизиологическую природу и представляет собой слуховую иллюзию, которая возникает, когда две или более чистых синусоидальных волны с близкими, но разными частотами (менее 1500 Гц и с разницей менее 40 Гц) подаются в стереонаушники [121]. Бинауральное восприятие ритма начинается в нижних буграх четверохолмия и верхних оливных ядрах [178], где интегрируются звуковые сигналы от каждого уха, и продолжается, когда нервные импульсы проходят через ретикулярную формацию в средний мозг, таламус, слуховую кору и другие области коры головного мозга [121].

Основу антистрессорной активности бинауральных ритмов составляют нейрофизиологические механизмы, позволяющие увеличивать синхронизацию между полушариями как на нервном, так и на поведенческом уровне, и этот эффект связан с «бинауральной интеграцией» [95, 97].

Новые эмпирические данные об электрокортикальных реакциях на бинауральные ритмы привели к росту интереса к нейрофизиологическим

коррелятам. В рамках этого направления изучается влияния бинауральных ритмов на когнитивные способности, ощущение тревоги, восприятие боли и эмоциональное состояние [108, 130]. Теоретическую основу данных эффектов при применении бинаурального ритма является гипотеза синхронизации мозговых волн (СМВ), поддержанная большинством исследований, в которых измерялась электроэнцефалографическая активность в ответ на бинауральные воздействия [148, 149, 177]. Установлено, что эффект возникает посредством синхронизации частоты нейронных колебаний с частотой слухового ритма, тем самым изменяя относительную мощность различных диапазонов частот ЭЭГ [142, 148, 149, 198]. Следовательно, поскольку различные энцефалографические диапазоны соответствуют различным психофункциональным состояниям, предполагается, что бинауральные ритмы могут вызывать различные эффекты в зависимости от частоты биений, которая будет определять электрокортикальную активность по механизму СМВ.

По мнению ряда авторов, использование бинаурального ритма проявляет корригирующую активность в отношении симптомов депрессии за счет устранения дофаминергической дисфункции [91, 118]. В исследовании, выполненном Daenguan P. et al., показано, что применение бинауральных ритмов с частотой 10 Гц способно вызвать частотную реакцию альфа-мозговых волн и снижать выраженность депрессивных проявлений [118]. Возможным механизмом противотревожного действия бинауральных ритмов, по мнению Peniston E.G. et Kulkosky P.J., является повышение уровня бета-эндорфина в сыворотке крови при воздействии альфа- и тета-частотами [182].

В исследовании, выполненном Padmanabhan R. et al., индукция состояний мозговых волн с помощью бинауральных ритмов дельта-диапазона использовалась для снижения уровня тревоги у пациентов, страдающих от хронической тревожности, перед выполнением амбулаторных хирургических операций [179]. Установлено анксиолитическое действие бинаурального ритма на показатели острой тревожности перед операцией, измеренные с помощью опросника для самооценки «Шкала тревожности». По мнению авторов, данное

исследование показывает, что прослушивание бинауральных ритмов перед операциями может помочь большинству пациентов справиться с тревогой, не оказывая негативного влияния на послеоперационное восстановление. Этот вывод важен, прежде всего, для тех пациентов, у которых есть противопоказания для использования фармакологической седации.

Оценивая эффективность технологии бинауральной ритмической медитации для лечения симптомов тревоги у амбулаторных пациентов психиатрических клиник, Yusim A. et Grigaitis J. пришли к выводу, что использование биений с частотой альфа-ритма вызывает достоверное снижение уровня ситуативной и общей тревожности [218]. da Silva Junior M. et al. представили результаты использования искусственных нейронных сетей для классификации эффектов синхронизации бинауральных ритмов [116]. Авторы установили, что наиболее выраженный противотревожный эффект наблюдается при использовании бинаурального воздействия в диапазоне альфа-ритма. Дополнительно установлен факт снижения активации симпатической нервной системы в исследуемой выборке.

В основе антистрессорного действия бинауральных ритмов лежат эффекты, направленные на устранение страха, проявлений стресса, боли и тревоги. В исследовании, представленном Al-Shargie F. et al., использовали бинауральную стимуляцию бета-ритмами (16 Гц) для повышения бдительности, внимательности и смягчения проявлений психологического стресса на рабочем месте [95]. Полученные объективные результаты убедительно свидетельствуют о том, что воздействие бинауральными ритмами бета-диапазона способствует снижению уровня стресса, что проявляется уменьшением в крови стрессорных гормонов и снижением уровня альфа-амилазы в слюне на фоне улучшения когнитивных функций, поведенческих и гемодинамических реакций головного мозга. О снижении выраженности стресса свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого исследования Lee M. et al. [163]. Исследуя бинауральные биения альфа- (8 Гц) и тета-диапазона (5 Гц), авторы склоняются к мнению, что в большей степени антистрессорная активность присуща тета-

волнам, способным значимо снижать тревожность. Данный вывод соответствует результатам других исследователей, показавших, что снижение уровня тревоги можно добиться использованием бинауральных ритмов дельта- и тета-частот в сочетании с музыкой [179].

Применительно к проблеме коррекции ПТСР патогенетически значимым выступает способность бинауральных ритмов устранять или снижать выраженность бессонницы, болевого синдрома, а также вызывать седативное действие. По мнению Lee E. et al., при воздействии бинауральным ритмом эффективно снижается кортикальное гипервозбуждение и возникает сонливость, уменьшающая симптомы бессонницы [162]. Выявленный анальгетический эффект бинауральных ритмов носит кумулятивный характер и проявляется как в отношении ноцицептивного характера боли, так и при нейропатических болевых синдромах [138, 219]. Седативное действие при воздействии бинауральными ритмами проявляется уменьшением уровня реактивной тревожности, снижения выраженности соматических и вегетативных проявлений тревоги, что формирует повышенную толерантность к физической нагрузке, а также увеличивает показатели самочувствия, активности, настроения и качества жизни в целом [13].

Таким образом, полученные результаты доказывают эффективность курсового применения бинауральных ритмов в коррекции психофункционального состояния пациентов с ПТСР. Терапевтический потенциал бинаурального ритма складывается из его способности устранять страх, проявления стресса, тревоги и депрессии, снижать выраженность бессонницы, болевого синдрома, а также вызывать развитие седативного эффекта. В основе развития антистрессорной активности бинауральных ритмов, обеспечивающих нормализацию психофункционального состояния больных, лежат нейрофизиологические механизмы, направленные на достижение синхронизации мозговых волн с частотными характеристиками бинауральных биений.

3.3. Механизмы реализации биологического потенциала бинауральных воздействий при проведении коррекции синдрома хронической усталости

Синдром хронической усталости (СХУ) в настоящее время занимает лидирующие позиции среди стресс-ассоциированных расстройств, которые в значительной степени затрагивают работоспособность и социальную активность пациента [72]. Этот недуг характеризуется изнуряющей утомляемостью в сочетании с некоторыми эндокринными, соматическими, неврологическими, иммунными и поведенческими расстройствами, а также болью различного генеза [135, 195]. В отличие от обычной, усталость при СХУ не проходит после нормального отдыха и значительно снижает активность, умственную и физическую работоспособность, лишает пациентов возможности деятельного участия в повседневной жизни. Согласно мнения ряда исследователей, этот синдром является следствием нарушений в системе адаптации к хроническим стрессорным воздействиям вследствие изменения состояния нейроэндокринной и иммунной систем, что сопровождается снижением энергетического обеспечения процессов самовосстановления [44, 49, 82, 96].

Особо следует выделить изменение физиологических взаимосвязей в системе гипофизарно-надпочечниковой системы, когда увеличение продукции кортикотропина у пациентов с СХУ не приводит к активации глюкокортикоидов, более того, секреция кортизола даже снижается, и именно этим объясняется кортизол-зависимая утомляемость, эмоциональные расстройства, нарушение режимов сна и бодрствования [17, 70]. Также доказано, что у пациентов с СХУ отмечается дефицит серотонина, что может быть связано с нарушением настроения, развитием депрессии и раздражительности, плохим аппетитом [193]. Проявление дисфункции иммунной системы у больных СХУ чаще всего выражается в активации провоспалительных цитокинов [216].

Столь разнообразный патофизиологический «портрет» СХУ объясняет появление многочисленных методов лечения этого заболевания, эффективность которых не всегда доказана, при этом мало внимания уделяется возможным

негативным последствиям применения лекарственных препаратов, например, глюкокортикоидов [201].

В этом плане особый интерес представляет немедикаментозные технологии восстановительной медицины, обладающие рядом преимуществ. Во-первых, они оказывают комплексное воздействие на организм пациентов, включая иммуномодулирующий эффект, активацию гормональной регуляции углеводного обмена и антистрессорных механизмов, улучшают психологический статус пациентов. Во-вторых, физические факторы практически не обладают побочным действием. И в-третьих, физиопроцедуры доступны широким слоям населения и современные физиотерапевтические технологии обладают значительным лечебным потенциалом [57].

В особой мере все это относится к бинауральным воздействиям, которые, оказывая влияние на ЦНС, активируют процессы самовосстановления в различных функциональных системах [3, 14]. К настоящему времени уже появились первые доказательства их успешного применения в комплексной терапии СХУ [13, 68]. Вместе с тем в этих исследованиях основное внимание уделялось влиянию аудиовизуальных воздействий на психологический компонент здоровья пациентов с СХУ, тогда как биологический потенциал бинауральных технологий несомненно значительно шире.

Целью данного направления исследования явилось комплексное изучение механизмов лечебного действия бинауральных воздействий у пациентов с СХУ.

Анализ исходного состояния пациентов с СХУ показал ярко выраженный системный характер нарушений в различных функциональных системах организма (Таблица 9). Установлено, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с СХУ значительно повышен уровень реактивной и личностной тревожности (соответственно на 136 и 141 %), тогда как признаки депрессии по шкале Бека были выражены примерно в 15 раз сильнее. В то же время самооценка своего состояния по тесту САН свидетельствовала о снижении самочувствия, активности и настроения на 22-36 %.

Таблица 9 – Психофизиологические, гормональные и биохимические маркеры у пациентов с синдромом хронической усталости

Показатели, ед. изм.	Группа здоровых (n=31)	Пациенты с СХУ (n=64)
<i>Тест Спилбергера-Ханина</i>		
Реактивная тревожность, баллы	27,4 ± 0,91	45,0 ± 1,34***
Личностная тревожность, баллы	25,7 ± 0,85	51,8 ± 1,41***
<i>Тест Бека</i>		
Шкала депрессии, баллы	3,03 ± 0,17	44,5 ± 1,13***
<i>Тест САН</i>		
Самочувствие, баллы	4,3 ± 0,16	3,1 ± 0,08***
Активность, баллы	4,2 ± 0,13	3,8 ± 0,10**
Настроение, баллы	4,8 ± 0,16	3,1 ± 0,09***
<i>Фибромиалгический синдром</i>		
ВАШ, баллы	0,74 ± 0,05	5,07 ± 0,20***
<i>Цитокиновый профиль</i>		
IL-4, пг/мл	4,02 ± 0,17	5,16 ± 0,13***
IL-5, пг/мл	1,25 ± 0,09	1,79 ± 0,05***
IL-13, пг/мл	10,7 ± 0,39	18,0 ± 0,30***
<i>Биохимические и гормональные показатели</i>		
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,15	5,4 ± 0,11*
Общий ХС, ммоль/л	4,6 ± 0,17	4,8 ± 0,08
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,04
КА, усл. ед.	3,5 ± 0,13	3,4 ± 0,08
Инсулин, мкЕд/мл	12,9 ± 0,35	20,2 ± 0,16***
Индекс НОМА, усл. ед.	2,69 ± 0,10	4,85 ± 0,12***
АКТГ, пг/мл	23,3 ± 1,01	49,6 ± 1,83***
Кортизол, нмоль/л	397 ± 15,2	160 ± 8,5**
Серотонин, нг/мл	188 ± 10,2	139 ± 3,7***
<i>Показатели оксидативного стресса</i>		
МДА, ммоль/л	5,4 ± 0,18	6,7 ± 0,19***
Каталаза, ед. акт. /г Нб	119 ± 3,28	70 ± 2,25***
СОД, ед. акт. /г Нб	1150 ± 23,5	705 ± 17,1***

Примечание: звездочками обозначения достоверность различия между группами пациентов (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).

Системные проявления этого синдрома регистрировались в усилении активности провоспалительных цитокинов (на 28-68 %) и ярко выраженном дисбалансе в системе ПОЛ, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса – уровень МДА был выше референсных значений на 70,5 % при снижении активности ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и СОД) соответственно на 38 и 40 %. Особо следует отметить факт повышения уровня глюкозы в крови и инсулина, что однозначно трактуется как проявление резистентности к гипогликемическому гормону, о чем убедительно свидетельствует существенное увеличение расчетного индекса НОМА на 84,2 %. Учитывая тот факт, что у пациентов с СХУ не было отмечено существенного различия в индексе массы тела по сравнению со здоровыми добровольцами (его величина составила соответственно $27,6 \pm 0,17$ и $27,0 \pm 0,12$), можно полагать, что снижение чувствительности тканей к инсулину является одной из причин нарушений энергостатуса, провоцирующих развитие хронического утомления. В то же время существенных изменений липидного обмена у пациентов с СХУ не было зарегистрировано.

Анализ состояния одного из звеньев гипофизарно-надпочечниковой системы подтвердил известный факт рассогласования секреции АКТГ и кортизола [70, 166] – увеличение более чем в 2 раза продукции кортикотропина у пациентов с СХУ не сопровождалось повышением концентрации глюкокортикоида в крови, более того, отмечалось снижение кортизолемии на 28,9 %. Одновременно отмечалось и ожидаемое уменьшение секреции серотонина на 26,1 %. Дополнительно отметим, что если у здоровых добровольцев между уровнем в крови АКТГ и кортизола отмечалась положительная достоверная корреляционная связь ($\rho = +0,497$; $p < 0,05$), то у пациентов с СХУ она практически отсутствовала ($\rho = +0,116$; $p > 0,05$). О важной роли кортизоловой недостаточности в формировании основных клинических проявлений СХУ свидетельствуют достоверные значения коэффициентов парной корреляции между кортизолом и результатами тестов Бека и Спилбергера-Ханина (значения « ρ » варьировали от –

0,348 до $-0,512$). Аналогичные зависимости были отмечены между уровнем серотонина и тревожностью ($\rho = -0,392$; $p < 0,05$) и депрессией ($\rho = -0,406$; $p < 0,05$).

Исследование исходного состояния пациентов с СХУ в сравнении с группой здоровых позволило в комплексе оценить состояние различных функциональных систем организма, выявить особенности изменения их взаимосвязи, вычлнить параметры, которые определяют узловые точки патогенеза заболевания. Доказано, что хроническая утомляемость провоцируется многими факторами, среди которых неадекватность реакции пациентов на хронический стресс за счет дискоординации в гипофизарно-надпочечниковой оси, угнетение продукции серотонина и кортизола, что становится причиной появления тревожности, депрессии и низкой самооценки пациентами своего состояния, нарушения в системе ПОЛ по типу оксидативного стресса, активации провоспалительных цитокинов, снижения чувствительности тканей к действию инсулина, что в значительной степени ограничивает потенциал энергетического обеспечения процессов самовосстановления. Аналогичные факты ранее отмечали многие исследователи [44, 49, 82, 96, 135, 195], однако только в настоящей работе впервые был проведен системный анализ психофизиологических, гормональных, метаболических и иммунных изменений при СХУ.

Курсовое применение этого физиотерапевтического фактора оказало весьма существенное влияние на основные патологические проявления СХУ (Таблица 10). Установлено, что лечебный эффект аудиовизуального воздействия проявился в различных функциональных системах, за исключением липидного обмена. В достоверной форме выявлялось снижение реактивной и личностной тревожности (на 33 и 28 %), а также выраженности депрессии (на 48 %) при увеличении всех показателей теста САН на 23-42 %. Не так значительно, но все-таки достоверно уменьшилась активность провоспалительных цитокинов на 8-9 %. Несмотря на то, что гликемия изменилась в минимальной степени, за счет достоверного снижения уровня инсулина в крови достоверно уменьшился индекс НОМА на 22,8 %. Особо выделим повышение продукции кортизола и серотонина, что

Таблица 10 – Эффективность применения бинауральных воздействий у пациентов с синдромом хронической усталости

Показатели, ед. изм.	Контрольная группа (n=32)	Основная группа (n=32)
<i>Тест Спилбергера-Ханина</i>		
Реактивная тревожность, баллы	44,6 ± 1,94 40,4 ± 1,69**	45,4 ± 1,89 30,5 ± 1,33***
Личностная тревожность, баллы	52,7 ± 2,05 47,0 ± 1,75*	50,9 ± 1,97 36,6 ± 1,42***
<i>Тест Бека</i>		
Шкала депрессии, баллы	41,8 ± 1,45 30,1 ± 0,92**	47,2 ± 1,59 24,4 ± 0,72***
<i>Тест САН</i>		
Самочувствие, баллы	3,02 ± 0,11 3,82 ± 0,14*	3,09 ± 0,12 4,29 ± 0,19**
Активность, баллы	3,85 ± 0,15 4,15 ± 0,18	3,67 ± 0,14 4,50 ± 0,21*
Настроение, баллы	3,17 ± 0,12 3,89 ± 0,15*	3,08 ± 0,15 4,37 ± 0,20*
<i>Фибромиалгический синдром</i>		
ВАШ, баллы	5,14 ± 0,32 4,79 ± 0,27	4,91 ± 0,30 4,04 ± 0,23*
<i>Цитокиновый профиль</i>		
IL-4, пг/мл	5,24 ± 0,19 5,01 ± 0,17	5,08 ± 0,17 4,67 ± 0,15*
IL-5, пг/мл	1,70 ± 0,08 1,62 ± 0,06	1,84 ± 0,10 1,58 ± 0,09
IL-13, пг/мл	18,7 ± 0,55 17,6 ± 0,52	17,3 ± 0,49 15,8 ± 0,40*
<i>Биохимические и гормональные показатели</i>		
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 0,20 5,2 ± 0,16	5,4 ± 0,17 4,9 ± 0,14
Инсулин, мкЕд/мл	21,5 ± 0,38 20,4 ± 0,31	18,9 ± 0,32 16,0 ± 0,27**
Индекс НОМА, усл. ед.	5,26 ± 0,40 4,68 ± 0,29	4,52 ± 0,32 3,49 ± 0,21*
Общий ХС, ммоль/л	4,7 ± 0,23 4,8 ± 0,25	4,9 ± 0,22 4,6 ± 0,24
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,09 1,1 ± 0,11	1,2 ± 0,10 1,2 ± 0,08
КА, усл. ед.	3,7 ± 0,15 3,4 ± 0,16	3,1 ± 0,17 2,9 ± 0,13*

Продолжение таблицы 10

АКТГ, пг/мл	52,3 ± 2,60 49,8 ± 2,46	47,0 ± 2,51 25,9 ± 1,77***
Кортизол, нмоль/л	149 ± 5,7 162 ± 6,9	171 ± 6,4 198 ± 7,6*
Серотонин, нг/мл	136 ± 5,1 149 ± 5,6	142 ± 5,5 174 ± 7,0**
<i>Показатели оксидативного стресса</i>		
МДА, ммоль/л	6,90 ± 0,32 5,85 ± 0,25*	6,44 ± 0,34 5,09 ± 0,26**
Каталаза, ед. акт./г Нв	70,7 ± 4,08 78,2 ± 4,25	68,6 ± 3,62 84,5 ± 4,78*
СОД, ед. акт./г Нв	718 ± 26,6 735 ± 29,0	692 ± 24,9 803 ± 32,6*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – после лечения; звездочками обозначения достоверность различия динамики показателя (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

коррелировало со снижением тревожности и депрессии (коэффициент ранговой корреляции Спирмена варьировал от $-0,517$ до $-0,580$). О снижении активности патологических процессов свидетельствовало уменьшение проявлений хронического оксидативного стресса, что проявилось в уменьшении концентрации МДА на 21,0 % и повышении активности СОД и каталазы на 23,2 и 16,0 %.

У пациентов контрольной группы было зафиксировано только небольшое (но достоверное) улучшение показателей различных тестов и снижение уровня МДА.

Таким образом, бинауральная терапия, активирует центральные механизмы процессов самовосстановления, проста в применении, финансово доступна широким слоям населения и может рекомендоваться в комплексных программах лечения СХУ.

Проведенные исследования позволили установить, что в реализации терапевтического потенциала бинауральных воздействий лежит полимодальность их действия, способность через активацию стресс-инициирующих реакций восстановить эволюционно отработанную модель ответных реакций организма на

необычное, новое для него воздействие, чему способствовало улучшение инсулиновой регуляции метаболизма глюкозы, что априори активируем энергетическое обеспечение реакций самовосстановления.

К сожалению, пока не известны интимные механизмы реализации биологического потенциала бинауральных биений, однако имеющиеся научные факты позволяют утверждать, что благодаря своей высокой проникающей способности бинауральный ритм оказывает воздействие на глубинные структуры мозга без проявления тепловых эффектов [13, 113].

В целом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о достижении достаточно выраженного регресса основных патогенетических проявлений синдрома хронической усталости, что объективно подтверждает эффективность курсового использования бинаурального ритма при проведении комплексной реабилитации пациентов, страдающих данной патологией. Выраженная саногенетическая направленность метода бинаурального воздействия в отношении коррекции психосоматических нарушений у пациентов с СХУ сочетается с отсутствием негативных явлений и быстрым достижением положительного эффекта и характеризуется неинвазивностью и технической простотой исполнения. В то же время необходимо отметить, что разработка более эффективных программ реабилитации больных с СХУ, учитывая сложный, полисистемный механизм формирования этого патологического состояния, должна опираться на высокоинформативные технологии цифровой медицины и построение многофакторных прогностических информационных моделей с выделением биомаркеров-предикторов, определение которых позволит оптимизировать реабилитационную программу в сторону персонализации показаний для ее применения как на начальном, донозологическом этапе, так и на этапе выраженных клинических проявлений.

3.4. Оценка эффективности курсового применения бинаурального ритма у пациентов с метаболическим синдромом

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [63]. Патологический кластер взаимосвязанных метаболических факторов риска в виде нарушения чувствительности тканей к инсулину и обмена жиров и углеводов непосредственно повышают риск развития ИБС, сахарного диабета II типа и их катастрофических осложнений [194].

Возрастающая актуальность проблемы МС обусловлена, прежде всего, агрессивным распространением данного патологического состояния, что позволило экспертам ВОЗ назвать его пандемией 21 века [199]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, распространенность МС составляет от 20 % (в странах Западной Европы) до 45 % (в Индии). В России МС диагностируется у 20,6 % трудоспособного населения [48]. Необходимо также подчеркнуть высокую социальную значимость МС, поскольку заболевания его формирующие, существенно влияют на основные демографические показатели – продолжительность жизни и смертность населения. У пациентов с МС в 3-4 раза повышается риск смерти от инсульта и инфаркта [110].

Применение лекарственных средств для коррекции основных патогенетических проявлений МС носит, на первый взгляд, вполне оправданный характер. Однако такой подход неминуемо ведет к полипрагмазии с последующим развитием комплекса неблагоприятных побочных реакций.

Альтернативой медикаментозной терапии выступают методы восстановительной медицины, основанные на применении лечебных физических факторов, в механизме действия которых значительная роль отводится их неспецифическому активирующему действию на эволюционно сформированные процессы самовосстановления [61]. Среди последних определенный интерес

представляют бинауральные воздействия, которые могут изменять активность нейрогуморальных регуляторных центров, имеющих прямое отношение к метаболизму нутриентов и энергии [14]. В этом плане большой научный и практический интерес представляет изучение возможности применения этого фактора на стресс-иницирующие и стресс-лимитирующие механизмы в условиях развития МС.

Целью настоящего раздела исследования явилось изучение эффективности применения бинауральных воздействий для коррекции стрессорных реакций и адаптивных процессов у пациентов с метаболическим синдромом.

Результаты сравнительной оценки исследуемых параметров у пациентов с МС и группы здоровых позволили установить повышение активности стресс-иницирующих реакций, что проявилось изменением соотношения мощности спектра высокочастотного и низкочастотного компонентов вариабельности сердечного ритма в сторону повышения симпатических влияний, более высокими концентрациями кортизола и продуктов ПОЛ на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов, а также возросшим уровнем глюкозы, общего ХС и КА (Таблица 11). Исследование исходного состояния пациентов с МС в сравнении с группой здоровых позволило оценить неспецифические стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы организма, которые, имея реципрочно направленный физиологический характер, отражают функциональные резервы и адаптивные возможности организма [12]. Стресс-реализующие механизмы, инициируемые повышенным тонусом адренергических структур, обеспечивают запуск процессов срочного периода адаптации, который в условиях достаточного запаса резервных возможностей приводит к повышению резистентности. В условиях, когда цена адаптивной перестройки под влиянием стрессорной активации сопряжена с развитием функциональной недостаточности регуляторных систем организма, развивается истощение адаптивных механизмов организма, проявляющееся снижением общей резистентности, нарушением энергопластического обеспечения гомеостаза и развитием дезадаптивных состояний [64].

Таблица 11 – Сравнительная оценка клинико-функциональных и лабораторных параметров у пациентов с метаболическим синдромом и группы здоровых

Показатели, ед. изм.	Группа здоровых (n=31)	Пациенты с МС (n=60)
<i>Показатели вариабельности сердечного ритма</i>		
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСР (HF), мс ²	234 ± 4,56	116 ± 2,41*
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСР (HF), мс ²	339 ± 6,97	315 ± 10,07
Мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР (VLF), мс ²		
Общая мощность спектра (TP), мс ²		
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), ед.	1,45 ± 0,02	2,72 ± 0,08*
Индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC), ед.	1,75 ± 0,04	1,99 ± 0,06*
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	46,7 ± 0,75	29,6 ± 0,89*
Индекс напряжения (ИН), ед.	54,1 ± 0,81	85,3 ± 2,46*
<i>Метаболические параметры энергостатуса и уровень гормонов</i>		
Глюкоза, ммоль/л	4,86 ± 0,07	6,19 ± 0,21*
Общий ХС, ммоль/л	4,57 ± 0,08	6,12 ± 0,18*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 ± 0,02	0,93 ± 0,03*
КА, усл. ед.	2,81 ± 0,06	5,59 ± 0,17*
Инсулин, мкЕд/мл	11,4 ± 0,23	23,1 ± 0,69*
Кортизол, нмоль/л	296 ± 5,7	504 ± 15,1*
Индекс (НОМА), ус. ед.	2,31 ± 0,03	6,36 ± 0,20*
<u>Маркеры оксидативного стресса</u>		
МДА, нмоль/мл	4,1 ± 0,07	7,9 ± 0,24*
Основания Шиффа, отн. ед./мл	3,3 ± 0,06	6,6 ± 0,18*
Каталаза, ед. акт./г Нб	137 ± 2,72	76 ± 2,26*
СОД, ед. акт./г Нб	1206 ± 24,22	759 ± 22,69*

Примечание: * - достоверное отличие от группы здоровых при p<0,05.

У пациентов с МС наблюдали дисбаланс в функционировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, проявляющейся повышением активности симпатoadреналовой системы на фоне снижения антистрессорных факторов. Это проявилось достоверным повышением индекса напряжения, индекса вагосимпатического взаимодействия и индекса централизации по сравнению с группой здоровых на 57,7, 87,6 и 13,7% ($p < 0,05$) соответственно.

Наблюдаемое снижение индекса вагосимпатического взаимодействия обусловлено достоверным уменьшением мощности спектра высокочастотного компонента ВСР на 50,4% ($p < 0,05$), что указывает на снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС [47].

Полученные данные убедительно подтверждают системный характер патологических реакций при МС, что обосновывает перспективность применения терапевтических процедур с полимодальным характером действия, к которым и относятся бинауральные воздействия.

Результаты курсового использования бинаурального ритма для коррекции стрессорных реакций и адаптивных процессов у пациентов с МС приведены в Таблице 12. Как следует из представленных данных, использование бинаурального воздействия сопровождалось выраженной динамикой оцениваемых параметров стресс-иницирующих и стресс-лимитирующих систем у пациентов с МС. Изменения показателей variability сердечного ритма отчетливо указывали на усиление влияния стресс-лимитирующих механизмов к окончанию курсового лечения. В пользу данного утверждения свидетельствует достоверное повышение ряда параметров, в частности, среднеквадратичного отклонения разности двух смежных кардиоинтервалов (+53,6%, $p < 0,05$), диапазона вариационного размаха кардиоинтервалов (+31,2%, $p < 0,05$), а также мощности высокочастотных колебаний спектра (+57,1%, $p < 0,05$). С другой стороны, снижение индексов напряжения и централизации в управлении сердечным ритмом и мощности спектра низкочастотного компонента ВСР повлекло за собой уменьшение индекса вагосимпатического взаимодействия.

Таблица 12 – Влияние курсового применения бинауральных воздействий на клинико-функциональные и лабораторные проявления метаболического синдрома

Показатели, ед. изм.	Пациенты с метаболическим синдромом (n=60)	
	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСП (HF), мс ²	119 ± 3,5	114 ± 3,2
	131 ± 4,1	179 ± 5,4*#
Мощность спектра высокочастотного компонента ВСП (HF), мс ²	322 ± 9,4	309 ± 9,0
	315 ± 8,8	243 ± 7,1
Мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСП (VLF), мс ²	264 ± 7,7	269 ± 7,5
	272 ± 8,3	258 ± 7,9
Общая мощность спектра (TP), мс ²	707 ± 19,8	694 ± 19,3
	718 ± 20,5	683 ± 22,3
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/ HF), усл. ед.	2,70 ± 0,09	2,72 ± 0,08
	2,39 ± 0,07	0,91 ± 0,03*#
Индекс централизации в управлении сердечным ритмом (IC), ед.	2,01 ± 0,070	1,97 ± 0,067
	1,93 ± 0,069	1,82 ± 0,061
Параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R (RMSSD), ед.	31 ± 1,1	28 ± 1,0
	35 ± 1,2	43 ± 1,4*#
Индекс напряжения (ИН), ед.	84 ± 2,9	86 ± 3,1
	79 ± 2,7	61 ± 2,1*#
ПАРС, баллы	5,6 ± 0,19	5,7 ± 0,18
	4,1 ± 0,14*	3,3 ± 0,11*#
Глюкоза, ммоль/л	6,21 ± 0,18	6,15 ± 0,16
	6,02 ± 0,15	5,26 ± 0,14*#
Общий ХС, ммоль/л	6,10 ± 0,17	6,15 ± 0,18
	5,98 ± 0,18	5,74 ± 0,16

Продолжение таблицы 12

ХС ЛПВП, ммоль/л	0,93 ± 0,03	0,95 ± 0,04
	0,98 ± 0,03	1,01 ± 0,05
КА, усл. ед.	5,55 ± 0,16	5,47 ± 0,16
	5,10 ± 0,14	4,68 ± 0,12*#
Инсулин, мкЕд/мл	22,7 ± 0,79	23,4 ± 0,82
	21,4 ± 0,73	19,9 ± 0,55*#
Кортизол, нмоль/л	512 ± 17,4	498 ± 17,4
	486 ± 17,1	403 ± 13,7*#
Индекс НОМА, ус. ед.	6,28 ± 0,19	6,40 ± 0,21
	5,73 ± 0,16	4,65 ± 0,12*#
МДА, нмоль/мл	7,8 ± 0,27	8,0 ± 0,28
	7,5 ± 0,26	6,5 ± 0,21*##
ОШ, отн. ед./мл	6,7 ± 0,23	6,4 ± 0,22
	6,4 ± 0,22	4,7 ± 0,18*#
Каталаза, ед. акт./г Нв	77 ± 2,7	74 ± 2,6
	81 ± 2,8	98 ± 3,3*#
СОД, ед. акт./г Нв	753 ± 26,4	761 ± 25,8
	774 ± 26,8	845 ± 28,7*#
Коэффициент антиоксидантной защиты (КАОЗ), усл. ед.	1,00 ± 0,03	1,00 ± 0,03
	1,09 ± 0,04	1,58 ± 0,04*#

Примечание: верхний показатель внутри каждой клетки характеризует значение до лечения, нижний показатель – после лечения; * – достоверное отличие от исходного значения показателя при $p < 0,05$; # – достоверное отличие показателя после лечения от такового в контрольной группе при $p < 0,05$.

Оценка биохимических показателей позволила установить, что в условиях курсового использования воздействия наблюдается достоверная активация стресс-лимитирующих механизмов, которые снижали выраженность стресс-реализующих проявлений, доминировавших в исходном состоянии пациентов с

метаболическим синдромом. Это проявилось в достоверном снижении уровня кортизола в крови на 23,6% ($p < 0,05$), а также концентрации вторичных (МДА) и конечных (ОШ) продуктов перекисного метаболизма на 18,8 и 26,6 % соответственно. О восстановлении баланса про- и антиоксидантных систем указывает положительная динамика активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы. Динамика коэффициента антиоксидантной защиты, интегративно оценивающего соотношение про- и антиоксидантных механизмов, позволила установить, что эффект, выявленный в основной группе с применением бинауральных воздействий, превосходил значение контроля на 45 %.

Курсовое применение метода бинаурального воздействия в основной группе вызывало достоверное снижение коэффициента атерогенности и уровня глюкозы в крови соответственно на 16,9 и 15 % соответственно. При этом на фоне этих изменений у пациентов с метаболическим синдромом отмечалось снижение базальной секреции инсулина. Данный феномен в совокупности с гипогликемическим эффектом обеспечил значимое уменьшение индекса инсулинорезистентности на 27,3 % ($p < 0,05$).

В целом, выявленная положительная динамика параметров, характеризующих проявления МС, свидетельствует о формировании и проявлении выраженного терапевтического потенциала при курсовом использовании бинаурального ритма.

Корректирующий потенциал бинауральной терапии реализуется за счет воздействия на глубинные структуры мозга без проявления тепловых эффектов, что возможно благодаря высокой проникающей способности фактора [13, 113].

К настоящему времени считаются доказанными следующие эффекты, раскрывающие механизмы терапевтического действия фактора:

– усиление взаимодействия коркового представительства центральной нервной системы и подкорковых лимбических и гипоталамо-гипофизарных структур, включая расположенные в них регуляторные центры поддержания

деятельности функциональных систем, обеспечивающих адаптивные возможности и функциональные резервы организма [128];

– неспецифическое раздражающее действие ЦНС, направленное на реализацию психокорректирующего эффекта, усиление адаптогенеза и стресс-лимитирующих систем [14, 128];

– корректирующее действие на иммунную, эндокринную и автономную нервную системы [13, 14];

– антиоксидантное и антиноцицептивное действие [14, 202].

Важным в научном и теоретическом плане является вопрос о механизме повышения инсулин-рецепторного взаимодействия при применении бинаурального воздействия. С точки зрения системной биологии рецептор инсулина может быть отнесен к каналообразующим рецепторам, поскольку в результате взаимодействия рецептора и его лиганда (инсулина) запускается каскад реакций, направленных на активацию транспортного белка ГЛЮТ-4 [102]. Этот белок-переносчик образует для глюкозы трансмембранный канал. На сегодняшний день можно выделить два гипотетических механизма повышения рецепторной чувствительности к инсулину при применении метода бинаурального воздействия:

1) антиоксидантный механизм, благодаря которому устраняется перекисная модификация рецептора, в частности, его контактных сайтов для взаимодействия с инсулином;

2) нейрогуморальный механизм конформационной модификации рецептора, из-за чего также возрастает доступность и сродство обоих сайтов рецептора для лиганда. Генерация регуляторных влияний может исходить как из структур ЦНС, так и из эндокринного представительства ЖКТ в виде АПУД-системы.

Результаты проведенных исследований позволили оценить терапевтический потенциал бинауральных воздействий у пациентов с МС с позиции доказательной медицины. Во-первых, первоначально был проведен системный анализ патологических изменений в организме пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами и было доказано наличие не только нарушений в системе обмена

углеводов и липидов, но и преобладание стресс-инициирующих реакций над стресс-лимитирующими, что лишний раз подтвердило валидность наших методик исследования и позволило выделить наиболее информативные показатели. Во-вторых, установлено, что бинауральные биения активируют регуляторный потенциал головного мозга, что трансформируется не только в регресс стрессорных реакций, но и оптимизацию инсулиновой регуляции метаболизма углеводов и липидов. В то же время факт существенного (почти на треть) снижения индекса инсулинорезистентности после курсового применения бинауральных воздействий кроме несомненной практической значимости имеет большое теоретическое значение, поскольку априори требует проведения дополнительных исследований в области механизмов центральной регуляции инсулинрецепторного взаимодействия.

3.5. Информативность метода корреляционной адаптометрии (корреляционных плеяд) в оценке системных реакций организма на бинауральное воздействие

Целью настоящего направления исследования явилось изучение информативности метода корреляционной адаптометрии в оценке системных реакций организма на бинауральное воздействие.

Анализ исходного состояния пациентов с различными патологическими синдромами показал, что в ряде случаев отклонения от референсных значений были примерно одинаковыми, что свидетельствует о наличии общих механизмов ответных реакции организма на неблагоприятную ситуацию (Таблица 13). В частности, это проявляется в увеличении индексов напряжения, вагосимпатического взаимодействия, НОМА, содержания IL-13, усилении активности прооксидантных факторов и ухудшении параметров тестов САН и Спилбергера-Ханина. С другой стороны, секреция кортизола была значительно повышена при МС и ПТСР, но парадоксально снижена при СХУ. Также

Таблица 13 – Характеристика исходного состояния пациентов с различными патологическими синдромами

Показатели	Здоровые добровольцы (n=31)	ПТСР (n=65)	СХУ (n=64)	МС (n=60)
Индекс напряжения, усл. ед.	55,4 ± 1,11	76,9 ± 1,84***	64,8 ± 1,25***	85,3 ± 2,46***
Индекс вагосимпатического взаимодействия, усл. ед.	1,4 ± 0,06	2,5 ± 0,09***	1,80 ± 0,09**	2,72 ± 0,08***
Тест САН (суммарно), баллы	13,3 ± 0,24	9,80 ± 0,13***	10,0 ± 0,21***	11,6 ± 0,21***
Тест Спилбергера-Ханина (суммарно), баллы	53,1 ± 1,36	100,0 ± 1,88***	96,8 ± 2,49***	57,9 ± 1,19***
Болевой синдром, баллы	0,74 ± 0,05	4,77 ± 0,14***	5,07 ± 0,20***	0,83 ± 0,04
Индекс НОМА, усл. ед.	2,69 ± 0,10	3,20 ± 0,10*	4,85 ± 0,12***	6,36 ± 0,20***
КА, усл. ед.	3,5 ± 0,13	3,6 ± 0,11	3,4 ± 0,08	5,59 ± 0,17***
Кортизол, нмоль/л	397 ± 15,2	486 ± 12,6***	160 ± 8,5**	504 ± 15,1***
МДА, ммоль/л	5,4 ± 0,18	6,4 ± 0,17***	6,7 ± 0,19***	7,9 ± 0,24***
Каталаза, ед. акт./г Нб	119 ± 3,28	84 ± 2,11***	70 ± 2,25***	76 ± 2,26***
СОД, ед. акт./г Нб	1150 ± 23,5	794 ± 20,7***	705 ± 17,1***	759 ± 22,69***
IL-13, пг/мл	10,7 ± 0,39	13,0 ± 0,18**	18,0 ± 0,30***	14,9 ± 0,25 ***
Субстанция Р, нг/мл	0,18 ± 0,007	0,31 ± 0,008***	0,33 ± 0,012**	0,21 ± 0,008
β-эндорфин, пмоль/л	30,6 ± 0,61	18,7 ± 0,48***	27,9 ± 0,45*	31,5 ± 0,48

Примечание: звездочками обозначены достоверные различия по сравнению с показателями здоровых добровольцев (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001)

повышение продукции субстанции P и снижение уровня в крови β -эндорфина было зарегистрировано только у пациентов с ПТСР и СХУ. Возможно, эти изменения связаны с наличием в этих больных болевого синдрома.

Представляет интерес еще одно сравнение. Если проанализировать степень отклонения от референсных значений всех 14 показателей, тот окажется, что для МС она составила $56,8 \pm 2,84\%$, ПТСР – $98,6 \pm 5,17$ и СХУ – $84,5 \pm 4,82\%$. Полагаем, что такое, не совсем традиционное сравнение все-таки свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у пациентов с посттравматическими стрессорными расстройствами и синдромом хронической усталости. Проведение матричного корреляционного анализа для 14 параметров позволило получить по каждому синдрому 91 коэффициент парной корреляции, при этом применение метода корреляционной адаптометрии позволило выявить несколько закономерностей (Таблица 14).

Во-первых, более всего теснота взаимосвязей (по сравнению с другими показателями) была выявлена у пациентов с МС для индекса инсулинорезистентности, у пациентов с ПТСР и СХУ – для кортизола, что предполагает участие этих параметров в качестве центров патологических корреляционных плеед. И если индекс инсулинорезистентности – это известный и объективный показатель степени выраженности метаболического синдрома, то с кортизолом не все так просто. С одной стороны, кортизол – гормон стресса и его роль в посттравматических стрессорных расстройствах не вызывает сомнений, тем более что одновременно у этих пациентов отмечаются все признаки оксидативного стресса (см. Таблицу 12). Однако при СХУ на фоне активации оксидативного стресса отмечается парадоксальная реакция – снижение продукции кортизола, что, по-видимому, является следствием рассогласования в гипофизарно-надпочечниковой эндокринной оси и одной из специфических особенностей СХУ. Именно этим во многом объясняется появление при этом синдроме усталости, утомляемости и снижение физической работоспособности [72].

Таблица 14 – Корреляционные плеяды у пациентов с различными патологическими состояниями

Показатели	ПТСР	СХУ	МС
	Центры корреляционных плеяд		
	Кортизол	Кортизол	НОМА
Индекс напряжения	+0,420***	-0,492***	+0,516***
Индекс вагосимпатического взаимодействия	+0,305*	-0,361*	+0,322*
Тест САН	-0,494***	-0,448**	-0,248
Тест Спилбергера-Ханина	+0,477***	-0,533***	+0,241
Болевой синдром	+0,348**	-0,505***	+0,074
Индекс НОМА	+0,218	-0,452**	–
КА	+0,167	+0,085	+0,537***
Кортизол	–	–	+0,409**
МДА	+0,552***	-0,216	+0,366**
Каталаза	-0,380**	+0,190	-0,272*
СОД	-0,316*	+0,247	-0,204
IL-13	+0,274*	-0,188	+0,335*
Субстанция Р	+0,466**	-0,325**	+0,116
β-эндорфин	-0,249*	+0,208**	+0,108
Вес корреляционного графа G	4,64	4,25	3,52

Примечание: звездочками обозначены достоверные значения коэффициентов корреляции (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$)

Во-вторых, анализ ВКГ свидетельствует о том, что степень выраженности патологических системных проявлений МС была меньше, чем при других синдромах, тогда как при ПТСР она была максимальной (Рисунок 6). Полагаем,

этот факт подтверждает высказанное нами выше предположение о меньшей степени выраженности нарушений у пациентов с МС.

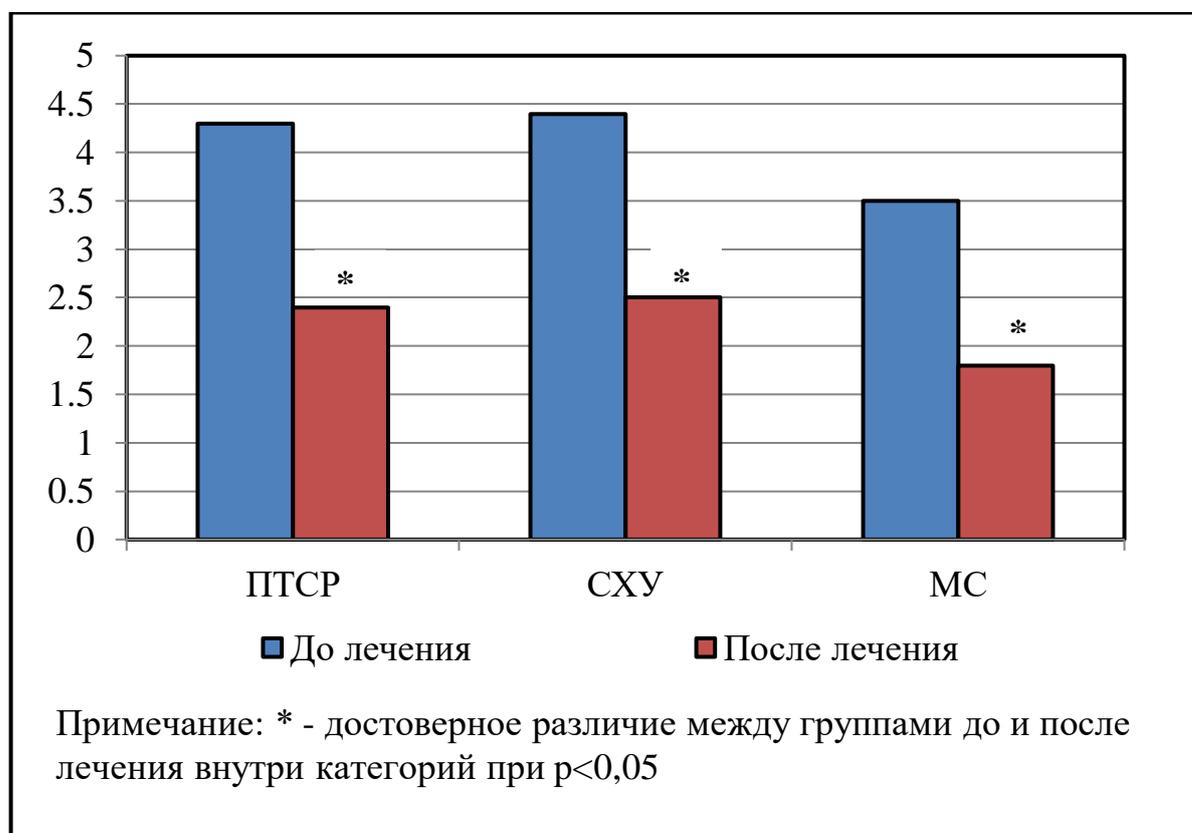


Рисунок 6 – Изменение ВКГ при применении бинаурального воздействия у пациентов с различными патологическими синдромами

Оценка динамических изменений в процессе курсового применения бинауральной терапии позволило выявить несколько интересных фактов (Таблица 15). Во-первых, средний процент благоприятных изменений по всем 14 показателям был примерно одинаков несмотря на то, что этиопатогенез этих синдромов был принципиально различным. Во-вторых, внутренняя структура динамических изменений была различной. Если у пациентов с МС максимальные изменения регистрировались в индексе НОМА и активности ферментов антиоксидантной защиты, то у пациентов с ПТСР динамика была выражена в большей степени для субстанции Р и кортизола, тогда как при СХУ не отмечалось ярко выраженных лидеров в динамических изменениях. В-третьих, после

Таблица 15 – Динамика показателей (в процентах к исходному уровню) у пациентов с различными патологическими синдромами в процессе курсового применения бинаурального воздействия

Показатели	Метаболический синдром	Посттравматические стрессорные расстройства	Синдром хронической усталости
Индекс напряжения	$-29,1 \pm 1,34$	$-23,6 \pm 2,29$	$-19,6 \pm 2,01$
Индекс вагосимпатического взаимодействия	$-36,5 \pm 5,67$	$-31,6 \pm 1,54$	$-34,5 \pm 2,97$
Тест САН	$+28,1 \pm 1,01$	$+34,8 \pm 1,85$	$+34,9 \pm 3,36$
Тест Спилбергера-Ханина	$-17,1 \pm 0,72$	$-23,5 \pm 1,34$	$-27,2 \pm 1,44$
Болевой синдром	$-3,08 \pm 0,14$	$-7,19 \pm 0,92$	$-17,7 \pm 0,99$
Индекс НОМА	$-36,7 \pm 4,00$	$-10,3 \pm 0,96$	$-22,8 \pm 1,18$
КА	$-14,4 \pm 1,45$	$-5,18 \pm 0,34$	$-9,20 \pm 0,36$
Кортизол	$-19,1 \pm 0,86$	$-36,8 \pm 1,09$	$+15,9 \pm 1,64$
МДА	$-18,7 \pm 0,61$	$-16,7 \pm 1,67$	$-21,0 \pm 2,03$
Каталаза	$+32,4 \pm 2,76$	$+17,7 \pm 1,30$	$+23,2 \pm 1,49$
СОД	$+25,0 \pm 0,43$	$+18,2 \pm 1,16$	$+16,0 \pm 0,65$
IL-13	$-4,45 \pm 0,23$	$-7,32 \pm 0,34$	$-8,67 \pm 0,45$
Субстанция Р	$-3,91 \pm 0,16$	$-48,4 \pm 2,11$	$-30,9 \pm 1,88$
β -эндорфин	$+9,37 \pm 0,72$	$+27,8 \pm 2,26$	$+20,4 \pm 1,93$
Средний процент благоприятных изменений	$20,1 \pm 3,08$	$21,7 \pm 2,97$	$20,9 \pm 1,96$

окончания курсового бинаурального воздействия наблюдали выраженное снижение патологической взаимосвязи внутри корреляционных плеяд. Это

проявилось уменьшением значений ВКГ во всех рассматриваемых группах (Рисунок 6).

В-четвертых, и это важно подчеркнуть, динамика кортизолемии у пациентов с ПТСР и СХУ была различной: если в первом случае отмечалось снижение продукции этого гормона на фоне угасания активности оксидативного стресса, то во втором случае на фоне восстановления баланса параметров, характеризующих наличие оксидативного стресса, секреция кортизола повышалась. Таким образом, есть основания полагать, что под влиянием бинауральной терапии восстанавливается взаимосвязи в гипофизарно-надпочечниковой гормональной системе.

Наконец, в-пятых, корреляционная адаптометрия свидетельствует о феномене, который в некоторой степени противоречит основным постулатам восстановительной медицины. Так вес корреляционного графа после лечения у пациентов с МС снизился только на 17,1%, а при ПТСР и СХУ это снижение было более выраженным: на 38,3 и 38,0%. Поскольку выше мы установили факт менее выраженных нарушений у пациентов с МС, получается, что бинауральная терапия была более эффективна при более тяжелых патологических состояниях. В то же время, один из принципов восстановительной медицины гласит о том, что более эффективно применение физических факторов при ремиссии заболевания, т.е., при сохранении резервных возможностях организма.

Результаты проведенных исследований подтверждают справедливость одного из принципов восстановительной медицины о важной роли неспецифического компонента в механизмах терапевтического действия физических факторов, что позволяет их эффективно применять при различных патологических состояниях. Сфера применения бинауральной терапии достаточно широка и включает психосоматические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, болевые синдромы различного генеза, патологию челюстно-лицевой области, СДВГ, аутизм и др. [1, 13, 65, 68, 75]. Необходимо отметить, что воздействие физическими факторами на регуляторные системы ЦНС позволяет активировать

эволюционно отработанные реакции самовосстановления. Так, в частности, реализует свой терапевтический эффект транскраниальная магнитотерапия [10]. Важно подчеркнуть, что при планировании подобных исследований необходимо системно анализировать не только динамические изменения в ходе лечения, но и тщательно оценивать исходное состояние пациентов, используя при этом различные возможности корреляционного анализа, что может позволить вычлнить новые варианты таргетной терапии.

Таким образом, применение принципов корреляционной адаптометрии с одновременным анализом структуры корреляционных плеяд может существенным образом дополнить научные медицинские исследования, посвященные изучению механизмов терапевтического действия различных факторов, особенно в тех случаях, когда наряду со специфическим действием фактора на основные патогенетические реакции заболевания имеет место и его неспецифическое, организменное воздействие на регуляторные системы, контролирующие активность саногенетических механизмов. Одним из подтверждений справедливости такого подхода является выявленный нами факт разнонаправленного действия бинауральных биений на продукцию кортизола – его снижение у пациентов с ПТСР и увеличение – при СХУ. Возможно, что это связано с известным дуализмом этого гормона, ведь кортизол – это гормон стресса и гормон адаптации. Не исключено, что такая разнонаправленная динамика объясняется законом «маятника», когда значительно легче снизить гиперреактивность какой-либо системы, или повысить при ее угнетении. Безусловно, эти рассуждения носят преждевременный характер и для их подтверждения необходимы дополнительные доказательства, объясняющие стремление функциональных систем после лечебного воздействия к некоторому равновесному состоянию.

3.6. Разработка и верификация информационных моделей прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при некоторых патологических состояниях

Проблема персонификации лечебного процесса в последнее время все чаще обсуждается в научных исследованиях, поскольку ее решение только за счет высокой квалификации врача и его глубоких знаний не соответствует современному этапу развития медицины, который все в большей степени склоняется в сторону использования искусственного интеллекта. Однако нет оснований полагать, что уже в ближайшее время эти тенденции реализуются в закономерности, поэтому для решения проблемы персонализации терапевтического алгоритма и создания модели прогноза эффективности лечения в зависимости от исходного состояния пациента все чаще применяются статистические методы [11, 22, 24, 52].

Вариационная статистика обладает достаточно большим набором математических процедур, позволяющих оценить влияние различных параметров в исходном (до лечения) состоянии пациента на конечный терапевтический результат. Как правило, это кооперация корреляционного и регрессионного анализа, иногда с расчетом дискриминантной функции. Однако, в силу достаточно строгих правил статистического анализа существуют ограничения при применении тех или иных его алгоритмов [39, 43, 81]. Поскольку большинство медико-биологических показателей не подчиняются закону нормального распределения, то применение относительно простых и легко трактуемых статистических методов, таких как линейные корреляция и множественная регрессия, могут привести к неверным результатам. Альтернативой этому становятся непараметрические методы статистики: ранговая корреляция Спирмена и логистическая регрессия, однако последняя достаточно редко применяются в научных медицинских исследованиях. Возможно, поэтому поиск предикторов и разработка информационной модели прогноза эффективности лечения далеко не всегда адекватно отражают истинное положение дел в этой области.

Решение проблем такого рода становится приоритетным и в восстановительной медицине, поскольку, с одной стороны, физические факторы обладают более слабым терапевтическим потенциалом по сравнению с лекарственными препаратами и доказать их эффективность значительно сложнее. Кроме того, использование природных и преформированных физических факторов характеризуется достаточно выраженным неспецифическим воздействием на организм пациента, что позволяет применять один и тот же фактор при лечении различных заболеваний [55, 57, 78]. Естественно, что в таких условиях требования к статистическим методам исследования только ужесточаются.

Многие аспекты этих проблем характерны и для относительно нового метода физиотерапии – бинауральных акустических биений, в основе которых лежит воздействие на центральную нервную систему, что сопровождается активацией процессов самовосстановления в различных функциональных системах [3, 13]. Доказано, что этот физический фактор успешно применяется в комплексной терапии различных заболеваний принципиально разной этиологии и патогенеза, в том числе МС, ПТСР, СХУ, после острого инфаркта миокарда, у детей с СДВГ и т.д. [4, 13, 14]. Столь широкая палитра патологических состояний, при которых успешно применяются бинауральные воздействия, требует детального анализа предикторов ее эффективности, что может стать основой для разработки информационной модели оценки терапевтического потенциала этого физиотерапевтического метода. Решение некоторых вопросов этой серьезной проблемы и посвящено настоящее исследование.

С учетом вышеизложенного, целью настоящего направления исследования явился поиск предикторов и построение информационных моделей эффективности применения бинаурального воздействия у пациентов с МС, ПТСР и СХУ.

Прежде, чем приступить к анализу предикторов эффективности бинауральной терапии, целесообразно оценить особенности динамики различных параметров при рассматриваемых патологических состояниях. При этом,

учитывая определенную специфику МС, ПТСР и СХУ, набор показателей для каждого синдрома имел как общие, так и индивидуальные черты. Установлено, динамические изменения, выраженные в процентах к исходному уровню, были высоко достоверны у всех пациентов, что свидетельствует о наличии значимого терапевтического эффекта у этого физиотерапевтического фактора (Таблица 16). Поскольку эти феномены были описаны нами ранее, остановимся на некоторых особенностях.

Таблица 16 – Динамика параметров (в процентах к исходному уровню) после курсового применения бинауральных воздействий у пациентов с различными патологическими синдромами

Показатели	Патологические состояния		
	МС (n=30)	ПТСР (n=33)	СХУ (n=24)
Тест САН (суммарно)	+18,1 ± 1,01 CV=30,6%	+34,8 ± 1,85 CV=30,7%	+34,9 ± 3,36 CV=47,1%
Тест Спилбергера-Ханина (суммарно)	-17,1 ± 0,72 CV=23,1%	-23,5 ± 1,34 CV=32,8%%	-27,2 ± 1,44 CV=25,9%
Тест Бека	–	–	-48,3 ± 5,69 CV=57,8%
Тест CAPS	–	-36,0 ± 3,79 CV=60,0%	–
Болевой синдром	–	–	-17,7 ± 0,99 CV=27,4%
Индекс напряжения	-29,1 ± 1,34 CV=25,2%	-23,6 ± 2,29 CV=55,7%	–
Индекс вагосимпатического взаимодействия	-66,5 ± 5,67 CV=46,7%	-31,6 ± 1,54 CV=28,0%	–

Продолжение таблицы 16

Индекс НОМА	$-36,7 \pm 4,00$ CV=59,7%	–	$-22,8 \pm 1,18$ CV=25,4%
Коэффициент атерогенности	$-14,4 \pm 1,45$ CV=51,1%	–	$-9,20 \pm 0,36$ CV=19,2%
Кортизол	$-19,1 \pm 0,86$ CV=24,7%	$-22,8 \pm 1,09$ CV=27,5%	$+15,9 \pm 1,64$ CV=50,5%
АКТГ	–	–	$-44,9 \pm 1,97$ CV=21,5%
Серотонин	–	–	$+22,5 \pm 2,20$ CV=47,9%
Субстанция Р	–	$-42,4 \pm 2,11$ CV=28,6%	–
β -эндорфин	–	$+27,8 \pm 2,26$ CV=57,2%	–
МДА	$-18,7 \pm 0,61$ CV=17,9%	$-16,7 \pm 1,67$ CV=51,3%	$-21,0 \pm 2,03$ CV=47,4%
Каталаза	$+32,4 \pm 2,76$ CV=47,0%	–	$+23,2 \pm 1,49$ CV=31,5%
СОД	$+11,0 \pm 0,43$ CV=21,4%	–	$+16,0 \pm 0,65$ CV=19,9%
IL-4	$-5,09 \pm 0,16$ CV=17,2%	–	$-8,11 \pm 0,29$ CV=17,5%
IL-5	$-9,13 \pm 0,32$ CV=19,2%	–	$-14,1 \pm 0,53$ CV=18,4%
IL-13	$-4,45 \pm 0,23$ CV=28,3%	–	$-8,67 \pm 0,45$ CV=25,4%

Примечание: CV – коэффициент вариации (жирным шрифтом выделены высокие значения этого коэффициента)

Во-первых, это существенные различия в коэффициентах вариации (CV), величина которых обычно не выходит за пределы 30%. Но у многих пациентов варьирование благоприятной динамики некоторых показателей было существенно выше (более 45%). Так при МС это отмечалось для четырех показателей из 13: коэффициента вагосимпатического взаимодействия (CV=46,7%), индекса инсулинорезистентности (CV=59,7%), коэффициента атерогенности (CV=51,1%) и активности каталазы (CV=47,0%). У пациентов с ПТСР аналогичный феномен зарегистрирован для 4-х показателей из 9: теста CAPS (CV=60,0%), индекса напряжения (CV=55,7%), β -эндорфина (CV=57,2%) и МДА (CV=51,3%). Для пациентов с СХУ такая же тенденция выявлена для 5-ти показателей из 15: теста САН (CV=47,1%), теста Бека (CV=57,8%), кортизола (CV=50,5%), серотонина (CV=47,9%) и МДА (CV=47,4%). Есть некоторые основания полагать, что столь значительное варьирование динамики этих показателей в процессе применения бинауральной терапии свидетельствует о том, что они могут быть предикторами эффективности терапевтического воздействия.

Во-вторых, в качестве результирующего признака (для регрессионного анализа) можно выбрать показатели с максимальным характером варьирования, тем более что они достаточно полно и интегрально характеризуют конкретный патологический процесс. Это индекс инсулинорезистентности у пациентов с МС, показатели теста CAPS при ПТСР и показатели теста Бека у пациентов с СХУ. При этом результирующие признаки были трансформированы в значения «0», если они меньше медианы и «1», если больше ее.

Расчет уравнений логистической регрессии показал, что для пациентов с МС оно имеет следующий вид:

$$Y = -40,4 + 4,32 \cdot X_1 + 3,59 \cdot X_2 + 0,14 \cdot X_3 \quad (\chi^2 = 29,62; p < 0,0001; R = 0,79),$$

где:

- Y – индекс НОМА после лечения;
- X_1 – коэффициент вагосимпатического взаимодействия до лечения;
- X_2 – коэффициент атерогенности до лечения;
- X_3 – активность каталазы до лечения;

– R – коэффициент множественной корреляции.

Для пациентов с ПТСР:

$$Y = -19,20 + 0,13 \cdot X_1 + 0,17 \cdot X_2 + 2,46 \cdot X_3 \quad (\chi^2 = 25,08; p < 0,0001; R = 0,73),$$

где:

- Y – показатели теста CAPS после лечения;
- X₁ – индекс напряжения до лечения;
- X₂ – концентрация β-эндорфина до лечения;
- X₃ – концентрация МДА до лечения;
- R – коэффициент множественной корреляции.

Для пациентов с СХУ:

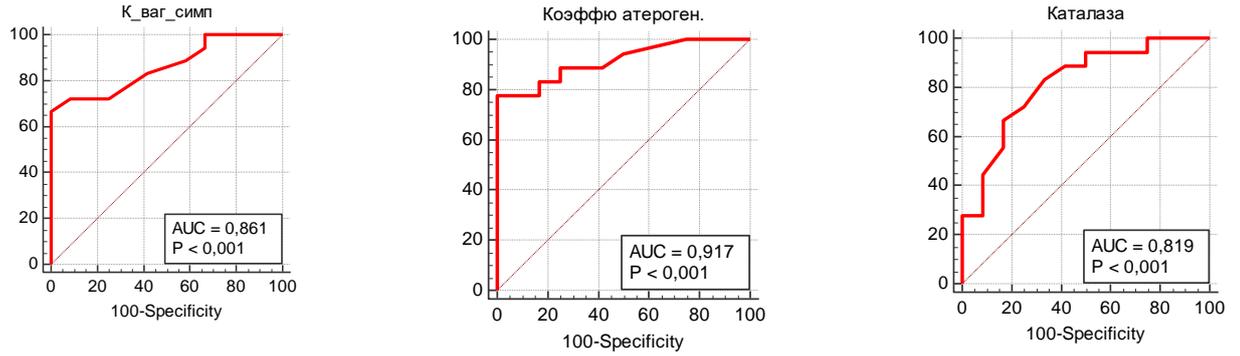
$$Y = 5,48 - 0,31 \cdot X_1 - 0,04 \cdot X_2 - 0,03 \cdot X_3 + 1,18 \cdot X_4 \quad (\chi^2 = 16,71; p < 0,0022; R = 0,71),$$

где:

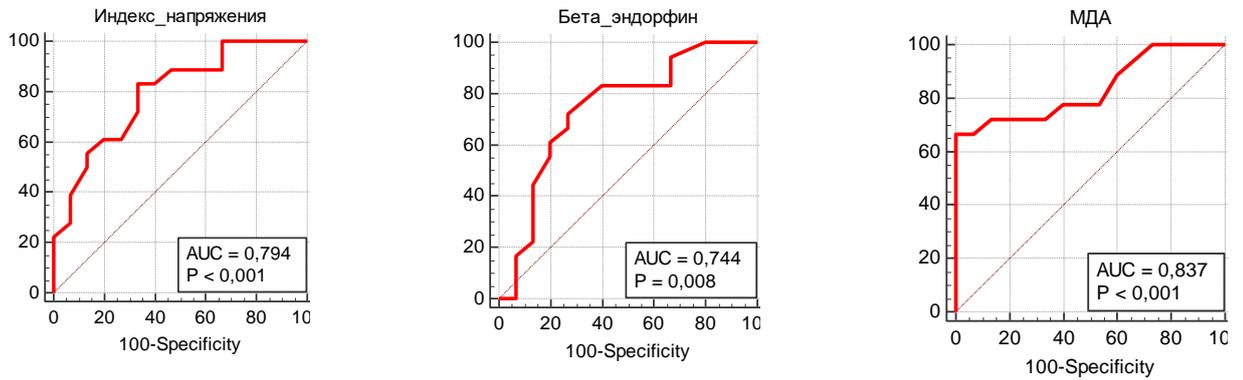
- Y – показатели теста Бека после лечения;
- X₁ – показатели теста САН до лечения;
- X₂ – концентрация кортизола до лечения;
- X₃ – концентрация серотонина до лечения;
- X₄ – содержание МДА до лечения;
- R – коэффициент множественной корреляции.

Анализ качества прогноза этих уравнений свидетельствует о том, что они, во-первых, достоверно описывают предикторы эффективности бинауральной терапии и, во-вторых, высокие значения коэффициентов множественной корреляции (R) подтверждают адекватность выбора этих предикторов. Вместе с тем отметим, что коэффициент детерминации (R²), который варьировал от 0,504 до 0,624, все-таки недостаточно высок, что допускает наличие дополнительных предикторов, не включенных в уравнение логистической регрессии. Тем не менее, дальнейший анализ ROC-кривых подтвердил с высокой достоверностью важность отмеченных выше показателей для каждого патологического синдрома (Рисунок 7). Напомним, что площадь под ROC-кривой (AUC) в идеале стремится к 1,0.

Метаболический синдром



Посттравматическое стрессовое расстройство



Синдром хронической усталости

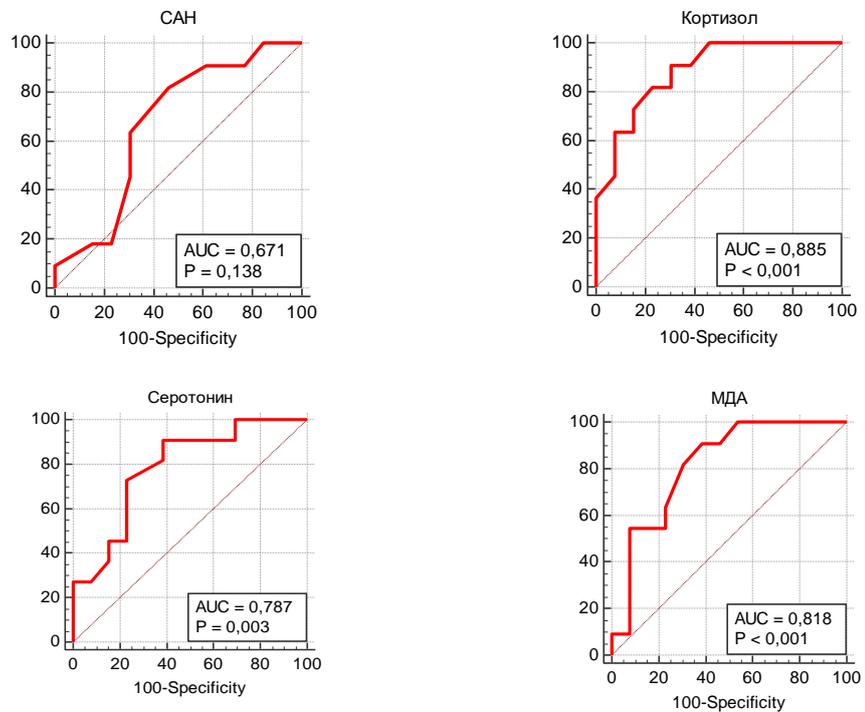


Рисунок 7 – ROC-кривые логистического регрессионного анализа оценки качества индивидуальных предикторов эффективности бинаурального воздействия при различных патологических состояниях

Поэтому ее величины для различных показателей патологических состояний практически во всех случаях были высоко достоверны (за исключением показателей теста САН у пациентов с СХУ).

Обобщая результаты регрессионного анализа и подводя некоторый итог по проблеме персонификации применения бинаурального воздействия, можно заключить, что шансы попасть пациентам в группы с максимальным терапевтическим эффектом повышаются в том случае, если в исходном (до лечения) состоянии у них выявлялись минимальные нарушения: при МС это более низкие значения коэффициентов вагосимпатического взаимодействия и атерогенности на фоне высокой активности каталазы; при ПТСР – это низкие значения индекса напряжения и концентрации МДА на фоне более высокого содержания в крови β -эндорфина; при СХУ – это меньшая концентрация в крови МДА на фоне повышенной содержания в крови кортизола и серотонина, а также высоких значений теста САН.

Проведенные исследования позволили выявить интересный факт изменения степени варьирования динамических изменений в процессе применения бинауральной терапии различных патологических состояний. Если для 65-70% показателей характерно варьирование и динамики в пределах 19-30%, то для трети – примерно в 1,5-2 раза больше (от 47 до 60%). Можно предположить, что на эти показатели влияют дополнительные (кроме лечебных воздействий) факторы, поскольку у одних пациентов отмечались минимальные эффекты бинауральной терапии, а у других – максимально выраженные. Среди таких возможных факторов наиболее вероятными выступают особенности исходного состояния пациентов, что и является посылом для оценки предикторов эффективности терапевтических воздействий. Для этого многие исследователи традиционно применяют регрессионный анализ, в частности множественную линейную регрессию [11, 22, 24, 52], которая достаточно информативна и понятна врачу-исследователю, но, к сожалению, сфера ее применения крайне ограничена, ввиду того, что этот вид параметрического статистического анализа имеет много ограничений, ввиду не соответствия очень многих медико-биологических

показателей закону нормального распределения Гаусса. С другой стороны, логистическая регрессия лишена этого недостатка, хотя и менее информативна, поскольку определяет лишь шансы пациента попасть в группу с более высокой эффективностью лечения. В связи с этим результирующий признак может принимать только два значения «0» и «1».

В наших исследованиях бинарный вариант результирующего признака был выбран на основании максимального значения коэффициента вариации и тем не менее она в достаточной степени интегрально характеризовал конкретный патологический синдром. Так для МС – это индекс инсулинорезистентности, его основное патогенетическое звено, для ПТРС – это показатели теста CARS, который характеризует клинические проявления посттравматических стрессорных расстройств, для пациентов с СХУ – это тест Бека, диагностирующий уровень депрессии. При этом минимальная эффективность по динамике этих показателей оценивалась как «0», тогда как максимальная – как «1». Примечательно, что основным предиктором для пациентов с МС оказался коэффициент атерогенности, что лишний раз подтверждает важность метаболизма липидов в патогенезе этого синдрома, У пациентов с ПТСР таким предиктором оказалась концентрация МДА – одного из представителя оксидативного стресса, тогда как при СХУ – содержание кортизола, дефицит которого во многом определяет выраженность усталости и утомляемости.

В заключении необходимо отметить, что разработка и применение информационных моделей для прогнозирования эффективности бинауральных ритмов представляет собой критически важную, но весьма сложную задачу, учитывая значительную индивидуальную вариабельность ответа на эти воздействия. В настоящее время данное направление активно развивается и его потенциал значительно превосходит текущие достижения. Вместе с тем, становится очевидным, что для прогнозирования эффективности бинауральных воздействий необходимы сложные, многомерные информационные модели, способные обрабатывать разнообразные типы данных, включая наряду с биометрическими параметрами результаты субъективных отчетов и

психометрические данные. Дальнейшая перспектива этого направления связана с использованием алгоритмов машинного обучения (например, нейронные сети, случайный лес) для построения адаптивных, персонализированных информационных моделей, которые смогут предсказывать оптимальные параметры бинаурального ритма для конкретного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время значительно повысился интерес к немедикаментозным технологиям, которые в отличие от лекарственных средств, как правило, не обладают побочными эффектами, просты в применении и доступны широким слоям населения. Однако это упрощенный взгляд на перспективы дальнейшего расширения применения природных и преформированных физических факторов для лечения и профилактики соматических заболеваний. Значительно интереснее оказались факты, объясняющие выраженный неспецифический характер большинства технологий восстановительной медицины, что и является основным побудительным моментом в формировании интереса практикующих врачей к этой проблеме.

Несмотря на принципиально разную природу физических и курортных факторов, многие из них имеют весьма широкие показания. и этот парадокс может быть объяснен только одним – механизм их действия связан с активацией эволюционно сформированных реакций самовосстановления, на роль которых в большей степени претендуют саногенетические процессы. Эта проблема наиболее подробно представлена в исследованиях, посвященных питьевым минеральным водам [54, 79], хотя в последнее время стали появляться сообщения о наличии выраженного неспецифического лечебного эффекта у некоторых методов аппаратной физиотерапии, например, транскраниального магнитного воздействия [45]. И если в первом случае таргетному воздействию подвергалась пищеварительная система, то во втором – структуры головного мозга.

Наши исследования с применением бинауральных ритмов разной частоты, казалось бы, несравнимых ни с мощным влиянием питьевых минеральных вод на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему, ни с не менее сильным воздействием магнитного поля на центральную нервную систему, однако показали, что бинауральная терапия также проявила выраженную неспецифичность при комплексной терапии различных заболеваний [13].

Каким образом звуки разной частоты при бинауральном воздействии трансформируются в терапевтический эффект? Насколько значим биологический потенциал этого метода аппаратной физиотерапии для коррекции принципиально разных патогенетических реакций таких состояний как метаболический синдром, синдром хронической усталости, постстрессорные травматические расстройства и т.д.? Возможно ли применение бинауральных биений в профилактических целях? Попытки ответить на эти вопросы и стали сутью наших исследований.

Сначала были предприняты попытки разобраться в механизмах воздействия бинауральных биений у здоровых добровольцев. Установлено, что ответная реакция организма свидетельствовала об участии различных функциональных систем.

Во-первых, существенные изменения наблюдались в вегетативной нервной системе. В частности, наблюдали увеличение мощности волн высокочастотного диапазона на 28,3%, что на фоне недостоверных изменений низкочастотных волн сопровождалось снижением на треть индекса вагосимпатического взаимодействия. Этот феномен свидетельствует об усилении парасимпатических влияний в управлении физиологическими функциями за счет падение активности симпатического звена в автономной системе регуляторного контроля. Факты, доказывающие способность бинаурального ритма восстанавливать вагосимпатический баланс автономной регуляции организма, согласуются с данными других авторов [29].

Во-вторых, проведение курсового воздействия бинауральными ритмами у здоровых добровольцев оказывало достаточно выраженное влияние на показатели психологического статуса, оцениваемого с помощью тестов Спилбергера-Ханина и САН: снизился уровень реактивной тревожности на 16%, а этот показатель является мобильным и чувствительным индикатором психоэмоционального состояния человека, отражая его субъективные переживания в данный момент времени. Одновременно отмечалось изменение шкал опросника САН, отражающих положительную динамику самочувствия, активности и настроения на 12-25%.

В-третьих, весьма интересными оказались результаты биохимических анализов: достоверно уменьшались два показателя, имеющих огромное значение для понимания качества регуляции метаболизма энергии и обмена веществ – индекс инсулинорезистентности НОМА падал на 12,5%, тогда как коэффициент атерогенности уменьшался на 18,4%.

В-четвертых, бинауральное воздействие привело к снижению параметров, характеризующих активность стрессорных механизмов: уровень кортизола и малонового диальдегида в крови снижались соответственно на 18,8 и 16,1%.

Наконец, в-пятых, применив идеологию и методические возможности корреляционной адаптометрии, было установлено, что курсовое применение бинауральных биений приводит к уменьшению веса корреляционного графа, что однозначно трактуется как косвенное подтверждение увеличения функциональных резервов организма [9, 51].

Таким образом, результаты исследований у здоровых добровольцев свидетельствует о двух принципиально важных моментах: бинауральное воздействие обладает антистрессорным потенциалом и может активировать метаболизм нутриентов и энергии, что очень важно для формирования саногенетических реакций.

Эти факты, а также достаточно выраженное воздействие бинауральных биений на структуры головного мозга априори предполагает возможность их применения при комплексном лечении посттравматических стрессорных расстройств, развивающихся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом. Эта проблема весьма интересна для восстановительной медицины, поскольку ранее была доказана эффективность использования немедикаментозных технологий, обладающих нейромодулирующим, анксиолитическим, седативным и стресс-протективным действием [14, 72].

Нами установлено, что посттравматическое стрессорное расстройство сопровождается существенными изменениями в состоянии различных функциональных систем: снижение активности парасимпатических реакций,

усиление реактивной и личностной тревожности, ухудшение параметров тестов САН и CAPS, увеличение продукции кортизола, малонового диальдегида и субстанции P на фоне падения концентрации β -эндорфин. Налицо классическая картина стресса. Курсовое применение бинауральной терапии привело к усилению парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что сопровождалось улучшением психологического статуса пациентов. Особого внимания заслуживают результаты, отражающие изменение основных клинических проявлений по тесту CAPS. Под влиянием бинауральных ритмов к окончанию курса отмечено достоверное снижение тяжести выраженности симптомов ПТСР на 37% и частоты их встречаемости на 25%. На этом фоне снижалась активность гормональных и биохимических маркеров стресса, а также регресс болевого синдрома, что подтверждалось увеличением продукции β -эндорфина и снижение – концентрации субстанции P.

Мы полагаем, что основу антистрессорной активности бинауральных ритмов составляют нейрофизиологические механизмы, позволяющие увеличивать синхронизацию между полушариями как на нервном, так и на поведенческом уровне, и, как считают некоторые исследователи» [95, 97], этот эффект связан с «бинауральной интеграцией». Выявленный нами анальгетический эффект бинауральных ритмов носит кумулятивный характер и проявляется как в отношении ноцицептивного характера боли, так и при нейропатических болевых синдромах.

Таким образом, на взгляд биолога терапевтический потенциал бинаурального ритма складывается из его способности устранять страх, проявления стресса, тревоги и депрессии, снижать выраженность бессонницы, болевого синдрома, а также вызывать развитие седативного эффекта. В основе механизмов антистрессорной активности бинауральных ритмов, обеспечивающих нормализацию психофункционального состояния больных, лежат нейрофизиологические механизмы, направленные на достижение синхронизации мозговых волн с частотными характеристиками бинауральных биений.

Еще одной перспективной для бинауральной терапии патологической моделью может стать синдром хронической усталости, который в настоящее время занимает лидирующие позиции среди стресс-ассоциированных расстройств [72]. Характерной чертой этого синдрома является рассогласование в гипофизарно-надпочечниковой системе, когда высокая концентрация в крови АКТГ не сопровождается увеличением продукции кортизола, более того, продукция последнего достоверно снижается. Этот феномен подтвержден и нами, но при этом существенно расширен: одновременно отмечалось удвоение индекса инсулинорезистентности (одного из предикторов сердечно-сосудистых осложнений летального характера), снижение секреции серотонина на фоне мощной активации оксидативного стресса.

Нами установлено, что курсовое применение бинауральных воздействий оказало весьма существенное влияние на основные патологические проявления синдрома хронической усталости. Выявлено снижение реактивной и личностной тревожности (соответственно на 33 и 28%), а также выраженности депрессии (на 48%) при увеличении всех показателей теста САН на 23-42%. Одновременно нормализовались взаимосвязи в системе перекисного окисления липидов – уровень малонового диальдегида снизился на 21,0% при увеличении активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы) на 23,0 и 16,0%. Особо выделим уменьшение параметров, интегрально характеризующих состояние энергетического обмена, индекса инсулинорезистентности (на 22,8%) и коэффициента атерогенности (на 6,5%).

Таким образом, проведенные исследования у пациентов с синдромом хронической усталости позволили установить, что в реализации терапевтического потенциала бинауральных воздействий лежит полимодальность их действия, способность через активацию стресс-инициирующих реакций восстановить эволюционно отработанную модель ответных реакций организма на необычное, новое для него воздействие, чему способствовало улучшение инсулиновой регуляции метаболизма глюкозы, что априори активизирует энергетическое обеспечение реакций самовосстановления.

После того, как нами были выявлены определенные метаболические потенции бинауральной терапии, естественно, что исследования были продолжены у пациентов с метаболическим синдромом. Напомним, что этот синдром формируется достаточно долго, верифицируется в виде нарастания индекса инсулинорезистентности и коэффициента атерогенности, и является одним из главных предикторов заболеваний сердечно-сосудистой системы с преждевременным летальным исходом [194]. Поэтому лечебно-профилактические мероприятия по коррекции основных патологических реакций метаболического синдрома имеют огромное медико-социальное значение в плане сохранения активного долголетия [35, 38].

При все уважении к лекарственной медицине не вызывает сомнений, что такой подход неминуемо ведет к полипрагмазии с последующим развитием комплекса неблагоприятных побочных реакций. В связи с этим возрастает роль немедикаментозных технологий, многие из которых эффективно снижают резистентность к инсулину [11, 12, 79, 80].

Наши исследования подтвердили общеизвестные истины о патофизиологии метаболического синдрома, включая повышение активности стресс-инициирующих реакций, что проявилось значительным увеличением индекса инсулинорезистентности, изменением соотношения мощности спектра высокочастотного и низкочастотного компонентов ВСР в сторону повышения симпатических влияний, более высокими концентрациями кортизола и продуктов перекисного окисления липидов на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов, а также возросшим уровнем глюкозы, общего холестерина и коэффициента атерогенности.

Полученные данные убедительно подтверждают системный характер патологических реакций при МС, что обосновывает перспективность применения терапевтических процедур с полимодальным характером действия, к которым и относится бинауральная терапия.

Нами установлено, что использование бинаурального воздействия сопровождалось выраженной динамикой оцениваемых параметров стресс-

инициирующих и стресс-лимитирующих систем у пациентов с метаболическим синдромом. Изменения показателей variability сердечного ритма отчетливо указывали на усиление влияния стресс-лимитирующих механизмов к окончанию курсового лечения. Биохимические показатели также подтвердили достоверную активацию стресс-лимитирующих механизмов, которые снижали выраженность стресс-реализующих проявлений, доминировавших в исходном состоянии пациентов с метаболическим синдромом. Это проявилось в достоверном снижении уровня кортизола в крови на 23,6% и концентрации вторичных и конечных продуктов перекисного метаболизма. О восстановлении баланса про- и антиоксидантных систем указывает положительная динамика активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы.

Курсовое применение метода бинаурального воздействия вызывало достоверное снижение коэффициента атерогенности на 16,9%. При этом на фоне этих изменений у пациентов с метаболическим синдромом отмечалось снижение базальной секреции инсулина. Данный феномен в совокупности с гипогликемическим эффектом обеспечил значимое уменьшение индекса инсулинорезистентности на 27,3%.

Корректирующий потенциал бинауральной терапии реализуется за счет воздействия на глубинные структуры мозга без проявления тепловых эффектов, что возможно благодаря высокой проникающей способности фактора [13, 113].

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о достижении достаточно выраженного регресса основных патогенетических проявлений метаболического синдрома, что объективно подтверждает эффективность курсового использования бинаурального ритма при проведении комплексной реабилитации пациентов. Выраженная саногенетическая направленность метода бинаурального воздействия в отношении коррекции нарушения обмена углеводов и липидов сочетается с отсутствием негативных явлений и быстрым достижением положительного эффекта и характеризуется неинвазивностью и технической простотой исполнения.

Дополнительная информация о механизмах терапевтического действия бинауральной терапии была получена при применении методологии корреляционной адаптометрии, в основе которой лежит представление о том, что в норме число достоверных и биологически значимых коэффициентов парной корреляции между показателями, характеризующими состояние различных функциональных систем организма человека, стремится к минимуму, тогда как при заболеваниях это число возрастает. Объективным критерием этой методики является вес корреляционного графа G .

Расчет этого показателя у пациентов показал, что у пациентов с посттравматическими стрессорными расстройствами, синдромом хронической усталости и метаболическим синдромом он превышал нормальные значения в 2-2,5 раза. При этом центрами патологических корреляционных плеед стали кортизол и индекс инсулинорезистентности НОМА, что делает их целью таргетной терапии.

В этой связи напомним, что приведенные выше факты влияния бинауральной терапии и на чувствительность тканей к инсулину, и на продукцию кортизола, подтверждают целесообразность применения методик корреляционной адаптометрии для оценки механизмов действия этого физиотерапевтического фактора. Дополним этот тезис тем фактом, что вес корреляционного графа после курсового применения бинауральных ритмов снизился у пациентов с посттравматическим стрессорным расстройством на 44,2%, с синдромом хронической усталости на 45,1% и с метаболическим синдромом на 48,6%. Столь схожие цифры, на наш взгляд, лишний раз подтверждают неспецифический характер терапевтического потенциала бинауральной терапии.

Заключительная часть исследований, проведенных нами, была посвящена разработке математических моделей прогноза эффективности применения бинауральных воздействий при некоторых патологических состояниях. Этот подход позволяет приблизиться к персонификации лечебного процесса, поскольку он уже доказал свою валидность в исследованиях ученых в области восстановительной медицины [10, 22, 24, 52].

О целесообразности применения предиктивных статистических алгоритмов свидетельствовали высокие значения коэффициентов вариации динамики показателей при курсовом применении бинауральных биений, которые достаточно часто превышали 45% (при норме в 30%). Для проведения множественного регрессионного анализа в качестве результирующего признака были выбраны индекс инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом, показатели теста CAPS при посттравматическом стрессорном расстройстве и показатели теста Бека у пациентов с синдромом хронической усталости. Применение алгоритмов параметрического и непараметрического вариантов множественной регрессии позволило выявить основные предикторы эффективности применения бинауральной терапии при описанных выше патологических состояниях, что позволило дать практикующим врачам-физиотерапевтам реально работающий инструмент, позволяющий прогнозировать эффективность лечения.

В заключении отметим, что нам удалось получить значимые результаты в понимании механизмов терапевтического действия бинауральной терапии не только за счет удачного дизайна научных исследований и применения современных методов изучения состояния пациентов с различными заболеваниями, но и за счет использования преимуществ системного анализа в сочетании с широким спектром статистических технологий параметрического и непараметрического характера.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования связаны с развитием следующих направлений.

1) Углубление фундаментальных исследований механизмов действия бинаурального ритма, связанных с изучением нейропластичности, нейрофизиологических коррелятов, модуляции нейромедиаторов (дофамина, серотонина, ГАМК).

2) Расширение и уточнение клинического и терапевтического применения, включая обсессивно-компульсивные расстройства, мигрень, тиннитус, реабилитацию после инсульта, черепно-мозговых травм, восстановление когнитивных функций.

3) Разработка систем биологической обратной связи, которые способны в реальном времени отслеживать мозговую активность (через ЭЭГ), сердечный ритм, вариабельность сердечного ритма или другие физиологические показатели пациента и динамически адаптировать параметры бинауральных ритмов (частоту, интенсивность) для достижения оптимального эффекта.

Изучение генетических, психофизиологических и нейробиологических факторов, которые определяют индивидуальную реакцию на бинауральные ритмы.

ВЫВОДЫ

1. Курсовое применение бинауральных ритмов сопровождается повышением стресс-устойчивости организма здорового человека за счет преимущественной активации стресс-лимитирующих механизмов, что проявляется достоверной динамикой статистических и амплитудных показателей variability сердечного ритма (увеличение мощности волн высокочастотного диапазона variability сердечного ритма на 28,3%, снижения индекса вагосимпатического взаимодействия на 30,1% и индекса централизации на 13,5%), снижением содержания малонового диальдегида и уровня кортизола в крови на 16,1 и 18,8%; выявленная совокупность позитивных изменений физиологических и регуляторных систем обуславливает снижение реактивной тревожности на 16% и улучшение самочувствия, активности и настроения на 12-25%.

2. Использование бинаурального ритма в комплексной терапии посттравматического стрессового расстройства вызывает достоверное снижение тяжести выраженности симптомов посттравматического стрессового расстройства по тесту CAPS на 37% и частоты их встречаемости на 25%; в основе реализации антистрессорного действия лежит способность бинаурального ритма активировать нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие снижение выраженности паттернов стресс-реализующих систем (уменьшение содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов на 17%, кортизола на 23%,) и проявление гипоальгезивной активности (снижение субстанции P на 42,4% и повышение уровня β -эндорфина на 27,8%) на фоне повышенной активности гормональных и биохимических стресс-лимитирующих систем организма.

3. В основе реализации биологического потенциала бинауральных воздействий при проведении коррекции основных проявлений синдрома хронической усталости лежит способность физического фактора снижать выраженность оксидативного стресса на 16-23%, уменьшать содержание

провоспалительных цитокинов на 8-9%, повышать уровень кортизола и серотонина 16 и 22,5%, а также снижать индекс инсулинорезистентности на 22,8%. Указанные биохимические и регуляторные эффекты бинаурального воздействия определяют снижение реактивной и личностной тревожности (на 33 и 28 %), выраженности депрессии (на 48 %) и болевого синдрома (на 17,7%) при увеличении всех показателей теста САН на 23-42%.

4. Эффективность применения бинаурального ритма у пациентов с метаболическим синдромом проявляется активирующим влиянием на регуляторный потенциал головного мозга, что сопровождается усилением влияния стресс-лимитирующих механизмов, оцениваемых по динамике параметрам вариабельности сердечного ритма (на 31,2-57,1%) и регрессу паттернов оксидативного стресса (на 18,7-26,8%), а также улучшением показателей углеводного и липидного видов обмена (на 15,0-16,9%), реализуемым на фоне достоверного снижения инсулинорезистентности на 27,3%.

5. Использование метода корреляционной адаптометрии показала высокую информативность в оценке функциональных резервов и эффективности курсового использования бинауральных воздействий. Использование веса корреляционного графа в качестве критерия количественной оценки корреляционной адаптометрии позволило выявить снижение этого параметра на 39, 37 и 17% при применении бинаурального ритма в группах с посттравматическим стрессовым расстройством, синдромом хронической усталости и метаболическом синдроме.

6. Использование информационных моделей прогноза эффективности применения бинауральных воздействий позволило установить, что предикторами эффективности применения физического фактора являются: для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством - исходные значения индекса напряжения, уровня β -эндорфина и содержания малонового диальдегида; для пациентов с синдромом хронической усталости - исходные значения теста САН, содержания в крови кортизола, серотонина и малонового диальдегида; для пациентов с метаболическим синдромом - исходные значения коэффициента вагосимпатического взаимодействия, коэффициента атерогенности, активности

каталазы. Результаты выполненного анализа ROC-кривых подтвердили с высокой достоверностью прогностическую точность и информативность выделенных предикторов для каждого патологического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Бинауральное воздействие необходимо осуществлять с помощью аудиовизуального комплекса «ПРАК» (ООО «ЭКРАН», Россия; Регистрационное удостоверение от 18.09.2024 № РЗН 2024/23669) в режиме альфа- и тета-диапазонов. Курс должен включать 18 процедур, из которых в первые пять дней процедуры бинаурального воздействия необходимо проводить 2 раза в день, ежедневно; начиная с 6-го дня очередные процедуры необходимо проводить каждый день один раз в день.

2. Разработанные на основе множественной регрессии информационные модели прогноза эффективности применения бинаурального ритма для пациентов, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством, синдромом хронической усталости, метаболическим синдромом, имеют следующий вид:

для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством:

$$Y = -19,20 + 0,13 \cdot X_1 + 0,17 \cdot X_2 + 2,46 \cdot X_3,$$

где:

- Y – показатели теста CAPS после лечения;
- X₁ – индекс напряжения до лечения;
- X₂ – концентрация β-эндорфина до лечения;
- X₃ – концентрация малонового диальдегида до лечения;

для пациентов с синдромом хронической усталости:

$$Y = 5,48 - 0,31 \cdot X_1 - 0,04 \cdot X_2 - 0,03 \cdot X_3 + 1,18 \cdot X_4,$$

где:

- Y – показатели теста Бека после лечения;
- X₁ – показатели теста САН до лечения;
- X₂ – концентрация кортизола до лечения;
- X₃ – концентрация серотонина до лечения;
- X₄ – содержание малонового диальдегида до лечения;

для пациентов с метаболическим синдромом:

$$Y = -40,4 + 4,32 \cdot X_1 + 3,59 \cdot X_2 + 0,14 \cdot X_3,$$

где:

- Y – индекс инсулинорезистентности после лечения;
- X_1 – коэффициент вагосимпатического взаимодействия до лечения;
- X_2 – коэффициент атерогенности до лечения;
- X_3 – активность каталазы до лечения.

3. Персонализированное применение бинаурального ритма реализуется с помощью определения исходных значений выделенных предикторов (для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством - исходные значения индекса напряжения, уровня β -эндорфина и содержания малонового диальдегида; для пациентов с синдромом хронической усталости - исходные значения теста САН, содержания в крови кортизола, серотонина и малонового диальдегида; для пациентов с метаболическим синдромом - исходные значения коэффициента вагосимпатического взаимодействия, коэффициента атерогенности, активности каталазы), способных прогнозировать эффективность использования данного физического фактора.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренкортикотропный гормон
БА	– бронхиальная астма
БР	– бинауральный ритм
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала боли
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВКГ	– вес корреляционного графа
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОК	– верхний оливарный комплекс
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	– герц
ИН	– индекс напряжения
ИФА	– иммуноферментный анализ
КА	– коэффициент атерогенности
КАОЗ	– коэффициент антиоксидантной защиты
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛТ	– личностная тревожность
МДА	– малоновый диальдегид
мкВ	– микровольт
МС	– метаболический синдром
МЭГ	– магнитоэнцефалография
ПАРС	– показатель активности регуляторных систем
ПРАК	– программно-аппаратный резонансно-акустический реабилитационный комплекс
ПТСР	– посттравматическое стрессовое расстройство

РТ	– реактивная тревожность
САН	– анкета субъективной оценки самочувствия, активности и настроения
СД	– сахарный диабет
СМВ	– синхронизация мозговых волн
СОД	– супероксиддисмутаза
ССП	– событийно связанный потенциал
ССС	– сердечно-сосудистая система
СХУ	– синдром хронической усталости
ФСО	– факторы среды обитания
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭВМ	– электронно-вычислительная машина
ЭЭГ	– электроэнцефалография
ASSR	– Auditory Steady State Response / объективный метод диагностики слуха
AUC	– площадь под кривой при проведении ROC-анализа
CAPS	– Clinical-administered PTSD Scale / шкала для клинической диагностики посттравматического стрессового расстройства
CV	– коэффициент вариации
HF	– высокочастотный компонент спектра
НОМА	– Homeostasis Model Assessment / индекс инсулинорезистентности
IC	– индекс централизации
IL	– интерлейкин
LF	– низкочастотный компонент спектра
LF/ HF	– индекс вагосимпатического взаимодействия
MxDMn	– вариационный размах

- R^2 – коэффициент детерминации
- RMSSD – параметр среднеквадратичного различия между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R
- ROC – receiver operating characteristic / рабочая характеристика приёмника
- метод оценки качества бинарной классификации
- TP – общая мощность спектра
- VLFF – очень низкочастотный компонент спектра
- χ^2 – критерий согласия Пирсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Ю.В. Стресс-протективное бинауральное воздействие в этиопатогенетической коррекции бруксизма в стоматологической практике / Ю.В. Агеева, А.Е. Клаучек, А.Н. Пархоменко [и др]. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 150–156.
2. Акименко, Г.В. Синдром хронической усталости на фоне пандемии COVID-19: обзор литературы / Г.В. Акименко, И.Ф. Федосеева, А.С. Яковлев // Дневник науки. – 2024. – № 9 (93). – С. 11–19.
3. Амамчян, А.Э. Влияние бинауральных воздействий на зрительную и умственную работоспособность учащихся высшей школы / А.Э. Амамчян, К.С. Головатая, Д.И. Гречишник // Международный научный журнал «Синергия наук». – 2018. – № 29. – С. 835–841.
4. Араби, Л.С. Аудио-визуальная стимуляция в комплексной терапии психогенно обусловленных расстройств / Л.С. Араби, В.Н. Сысоев, Т.В. Кремнева // Вестник психотерапии. – 2011. – № 39 (44). – С. 9–17.
5. Астафьева, О.О. Определение функционального состояния у военнослужащих дистанционным методом / Астафьева О.О., Голубых Р.О. // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 127–129.
6. Баврина, А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях / А.П. Баврина // Медицинский альманах. – 2020. – № 2. – С. 95–104.
7. Баевский, Р.М. Введение в донозологическую диагностику / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Слово, 2008. – 176 с.
8. Бакаева, З.В. Влияние музыки с эффектом бинауральных биений на параметры сердечного ритма человека в процессе дневного сна / З.В. Бакаева, Д.Е. Шумов, Е.Б. Якунина [и др]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4-2. – С. 31–35.
9. Беньков, А.А. Информативность метода корреляционной адаптометрии для оценки выраженности корригирующего эффекта сочетанного применения

лечебных физических факторов на примере метаболического синдрома / А.А. Беньков, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2023. – № 1. – С. 5–14.

10. Беньков, А.А. Прогностические критерии оценки эффективности сочетанного применения низкочастотного электростатического поля и транскраниальной магнитотерапии / А.А. Беньков, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. – 2022. – № 1. – С. 59–67.

11. Беньков, А.А. Разработка модели оценки и прогноза эффективности сочетанного применения лечебных физических факторов в персонализированных программах немедикаментозной терапии : дисс. ... канд. биол. наук : 3.1.33./ Беньков Андрей Александрович. М., 2023. – 157 с.

12. Беньков, А.А. Эффекты однократного симультанного воздействия физиотерапевтических факторов на стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы организма / А.А. Беньков, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. – 2021. – № 3. – С. 20–28.

13. Бобровницкий, И.П. Применение аудиовизуального комплекса «ПРАК» в реабилитации пациентов с психосоматическими нарушениями : методическое руководство (под общ. ред. акад. РАН А.Н. Разумова) / И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев, А.Н. Разумов [и др]. – М.: ООО «Постатор», 2024. – 76 с.

14. Бодрова, Р.А. Эффективность метода бинауральных воздействий при проведении реабилитации пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами / Р.А. Бодрова, С.А. Федоров, С.Н. Нагорнев [и др]. // Физиотерапевт. – 2023. – № 6. – С. 66–78.

15. Бонкало, Т.И. Посттравматическое стрессовое расстройство / Бонкало Т.И. - М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. – 28 с.

16. Бяловский, Ю.Ю. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине/ Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий, Е.П. Глушкова. – Воронеж: РИТМ, 2017. – 406 с.

17. Воробьева, Ю.Д. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения / Ю.Д. Воробьева, А.Б. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4. – С. 113–120.

18. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке по тесту с ТБК / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С.118–122.

19. Горбань, А.Н. Динамика корреляций между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности / А.Н. Горбань, В.Т. Манчук, Е.В. Петушкова // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. – Л.: Гидрометеиздат. – 1987. – Т. 10. – С. 187–198.

20. Горбань, А.Н. Эффект группового стресса и корреляционная адаптометрия / А.Н. Горбань, Е.В. Смирнова. – 2018. URL: <http://adaptometry.narod.ru/Index.htm> (дата обращения: 10.03.2025).

21. Гринь, Е.В. Коморбидность аффективных расстройств и болевого синдрома у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством / Е.В. Гринь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 288–291.

22. Данилов, А.А. Статистический анализ предикторов эффективности применения комплексного физиотерапевтического воздействия у пациенток с инволютивными изменениями кожи / А.А. Данилов, А.А. Михайлова, Д.А. Еделев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2024. – Т. 22, № 6. – С. 447–455.

23. Данилова, Н.Н. Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с волновыми модуляторами сердечного ритма / Н.Н. Данилова, С.В. Астафьев // Журнал высшей нервной деятельности. – 2000. – Т. 50, №5. – С. 791–803.

24. Дзгоева, И.В. Системный анализ предикторов эффективности комбинированной физиотерапии хронического генерализованного пародонтита / И.В. Дзгоева, А.А. Ремизова // Russian journal of rehabilitation medicine. – 2021. – № 4. – С. 16–29.

25. Доровских, И.В. Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз / И.В. Доровских, А.С. Заковряшин, Т.А. Павлова // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 25–31.

26. Дорохов, В.Б. Альфа-веретена и К-комплекс – фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты / В.Б. Дорохов // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2003. – Т. 53, №4. – С. 503–512.

27. Евдокимов, В.И. Развитие направлений научных исследований по боевому стрессу в отечественных статьях с использованием программы Vosviewer (2005-2021 гг.) / Евдокимов В.И., Шамрей В.К., Плужник М.С. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2023. – № 2. – С. 99–116.

28. Жигулина, Ю.М. Влияние профессионального стресса на психическое здоровье персонала организации / Жигулина Ю.М. // Молодой ученый. – 2023. – № 9 (456). – С. 347–349.

29. Калачев, А.А. Физиологическое обоснование использования бинаурального резонансного воздействия на центральную нервную систему для повышения работоспособности человека-оператора : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.03.01 / Калачев Алексей Алексеевич. – Волгоград, 2011. – 20 с.

30. Климов, А.Н. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А.Н.Климов, А.Д. Деев, Д.Б. Шестов [и др]. // Кардиология. – 1983. – № 10. – С. 82.

31. Климова, И.Ю. Современные подходы к терапии посттравматического стрессового расстройства (обзор литературы) / И.Ю. Климова, Ю.С. Вольная // Сибирский медицинский вестник. – 2023. – Т. 7, №2. – С. 35–40.

32. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства у взрослых / Российское общество психиатров. – М., 2021. – 86 с.

33. Коненков, И.У. Психотерапевтические методы в лечении посттравматического стрессового расстройства / И.У. Коненков И, С.Н. Ионов // Инновационные научные исследования. – 2022. – Т. 1-2, № 15. – С. 19–29.

34. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др]. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

35. Корчажкина, Н.Б. Системные механизмы преждевременного старения и их коррекция применением комплексной физиотерапии / Н.Б. Корчажкина, А.А. Михайлова, К.В. Котенко [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – Т. 101, № 6-2. – С. 60–70.

36. Косенко, В.Г. Клинические проявления и отдаленные последствия стрессовых расстройств в период осуществления специальной военной операции (СВО) среди жителей краснодарского края, эвакуированных жителей Донбасса и беженцев из Украины / Косенко В.Г., Ломакина Г.В., Стрижев В.А., Коломиец Э.А., Агеев М.И., Косенко Н.А. // Психическое здоровье. – 2023. – Т. 18, № 5. – С. 30–45.

37. Котельникова, А.В. Бинауральные акустические биения в психологической реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций / А.В. Котельникова, А.А. Кукшина, Е.А. Турова [и др]. // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 60–69.

38. Котенко, К.В. Предикторы преждевременного старения и эффективности комбинированной физиотерапии / К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина, А.А. Михайлова [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – Т. 101, № 6-2. – С. 50–59.

39. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. М.: Практическая медицина, 2016. – 477 с.

40. Лебедь, М.Л. Выбор стратегии адаптации как механизм оптимизации лечебного процесса / Лебедь М.Л., Бочаров С.Н. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 18–20.

41. Лубенская, О.А. Оценка уровня нервно-психического напряжения у комбатантов специальной военной операции / Лубенская О.А., Ряполова Т.Л. // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2023. – № 2 (62). – С. 27–33.

42. Методическое обеспечение цифрового мониторинга функциональных резервов организма в программах здоровьесбережения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения: методическое руководство (под общ. ред. Акад. РАН А.Н. Разумова) // И.П. Бобровницкий, М.Ю. Яковлев, С.Н. Нагорнев [и др]. – М.: Фонд «Экология, здоровье и качество жизни человека», 2024. – 46 с.

43. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко [и др]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.

44. Мусаева, И.И. Риск развития синдрома хронической усталости у студентов / И.И. Мусаева // Трибуна ученого. – 2022. – № 2. – С. 369–372.

45. Нагорнев, С.Н. Методология системного применения транскраниальных магнитных воздействий в условиях гемоциркуляторных и дисметаболических нарушений / С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков, А.В. Кулиш [и др]. // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2016. – № 2. – С. 32–44.

46. Нагорнев, С.Н. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия / С.Н. Нагорнев, С.И. Сытник, И.П. Бобровницкий [и др]. // Вестник РАМН. – 1996. – № 7. – С. 53–60.

47. Николаева, Т.М. Влияние физической нагрузки на когнитивные способности и динамику вариабельности сердечного ритма при умственной деятельности у студентов / Т.М. Николаева, Е.К. Голубева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-1. – С. 139–148.

48. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(6). – С. 5–56.

49. Патраева, К.А. Синдром хронической усталости: распространенность, аспекты диагностики и лечения, факторы риска / К.А. Патраева, Р.И. Галиуллина, К.В. Климина [и др]. // Молодой ученый. – 2025. – № 3 (554). – С. 288–290.

50. Патрухин, А.П. Комплексный подход в лечении психосоматических расстройств у пациентов с ПТСР / Патрухин А.П., Веселова С.А. // Российский военно-психологический журнал. – 2024. – № 2 (4). – С. 103–110.

51. Пелишенко, Т.Г. Оценка эффективности проведения комплексной медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом на основе метода корреляционной адаптометрии / Т.Г. Пелишенко, Л.С. Круглова, С.Н. Нагорнев // Физиотерапевт. – 2024. – № 1. – С. 60–70.

52. Пелишенко, Т.Г. Построение информационной модели и предикторы эффективности проведения комплексной медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом / Т.Г. Пелишенко, Л.С. Круглова, С.Н. Нагорнев // Физиотерапевт. – 2024. – № 3. – С. 4–12.

53. Пизова, Н.В. Умственное утомление и синдром хронической усталости в клинической практике / Н.В. Пизова, А.В. Пизов // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 185–192.

54. Полушина, Н.Д. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы) / Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Л.А. Ботвинева. — Пятигорск: Гос. НИИ курортологии, 1997. – 241 с.

55. Помазкин, В.А. О неспецифическом влиянии физических факторов на объекты био- и техносферы / В.А. Помазкин // Вестник ОГУ. – 2001. – № 1. – С. 88–94.

56. Пономаренко, Г.Н. Восстановительная медицина: фундаментальные основы и перспективы развития / Пономаренко Г.Н. // Физическая и реабилитационная медицина. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 8–20.

57. Пономаренко, Г.Н. Общая физиотерапия / Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 368 с.

58. Пономаренко, Г.Н. Организация помощи по направлениям физической и реабилитационной медицины / Г.Н. Пономаренко, И.А. Лавриненко, А.С. Исаева [и др]. – М.: ООО «Научно-издательский центр «ИНФРА-М»», 2024. – 245 с.

59. Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации / Общественная организация «Российское общество психиатров». – М., 2023. – 173 с.

60. Практикум по дифференциальной психодиагностике профессиональной пригодности. Учебное пособие / Под общ. ред. В.А. Бодрова. – М.: ПЕР СЭ, 2003. – 768 с.

61. Разумов, А.Н. Восстановительная медицина как научно-методологическая основа охраны здоровья здорового человека / А.Н. Разумов, А.И. Вялков, И.П. Бобровницкий, К.В. Котенко // Здоровье здорового человека. – М.: Международный университет восстановительной медицины, 2016. – С. 21–29.

62. Разумов, А.Н. О разработке комплекса процессных мероприятий «Развитие науки и технологий по проблемам стресса, адаптации и реабилитации на 2024-2030 годы» / Разумов А.Н., Бобровницкий И.П. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100, № 3-2. – С. 172–175.

63. Рекомендации по ведению пациентов с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 43 с.

64. Руднева, Ю.Д. Компоненты стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма / Ю.Д. Руднева, О.В. Лидохова // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 103-6. – С. 35–38.

65. Рябова, Е.Н. Использование бинауральных альфа-ритмов при коррекции функциональной активности головного мозга у детей с расстройством аутистического спектра / Е.Н. Рябова, О.А. Михайлова, Т.Ю. Овсянникова [и др]. // Вестник научных конференций. – 2019. – № 3-3 (43). – С. 135–137.

66. Савченков, А.В. Тревога в генезе аффектов негативного спектра: психодинамический подход / А.В. Савченков // Российский девиантологический журнал. – 2024. – Т. 4, № 3. – С. 332–349.

67. Секирин, А.Б. Оценка клинической эффективности метода акустических бинауральных биений в комплексной подготовке пациентов к протезированию тазобедренного сустава / А.Б. Секирин, В.Ф. Прикулс, А.Е. Майбродская // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 60–65.

68. Секирин, А.Б. Перспективы использования акустических бинауральных биений в терапии психосоматических заболеваний / А.Б. Секирин, А.Е. Майбродская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12. – С. 105–109.

69. Селезнев, С.Б. О возможностях ведомственного санатория в проведении психологической реабилитации военнослужащих, участвующих в специальной военной операции на Украине / С.Б. Селезнев, М.А. Медведев, Е.Д. Кариофили [и др]. // Форсайт санаторно-курортной и туристской сферы : Сборник материалов XI Международной научно-практической конференции. – Краснодар: Новация, 2022. – С. 175–184.

70. Сидняев, В.А. Патогенез синдрома хронической усталости / В.А. Сидняев, А.Н. Федоров, Н.А. Гербиг [и др]. // International Journal of Medicine and Psychology. – 2024. – Т. 7, № 8. – С. 50–61.

71. Смирнова, Е.В. Математическое моделирование адаптации к экстремальным условиям, эффект группового стресса и корреляционная адаптометрия : дис. ... д-ра физ.-мат. наук : 05.13.16 / Смирнова Елена Валентиновна. – Красноярск, 2000. – 273 с.

72. Соболев, А.В. Научные основы медико-психологической реабилитации пациентов со стресс-ассоциированными расстройствами : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.33 / Соболев Андрей Валентинович. – СПб., 2024. – 250 с.

73. Соловьева, О.В. Профилактика психосоматических заболеваний у лиц с инвалидностью, приобретенной в процессе боевых действий и специальных операций / Соловьева О.В. // Национальное здоровье. – 2024. – № 2. – С. 100–104.

74. Стародубов, В.И. Становление и развитие восстановительной медицины в России: роль Российской академии наук / В.И. Стародубов, А.Н. Разумов, Г.Н. Пономаренко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – Т. 101, № 5. – С. 5–12.

75. Тихонова, А.С. Использование бинауральных акустических биений в психологической реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций / А.С. Тихонова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 1. – С. 52–53.

76. Трифонова, Т.А. Оценка адаптационного состояния студентов: монография / Т.А. Трифонова, Н.В. Мищенко, И.А. Климов. – Владимир: Изд-во ООО «Аркаим», 2016. – 94 с.

77. Уразаева, Ф.Х. Применение бинауральной стимуляции для коррекции эмоционально–аффективных нарушений / Ф.Х. Уразаева // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 110–112.

78. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.

79. Фролков, В.К. Окружающая среда и общественное здоровье: научные основы питьевого применения минеральных вод в восстановительной и экологической медицине / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. – 112 с.

80. Фролков, В.К. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при метаболическом синдроме / В.К. Фролков, А.В. Кулиш, М.Ю. Герасименко [и др]. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 15–19.

81. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / Халафян А.А. – М.: ЛКИ, 2008. – 320 с.

82. Чурилов, Л.П. Иммунореактивность при синдроме хронической усталости во время ремиссии, обострения и при вирусоносительстве / Л.П.

Чурилов, О.В. Даниленко // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 32–42.

83. Шалхарова, Ж.Н. Ферментативные механизмы регуляции перекисного окисления липидов при антиоксидантно-противогипоксической терапии атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (Клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд.мед.наук : 03.00.04 / Шалхарова Жанар Сайлаубековна. – Алма-Ата, 1987. – 122 с.

84. Шеповальников, А.Н. Об особенностях организации целостной деятельности мозга при различных стадиях сна и в переходных состояниях / А.Н. Шеповальников, М.Н. Цицерошин, Е.И. Гальперина [и др]. // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, №3. – С. 5–17.

85. Шикалева, А.А. Распространенность избыточной массы тела и ожирения, организационные подходы к профилактике метаболического синдрома / А.А. Шикалева, А.В. Шулаев, М.Л. Максимов [и др]. // Главврач. –2025. – № 2 (268). – С. 61–80.

86. Шумов, Д.Е. Влияние бинауральных и моноуральных биений в структуре монотонного звукового стимула на латентность сна / Д.Е. Шумов, Д.С. Свешников, З.В. Бакаева, Дорохов В.Б. [и др]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 4. – С. 109–113.

87. Шумов, Д.Е. Влияние эффекта бинауральных биений на процесс засыпания: дисс... канд. биол. наук : 03.03.01/ Шумов Дмитрий Ефимович. – М., 2020. – 132 с.

88. Щегольков, А.М. Медицинская реабилитация больных с применением аурикулопунктуры с фантомно-болевым синдромом / А.М. Щегольков, С.В. Калинина, В.В. Климко [и др]. //Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2025. – Т. 5, № 1. – С. 56–61.

89. Юнкеров, В.Н. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.Н. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

90. Яковлева, Я.В. Психометрические свойства шкалы депрессии Бека (BDI) в российской выборке / Я.В. Яковлева, Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 39–45.

91. Aalbers, S. Music therapy for depression / S. Aalbers, L. Fusar-Poli, R.E. Freeman [et al]. // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 11(11):CD004517. doi: 10.1002/14651858.

92. Al Jowf, G.I. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers / G.I. Al Jowf, Z.T. Ahmed, R.A. Reijnders [et al]. // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.

93. Alonso, J. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project / J. Alonso, M.C. Angermeyer, S. Bernert [et al]. // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 2004. – Vol. 420. P. –21–27.

94. Al-Shargie, F. Mental Stress and Cognitive Deficits Management / F. Al-Shargie, S.M. Taresh, A. Al-Ezzi // Brain Sci. – 2024. – Vol. 14(4):316. doi: 10.3390/brainsci14040316.

95. Al-Shargie, F. Stress management using fNIRS and binaural beats stimulation / F. Al-Shargie, R. Katmah, U. Tariq [et al]. // Biomed Opt Express. – 2022. – Vol. 13(6). – P. 3552–3575.

96. Anderson, G. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome / G. Anderson, M. Maes // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2020. – Vol. 103:109976. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109976.

97. Basu, S. Prospect of brainwave entrainment to promote well-being in individuals: A brief review / S. Basu, B. Banerjee // Psychological studies. – 2020. – Vol. 65(3). – P. 296–306.

98. Bavafa, A. Investigating the Efficacy of Theta Binaural Beat on the Absolute Power of Theta Activity in Primary Insomniacs / A. Bavafa, A. Foroughi, N. Jaberghaderi [et al]. // Basic Clin Neurosci. – 2023. – Vol. 14(3). – P. 331–340.

99. Beauchene, C. The effect of binaural beats on verbal working memory and cortical connectivity / C. Beauchene, N. Abaid, R. Moran [et al]. // *J Neural Eng.* – 2017. – Vol. 14(2):026014. doi: 10.1088/1741-2552/aa5d67.
100. Becher, A.K. Intracranial electroencephalography power and phase synchronization changes during monaural and binaural beat stimulation / A.K. Becher, M. Höhne, N. Axmacher [et al]. // *The European journal of neuroscience.* – 2015. – Vol. 41(2). – P. 254–263.
101. Bellesi, M. Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences / M. Bellesi, B.A. Riedner, G.N. Garcia-Molina [et al]. // *Front Syst Neurosci.* – 2014. – Vol. 8:208. doi: 10.3389/fnsys.2014.00208.
102. Benkov, A.A. Simultaneous application of transcranial magnetic stimulation and low-frequency electrostatic field as treatment of carbohydrate and lipid disorders in patients with metabolic syndrome / A.A. Benkov, S.N. Nagornev, V.K. Frolkov [et al]. // *Eur J Transl Myol.* – 2022. – Vol. 32(1):10351. doi: 10.4081/ejtm.2022.10351.
103. Bisson, J.I. Post-traumatic stress disorder / J.I. Bisson, S. Cosgrove, C. Lewis [et al]. // *BMJ.* – 2015. – Vol. 351:h6161. doi: 10.1136/bmj.h6161.
104. Brady, B. Binaural-beat induced theta EEG activity and hypnotic susceptibility / B. Brady, L. Stevens // *Am J Clin Hypn.* – 2000. – Vol. 43(1). – P. 53–69.
105. Calomeni, M.R. Modulatory effect of association of brain stimulation by light and binaural beats in specific brain waves / M.R. Calomeni, V.F. da Silva, B.B. Velasques [et al]. // *Clin Pract Epidemiol Mental Health CP & EMH.* – 2017. – Vol. 13:134. doi: 10.2174/1745017901713010134.
106. Carter, C. Healthcare performance and the effects of the binaural beats on human blood pressure and heart rate / C. Carter // *J Hosp Mark Public Relations.* – 2008. – Vol. 18(2). – P. 213–219.
107. Chaieb, L. Auditory beat stimulation and its effects on cognition and mood States / L. Chaieb, E.C. Wilpert, T.P. Reber [et al]. // *Front Psychiatry.* – 2015. – Vol. 6:70. doi: 10.3389/fpsyt.2015.00070.

108. Chaieb, L. Modulation of mind wandering using auditory beat stimulation: a pilot study / L. Chaieb, M. Derner., M. Leszczyński [et al]. // *Journal of cognitive enhancement*. – 2020. – Vol. 4(1). – P. 40–48.
109. Chakalov, I. Mismatch negativity to acoustical illusion of beat: how and where the change detection takes place? / I. Chakalov, E. Paraskevopoulos, A. Wollbrink [et al]. // *Neuroimage*. – 2014. – Vol. 100. – P. 337-346.
110. Chen, Y. Association between metabolic syndrome and outcomes of large-artery atherosclerosis stroke treated with reperfusion therapy / Y. Chen, J. Wu, M. Chen [et al]. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2024. – Vol. 33(11):107927. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107927.
111. Chukhraiev, N. Integrative approach to reduction of excess weight / N. Chukhraiev, A. Unichenko, W. Zukow [et al]. // *Journal of Physical Education and Sport*. – 2017. – Vol. 17(2). – P. 563–567.
112. Chuter, E.E. A pilot study comparing reduction of anxiety by binaural beat audio and patient-selected music in the pre-operative period / E.E. Chuter, M. Allan, D. Laws // *Anaesthesia*. – 2007. – Vol. 762:310. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04944_12.x
113. Corona-González, C.E., Personalized Theta and Beta Binaural Beats for Brain Entrainment: An Electroencephalographic Analysis / C.E. Corona-González, L.M. Alonso-Valerdi, D.I. Ibarra-Zarate // *Front Psychol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 764–768.
114. Cosci, F. The Psychosomatic Perspective / F. Cosci // *Psychother Psychosom*. – 2023. – Vol. 92(6). – P. 354–358.
115. Crespo, A. Effect of binaural stimulation on attention and EEG / A. Crespo, M. Recuero, G. Galvez [et al]. // *Archives of acoustics*. – 2013. – Vol. 38(4). –517–528.
116. da Silva Junior, M. Exploratory study of the effect of binaural beat stimulation on the EEG activity pattern in resting state using artificial neural networks / M. da Silva Junior, R.C. de Freitas, W.P. dos Santos [et al]. // *Cogn Syst Res*. – 2019. – Vol. 54. – P. 1–20.

117. Dabu-Bondoc, S. Hemispheric synchronized sounds and perioperative analgesic requirements / S. Dabu-Bondoc, N. Vadivelu, J. Benson [et al]. // *Anesth Analg.* – 2010. – Vol. 110(1). – P. 208–210.

118. Daengruan, P. Effectiveness of Receptive Music Therapy with Imbedded 10 Hz Binaural Beats Compared with Standard Care for Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial / P. Daengruan, R. Chairat, R. Jenraumjit [et al]. // *Complement Ther Med.* – 2021. – Vol. 61:102765. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102765.

119. Derner, M. Modulation of item and source memory by auditory beat stimulation: A pilot study with intracranial EEG / M. Derner, L. Chaieb, R. Surges [et al]. // *Frontiers in human neuroscience.* – 2018. – Vol. 12:500. doi: 10.3389/fnhum.2018.00500

120. Dimulescu, C. Improving the detection of sleep slow oscillations in electroencephalographic data / C. Dimulescu, L. Donle, C. Cakan [et al]. // *Front Neuroinform.* – 2024. – Vol. 18: 1338886. doi: 10.3389/fninf.2024.1338886

121. Draganova, R. Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats / R. Draganova, B. Ross, A. Wollbrink [et al]. // *Cerebral cortex (New York, NY: 1991).* – 2008. – Vol. 18(5). – P. 1193–1200.

122. Edmondson, D. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease / D. Edmondson, R. von Känel // *Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4(4). – P. 320–329.

123. Evancho, A. A review of combined neuromodulation and physical therapy interventions for enhanced neurorehabilitation / A. Evancho, W.J. Tyler, K. McGregor // *Front Hum Neurosci.* – 2023. – Vol. 17:1151218. doi: 10.3389/fnhum.2023.1151218.

124. Fazekas, C. Diagnostic approaches in psychosomatic medicine / C. Fazekas // *Wien Klin Wochenschr.* – 2022. – Vol. 134(15-16). – P. 559–560.

125. Fitzpatrick, D.C. Processing temporal modulations in binaural and monaural auditory stimuli by neurons in the inferior colliculus and auditory cortex / D.C. Fitzpatrick, J.M. Roberts, S. Kuwada [et al]. // *J Assoc Res Otolaryngol.* – 2009. – Vol. 10(4). – P. 579–593.

126. Fu, V.X. The Effect of Perioperative Music on Medication Requirement and Hospital Length of Stay: A Meta-analysis / V.X. Fu, P. Oomens, M. Klimek [et al]. // *Ann Surg.* – 2020. – Vol. 272(6). – P. 961–972.

127. Gálvez, G. Short-Term Effects of Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait and Anxiety in Parkinson's Disease / G. Gálvez, M. Recuero, L. Canuet [et al]. // *Int J Neural Syst.* – 2018. – Vol. 28(5):1750055. doi: 10.1142/S0129065717500551.

128. Gantt, M.A. The Effect of Binaural Beat Technology on the Cardiovascular Stress Response in Military Service Members With Postdeployment Stress / M.A. Gantt, S. Dadds, D.S. Burns [et al]. // *J Nurs Scholarsh.* – 2017. – Vol. 49(4). – P. 411–420.

129. Gao, X. Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies / X. Gao, H. Cao, D. Ming [et al]. // *International journal of psychophysiology: official journal of the International organization of psychophysiology.* 2014. – Vol. 94(3). – P. 399–406.

130. Garcia-Argibay, M. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis / M. Garcia-Argibay, M.A. Santed, J.M Reales // *Psychol Res.* – 2019. – Vol. 83(2). – P. 357–372.

131. Gaurav, G. EEG based cognitive task classification using multifractal detrended fluctuation analysis / G. Gaurav, R.S. Anand, V. Kumar // *Cogn Neurodyn.* 2021. – Vol. 15(6). – P. 999–1013.

132. Gkolias, V. Minimal effects of binaural auditory beats for subclinical insomnia. Does pain play a role? / V. Gkolias, A. Amaniti, A. Triantafyllou [et al]. // *J Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40(3). – P. 320–321.

133. Goldsby, T.L. Effects of Singing Bowl Sound Meditation on Mood, Tension, and Well-being: An Observational Study / T.L. Goldsby, M.E. Goldsby, M. McWalters [et al]. // *J Evid Based Complementary Altern Med.* – 2017. – Vol. 22(3). – P. 401–406.

134. Goodin, P. A high-density EEG investigation into steady state binaural beat stimulation / P. Goodin, J. Ciorciari, K. Baker [et al]. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(4):e34789. doi: 10.1371/journal.pone.0034789
135. Graves, B.S. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Future Direction / B.S. Graves, M. Patel, H. Newgent [et al]. // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16(10):e70616. doi: 10.7759/cureus.70616.
136. Grose, J.H. Electrophysiological measurement of binaural beats: effects of primary tone frequency and observer age / J.H. Grose, S.K. Mamo // *Ear and hearing*. – 2012. – Vol. 33(2). – P. 187–194.
137. Gupta, M.A. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder / M.A. Gupta // *Int Rev Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25(1). – P. 86–99.
138. Halpin, S.J. A feasibility study of pre-sleep audio and visual alpha brain entrainment for people with chronic pain and sleep disturbance / S.J. Halpin, A.J. Casson, N.K.Y. Tang [et al]. // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 4:1096084. doi: 10.3389/fpain.2023.1096084.
139. Haywood, N.R. Estimating the perceptual weighting of interaural time difference cues in amplitude modulated binaural beats / N.R. Haywood, D. McAlpine // *J Acoust Soc Am*. – 2020. – Vol. 148(2):EL185. doi: 10.1121/10.0001747.
140. Hodhodi, Z. The Effect of Brainwave Synchronization Using Binaural Beats on Improving Working Memory and Reducing the Severity of Symptoms in Women With Obsessive-compulsive Disorder / Z. Hodhodi, M. Pyvastegar, P. Hassani Abharian [et al]. // *Basic Clin Neurosci*. – 2024. – Vol. 15(2). – P. 233–246.
141. Hori, H. Inflammation and post-traumatic stress disorder / H. Hori, Y. Kim // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2019. – Vol. 73(4). – P. 143–153.
142. Huang, T.L. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment / T.L. Huang, C. Charyton // *Alternative therapies in health and medicine*. – 2008. – Vol. 14(5). – P. 38–50.
143. Ingendoh, R.M. Binaural beats to entrain the brain? A systematic review of the effects of binaural beat stimulation on brain oscillatory activity, and the implications

for psychological research and intervention / R.M. Ingendoh, E.S. Posny, A. Heine // PLoS One. – 2023. – Vol. 18(5):e0286023. doi: 10.1371/journal.pone. 0286023

144. Jirakittayakorn, N. A Novel Insight of Effects of a 3-Hz Binaural Beat on Sleep Stages During Sleep / N. Jirakittayakorn, // Front Hum Neurosci. – 2018. – Vol. 12:387. doi: 10.3389/fnhum.2018.00387.

145. Jirakittayakorn, N. Brain Responses to a 6-Hz Binaural Beat: Effects on General Theta Rhythm and Frontal Midline Theta Activity / N. Jirakittayakorn, Y. Wongsawat // Front Neurosci. – 2017. – Vol. 11:365. doi: 10.3389/fnins.2017.00365

146. Jirakittayakorn, N. The brain responses to different frequencies of binaural beat sounds on QEEG at cortical level / N. Jirakittayakorn, Y. Wongsawat // Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. – 2015. – Vol. 2015. – P. 4687–4691.

147. Jonas, S. Sexual abuse and psychiatric disorder in England: results from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey / S. Jonas, P. Bebbington, S. McManus [et al]. // Psychol Med. – 2011. – Vol. 41(4). – P. 709–719.

148. Karino, S. Magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to binaural beat / S. Karino, M. Yumoto, K. Itoh [et al]. // International Congress Series. – 2004. – Vol. 1270(5). – P. 169–172.

149. Karino, S. Neuromagnetic responses to binaural beat in human cerebral cortex / S. Karino, M. Yumoto, K. Itoh [et al]. // J Neurophysiol. – 2006. – Vol. 96(4). – P. 1927–1938.

150. Kelton, K. The Efficacy of Binaural Beats as a Stress-buffering Technique / K. Kelton, T.L. Weaver, L. Willoughby [et al]. // Altern Ther Health Med. – 2021. – Vol. 27(4). – P. 28–33.

151. Kennel, S. Pilot feasibility study of binaural auditory beats for reducing symptoms of inattention in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder / S. Kennel, A.G. Taylor, D. Lyon [et al]. // J Pediatr Nurs. – 2010. – Vol. 25(1). – P. 3–11.

152. Kennerly, R. QEEG analysis of binaural beat audio entrainment: A pilot study / R. Kennerly // Journal of neurotherapy. – 2004. – Vol. 8. – P. 122–122.

153. Kim, H.W. Beta and gamma binaural beats enhance auditory sentence comprehension / H.W. Kim, J. Happe, Y.S. Lee // *Psychol Res.* – 2023. – Vol. 87(7). – P. 2218–2227.
154. Kirk, U. On-the-spot binaural beats and mindfulness reduces behavioral markers of mind wandering / U. Kirk, A. Wieghorst, C.M. Nielsen [et al]. // *Journal of cognitive enhancement.* – 2019. – Vol. 3(2). – P. 186–192.
155. Knowles, K.A. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory / K.A. Knowles, B.O. Olatunji // *Clin Psychol Rev.* – 2020. – Vol. 82:101928. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101928.
156. Kraus, J. The effect of binaural beats on working memory capacity / J. Kraus, M. Porubanová // *Stud Psychol.* – 2015. – Vol. 57(2). – P. 135.
157. Kuwada, S. Response of cat inferior colliculus neurons to binaural beat stimuli: possible mechanisms for sound localization / S. Kuwada, T.C. Yin, R.E. Wickesberg // *Science.* – 1979. – Vol. 206(4418) – P. 586–588.
158. Lagopoulos, J. Increased theta and alpha EEG activity during nondirective meditation / J. Lagopoulos, J. Xu, I. Rasmussen [et al]. // *J Altern Complement Med.* – 2009. – Vol. 15(11). – P. 1187–1192.
159. Lane, J.D. Binaural auditory beats affect vigilance performance and mood / J.D. Lane, S.J. Kasian, J.E. Owens [et al]. // *Physiol Behav.* – 1998. – Vol. 63(2). – P. 249–252.
160. Lavalley, C.F. A quantitative electroencephalographic study of meditation and binaural beat entrainment / C.F. Lavalley, S.A. Koren, M.A. Persinger // *J Altern Complement Med.* – 2011. – Vol. 17(4). – P. 351–355.
161. Le Scouarnec, R.P. Use of binaural beat tapes for treatment of anxiety: a pilot study of tape preference and outcomes / R.P. Le Scouarnec, R.M. Poirier, J.E. Owens [et al]. // *Altern Ther Health Med.* – 2001. – Vol. 7(1). – P. 58–63.
162. Lee, E. Entrapment of Binaural Auditory Beats in Subjects with Symptoms of Insomnia / E. Lee, Y. Bang, I.Y. Yoon [et al]. // *Brain Sci.* – 2022. – Vol. 12(3):339. doi: 10.3390/brainsci12030339.

163. Lee, M. Comparison of autonomous sensory meridian response and binaural auditory beats effects on stress reduction: a pilot study / M. Lee, H.J. Lee, J. Ahn [et al]. // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1):19521. doi: 10.1038/s41598-022-24120-w.

164. Lee, M. Possible Effect of Binaural Beat Combined With Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep / M. Lee, C.B. Song, G.H. Shin [et al]. // *Front Hum Neurosci.* – 2019. – Vol. 13:425. doi: 10.3389/fnhum.2019.00425.

165. Licklider, J.C.R. On the Frequency Limits of Binaural Beats / J.C.R. Licklider, J.C. Webster, J.M. Hedlun, // *The Journal of the Acoustical Society of America.* – 1950. – Vol. 22(4). – 468–473.

166. Lim, E.J. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) / E.J. Lim, Y.C. Ahn, ES. Jang [et al]. // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 100.

167. Loignon, A. A Systematic Review and Meta-analysis on PTSD Following TBI Among Military/Veteran and Civilian Populations / A. Loignon, M.-C. Ouellet, G. Belleville // *J Head Trauma Rehabilitation.* – 2020. – Vol. 35(1). – 21–35.

168. López-Caballero, F. Binaural beat: A failure to enhance EEG power and emotional arousal / F. López-Caballero, C. Escera // *Frontiers in human neuroscience.* – 2017. – Vol. 11:557. doi: 10.3389/fnhum.2017.00557

169. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al]. // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412–419.

170. McConnell, P.A. Auditory driving of the autonomic nervous system: Listening to theta-frequency binaural beats post-exercise increases parasympathetic activation and sympathetic withdrawal / P.A. McConnell, B. Froeliger, E.L. Garland [et al]. // *Front Psychol.* – 2014. – Vol. 5:1248. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01248.

171. McDermott, B. Gamma band neural stimulation in humans and the promise of a new modality to prevent and treat Alzheimer's disease / B. McDermott, E. Porter, D. Hughes [et al]. // *J Alzheimer's Dis.* – 2018. – Vol. 65(2). – P. 363–392.

172. Mirmohamadi, S. A Review of Binaural Beats and the Brain / S. Mirmohamadi, Y. Norozpour, S. Zarrabian // *Basic Clin Neurosci.* – 2024. – Vol. 15(2). – P. 133–146.

173. Moore, B.C.J. An introduction to the psychology of hearing. 6th ed. ed. / B.C.J. Moore. Bingley: Emerald. – 2012. – 441 p.

174. Mujib, M.D. Understanding the neurological mechanism involved in enhanced memory recall task following binaural beat: a pilot study / M.D. Mujib, M.A. Hasan, S.A. Qazi [et al]. // *Exp Brain Res.* – 2021. – Vol. 239(9). – P. 2741–2754.

175. Nacul, L. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe / L. Nacul, F.J. Authier, C. Scheibenbogen [et al]. // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57(5):510. doi: 10.3390/medicina57050510.

176. Ölçücü, M.T. Effects of listening to binaural beats on anxiety levels and pain scores in male patients undergoing cystoscopy and ureteral stent removal: A randomized placebo-controlled trial / M.T. Ölçücü, K. Yılmaz, K. Karamık [et al]. // *Journal of endourology.* – 2021. – Vol. 35(1). – P. 54–61.

177. Orozco Perez, H.D. Binaural beats through the auditory pathway: From brainstem to connectivity patterns / H.D. Orozco Perez, G. Dumas, A. Lehmann // *eNeuro.* – 2020. – Vol. 7(2). doi: 10.1523/ENEURO.0232-19.2020

178. Oster, G. Auditory beats in the brain / G. Oster // *Scientific American.* – 1973. – Vol. 229(4). – P. 94–103.

179. Padmanabhan, R. A prospective, randomised, controlled study examining binaural beat audio and pre-operative anxiety in patients undergoing general anaesthesia for day case surgery / R. Padmanabhan, A..J Hildreth, D. Laws // *Anaesthesia.* – 2005. – Vol. 60(9). – P. 874–877.

180. Palaniappan, R. On the binaural brain entrainment indicating lower heart rate variability / R. Palaniappan, S. Phon-Amnuaisuk, C. Eswaran // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 190. – P. 262–263.

181. Pasqual, A.M. A Psychoacoustical Evaluation of the Frequency Influence on the Human Binaural-Beat Perception / A.M. Pasqual, H.C. Yehia, M.N. Vieira // *Acta Acustica united with Acustica*. – 2017. – Vol. 103(5). – P. 892–895.
182. Peniston, E.G. Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics / E.G. Peniston, P.J. Kulkosky // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1989. – Vol. 13(2). – P. 271–279.
183. Perez, H.D.O. Binaural Beats through the auditory pathway: from brainstem to connectivity patterns / H.D.O. Perez, G. Dumas, A. Lehmann // *Eneuro*. – 2020. – Vol. 7:2. doi: 10.1523/ENEURO.0232-19.2020.
184. Pitman, R.K. Biological studies of post-traumatic stress disorder / R.K. Pitman, A.M. Rasmusson, K.C. Koenen [et al]. // *Nat Rev Neurosci*. – 2012. – Vol. 13(11). – P. 769–787.
185. Pratt, H. A comparison of auditory evoked potentials to acoustic beats and to binaural beats / H. Pratt, A. Starr, H.J. Michalewski [et al]. // *Hearing research*. – 2010. – Vol. 262(1–2). – P. 34–44.
186. Pratt, H. Cortical evoked potentials to an auditory illusion: binaural beats / H. Pratt, A. Starr, H.J. Michalewski [et al]. // *Clinical neurophysiology: official journal of the International federation of clinical neurophysiology*. – 2009. – Vol. 120(8). – P. 1514–1524.
187. Raji, T. Association between fatigue, peripheral serotonin, and L-carnitine in hypothyroidism and in chronic fatigue syndrome / T. Raji, K. Raji // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15:1358404. doi: 10.3389/fendo.2024.1358404.
188. Rajna, P. Pszichoszomatikus tünetek és betegségek: a medicina vakfoltja [Psychosomatic disorders and illnesses: a blind spot of medicine] / P. Rajna // *Orv Hetil*. – 2021. – Vol. 162(7). – P. 252–261.
189. Recanzone, G.H. The biological basis of audition / G.H. Recanzone, M.L. Sutter // *Annual review of psychology*. – 2008. – Vol. 59. – P. 119–142.
190. Reedijk, S.A. The impact of binaural beats on creativity / S.A. Reedijk, A. Bolders, B. Hommel // *Frontiers in human neuroscience*. – 2013. – Vol. 7:786. doi: 10.3389/fnhum.2013.00786

191. Ross, B. 40-Hz Binaural beats enhance training to mitigate the attentional blink / B. Ross, M.D. Lopez // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10(1):7002. doi: 10.1038/s41598-020-63980-y
192. Ross, B. Frequency specificity of 40-Hz auditory steady-state responses / B. Ross, R. Draganova, T.W. Picton [et al]. // *Hearing research*. – 2003. – Vol. 186(1–2). – P. 57–68.
193. Ross, B. Human cortical responses to slow and fast binaural beats reveal multiple mechanisms of binaural hearing / B. Ross, T. Miyazaki, J. Thompson [et al]. // *Journal of neurophysiology*. – 2014. – Vol. 112(8). – P. 1871–1884.
194. Rus, M. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health / M. Rus, S. Crisan, F.L. Andronie-Cioara [et al]. // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59(10):1711. doi: 10.3390/medicina59101711.
195. Sapra, A. Chronic Fatigue Syndrome / A. Sapra, P. Bhandari // In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2025. – PMID: 32491608.
196. Sareen, J. Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample / J. Sareen, B.J. Cox, M.B. Stein [et al]. // *Psychosom Med*. – 2007. – Vol. 69(3) – P. 242–248.
197. Schmid, W. Brainwave entrainment to minimise sedative drug doses in paediatric surgery: a randomised controlled trial / W. Schmid, P. Marhofer, P. Opfermann [et al]. // *British journal of anaesthesia*. – 2020. – Vol. 125(3). – P. 330–335.
198. Schwarz, D.W. Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats / D.W. Schwarz, P. Taylor // *Clin Neurophysiol*. – 2005. – Vol. 116(3). – P. 658–668.
199. Scuteri, A. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors / A. Scuteri, S. Laurent, F. Cucca [et al]. // *Eur J Prev Cardiol*. – 2015. – Vol. 22(4). – P. 486–91.

200. Seifi Ala, T. Cumulative effects of theta binaural beats on brain power and functional connectivity / T. Seifi Ala, M.A. Ahmadi-Pajouh, A.M. Nasrabadi // *Biomedical signal processing and control*. – 2018. – Vol. 42. – P. 242–252.
201. Seton, K.A. Advancing Research and Treatment: An Overview of Clinical Trials in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Future Perspectives / K.A. Seton, J.A. Espejo-Oltra, K. Giménez-Orenga [et al]. // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13(2):325. doi: 10.3390/jcm13020325.
202. Shamsi, F. Does brain entrainment using binaural auditory beats affect pain perception in acute and chronic pain?: a systematic review / F. Shamsi, F. Azadinia, M. Shaygan // *BMC Complement Med Ther*. – 2024. – Vol. 24(1):34. doi: 10.1186/s12906-024-04339-y.
203. Sharpe, R.L.S. Gamma entrainment frequency affects mood, memory and cognition: an exploratory pilot study / R.L.S. Sharpe, M. Mahmud, M.S. Kaiser [et al]. // *Brain Inform*. – 2020. – Vol. 7(1):17. doi: 10.1186/s40708-020-00119-9.
204. Solca, M. Binaural beats increase interhemispheric alpha-band coherence between auditory cortices / M. Solca, A. Mottaz, A.G. Guggisberg // *Hear Res*. – 2016. – Vol. 332. – P. 233–237.
205. Spitzer, M.W. Transformation of binaural response properties in the ascending auditory pathway: influence of time-varying interaural phase disparity / M.W. Spitzer, M.N. Semple // *J Neurophysiol*. – 1998. – Vol. 80(6). – P. 3062–3076.
206. Steel, Z. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis / Z. Steel, T. Chey, D. Silove [et al]. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302(5). – P. 537–549.
207. Sung, H.C. Familiar music listening with binaural beats for older people with depressive symptoms in retirement homes / H.C. Sung, W.L. Lee, H.M. Li [et al]. // *Neuropsychiatry*. – 2017. – Vol. 7(4). – P. 347–353.
208. Tobias, J.V. Consistency of sex differences in binaural-beat perception / Tobias J.V. // *International audiology*. – 1965. – Vol. 4. – P. 179–182.

209. Ungan, P. Event-related potentials to single-cycle binaural beats of a pure tone, a click train, and a noise / P. Ungan, S. Yagcioglu, E. Ayik // *Experimental brain research*. – 2019. – Vol. 237(11). – P. 2811–2828.

210. Ungan, P. Event-related potentials to single-cycle binaural beats and diotic amplitude modulation of a tone / P. Ungan, S. Yagcioglu, E. Ayik // *Experimental brain research*. – 2019. – Vol. 237(8). – P. 1931–1945.

211. Vernon, D. Tracking EEG changes in response to alpha and beta binaural beats / D. Vernon, G. Peryer, J. Louch [et al]. // *International journal of psychophysiology: official journal of the International organization of psychophysiology*. – 2014. – Vol. 93(1). – P. 134–139.

212. Wager, T.D. Brain mediators of cardiovascular responses to social threat: part I: Reciprocal dorsal and ventral sub-regions of the medial prefrontal cortex and heart-rate reactivity / T.D. Wager, C.E. Waugh, M. Lindquist [et al]. // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47(3). – P. 821–835.

213. Wahbeh, H. Binaural beat technology in humans: a pilot study to assess neuropsychologic, physiologic, and electroencephalographic effects / H. Wahbeh, C. Calabrese, H. Zwickey [et al]. // *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. – 2007. – Vol. 13(2). – P. 199–206.

214. Wernick, J.S. Binaural interaction in the superior olivary complex of the cat: an analysis of field potentials evoked by binaural-beat stimuli / J.S. Wernick, A. Starr // *J Neurophysiol*. – 1968. – Vol. 31(3). – P. 428–441.

215. Will, U. Brain wave synchronization and entrainment to periodic acoustic stimuli / U. Will, E. Berg // *Neurosci Lett*. – 2007. – Vol. 424(1). – P. 55–60.

216. Yang, T. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome / T. Yang, Y. Yang, D. Wang [et al]. // *J Transl Med*. – 2019. – Vol. 17(1):213. doi: 10.1186/s12967-019-1948-6.

217. Yari Oskouei, S. The effectiveness of brain wave synchronization in the theta band on depression and anxiety in opioid-dependent patients / S. Yari Oskouei, N. Mansouriyeh // *Addict Health*. – 2024. – Vol. 16(4). – P. 248–252.

218. Yusim A. Efficacy of binaural beat meditation technology for treating anxiety symptoms: a pilot study / A. Yusim, J. Grigaitis // J Nerv Ment Dis. – 2020. – Vol. 208(2). – P. 155–160.

219. Zampi, D.D. Efficacy of Theta Binaural Beats for the Treatment of Chronic Pain / D.D. Zampi // Altern Ther Health Med. – 2016. – Vol. 22(1). – P. 32–38.