

ОБЗОР

УДК 616.074

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ВОДНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

**Левина Ю.В.**

*ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, e-mail: adm@smolgm.ru*

Любое заболевание сопровождается развитием стрессовой реакции, вследствие чего может развиться несостоятельность какой-либо из сфер регуляции. Это может привести организм к функциональному срыву при неспособности обеспечения компенсации нарушений гомеостаза. Затем следует дезадаптация, приводящая к патологии или неблагоприятным последствиям при выходе из критического состояния. При этом лечебные мероприятия должны быть направлены на возможное восстановление нормального уровня жизнедеятельности. Одним из механизмов ответной реакции организма на патологический процесс является феномен адаптационной стабилизации структур. В основе этого процесса лежит механизм накопления белков семейства HSP70, то есть белков теплового шока. Эти белки обладают уникальной способностью дезагрегировать или восстанавливать поврежденные клеточные структуры. В экстремальных условиях в процессе адаптации происходят изменения на уровне взаимодействия между водой и молекулой полимера и формирование более устойчивой гидратной оболочки. Кровь как интегрирующая среда организма участвует в развитии адаптационных механизмов, поэтому структурно-функциональные нарушения в любой доминирующей системе будут вызывать неспецифические, но адекватные изменения, особенно в её клеточных элементах. Выявление динамики внутриклеточных изменений является необходимым для отбора критериев оценки индивидуальных адаптивных возможностей организма, эффективности проводимой терапии, прогнозирования развития осложнений.

**Ключевые слова:** свободная и связанная вода, цельная кровь, плазма, эритроцитарная масса

**MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSTIC VALUE OF STUDYING OF WATER HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOLOGIES**

**Levina Yu.V.**

*Smolensk State Medical University Ministry of Health of Russia, Smolensk, e-mail: adm@smolgm.ru*

Any disease is accompanied by the development of a stress reaction, as a result of which the insolvency of any of the spheres of regulation can develop. This can lead the body to a functional breakdown when unable to provide compensation for homeostasis disorders. This is followed by maladaptation, leading to pathology or adverse consequences when leaving the critical state. At the same time, therapeutic measures should be aimed at the possible restoration of the normal level of life. In extreme conditions, the adaptation process changes the level of interaction between water and the polymer molecule and the formation of a more stable hydrate shell. Blood as an integrating environment of the organism participates in the development of adaptive mechanisms, so structural and functional disorders in any dominant system will cause nonspecific but adequate changes, especially in its cellular elements. Identification of dynamics of intracellular changes is necessary for selection of criteria of an assessment of individual adaptive possibilities of an organism, efficiency of the carried-out therapy, forecasting of development of complications.

**Keywords:** free and bound water, whole blood, plasma, erythrocyte mass

С 1980-х гг. структура воды широко изучается в крови у пациентов с различными заболеваниями, включая заболевания внутренних органов, головного мозга, крови, при метаболических нарушениях. Выявление изменений в какую-либо сторону в плазме или в форменных элементах применяется в медицине с целью проведения дифференциальной диагностики в сомнительных случаях, для определения компенсаторных возможностей организма [1, 2].

Целью исследования является изучение способов оценки водного гомеостаза у пациентов с патологией разных органов и систем, а также выявление их диагностической ценности в клинической практике.

*Изменение распределения водных фракций при язвенной болезни желудка*

Изучены изменения водного обмена у пациентов с язвенной болезнью, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. При язвенной болезни в зависимости от стадии течения были выявлены изменения процессов гидратации макромолекул форменных элементов, которые в большинстве своем представлены красными клетками крови (эритроцитами). В стадии острого течения язвенной болезни в форменных элементах крови значительно снижалось содержание связанной фракции воды ( $19,19 \pm 0,24$ ) и повышалось содержание свободной воды ( $46,11 \pm 0,32$ ), при отсутствии изменений

содержания общей воды ( $65,30 \pm 0,16$ ) по сравнению с распределением фракций воды у людей в контрольной группе  $22,46 \pm 0,34$ ,  $42,82 \pm 0,42$  и  $65,28 \pm 0,21$  соответственно. Эти изменения являются свидетельством внутриклеточного и тканевого дисбаланса гидратации макромолекул у больных. Такие изменения нарушают их функциональную активность. Лёдopodobно организованная вокруг белковых молекул вода защищает структуру молекулы от негативных внешних воздействий. Вышеописанные изменения соотношений водных фракций приводят к большей возможности контактов молекулы с другими веществами за счет более легких микродвижений, становится выше реактивность молекулы и она быстрее вступает в обменные процессы. Это является причиной тесной связи между интенсивным белковым обменом и изменением соотношения фракций воды в сторону возрастания свободной и снижения связанной. При переходе течения болезни в подострую стадию содержание связанной воды увеличивалось ( $20,38 \pm 0,25$ ) и снижалось содержание свободной фракции ( $45,30 \pm 0,30$ ) в форменных элементах. В процессе выздоровления процессы нормализации соотношений водных фракций продолжались, но даже в стадию ремиссии содержание связанной воды в форменных элементах оставалось ниже по сравнению с контрольной группой. Четкая связь выявленных изменений позволяет использовать это исследование для контроля лечения, стадийности и тяжести течения заболевания, так как классический метод наблюдения – фиброгастроуденоскопия – является более инвазивным и трудно переносимым для пациентов [3, 4].

Проводилось изучение процессов гидратации у пациентов с бронхиальной астмой. При обострении заболевания содержание связанной воды составило  $22,77 \pm 0,49\%$ , а в период ремиссии –  $25,15 \pm 0,29\%$ . В фазу ремиссии уровень связанной воды в форменных элементах повышался, а уровень свободной воды снижался при неизменном уровне общей воды. Изменений процессов гидратации в плазме крови не выявлено. При сравнении полученных показателей с соответствующими данными у здоровых людей было выявлено повышение содержания связанной воды и снижение содержания свободной фракции воды при отсутствии динамики общей воды. Кроме того, было оценено влияние проводимой терапии на изменение водных фракций. При лечении ингаляционными глюкокортикоидами снижался уровень свободной воды в форменных элементах крови, а уровень связанной воды значительно повышался, по сравне-

нию с пациентами, получавшими только агонисты  $\beta_2$ -рецепторов.

Результаты изучения процессов гидратации у пациентов с артериальной гипертензией показывают изменения водных фракций в виде снижения содержания связанной воды и увеличения – свободной. Эти изменения наиболее значимо происходят при артериальной гипертензии III степени [5].

#### *Дифференциальная диагностика при заболеваниях крови*

Изучены изменения состояния гидратации у пациентов с заболеваниями крови, в частности с острыми и хроническими лейкозами. При хроническом лимфолейкозе в развернутую стадию у пациентов повышается уровень связанной фракции воды на  $14,83\%$  относительно значений у здоровых людей и увеличивается уровень свободной фракции на  $11,56\%$ . Эти изменения свидетельствуют о повышенной проницаемости мембран форменных элементов у этих пациентов и приводят к изменению  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -баланса и гипергидратации клеток крови. В это же время в плазме крови уровень связанной воды возрастает на  $17,01\%$  при значительном уменьшении свободной фракции воды; общее содержание воды также значительно увеличивается. В стадии исхода хронического лимфолейкоза происходят те же изменения водных фракций, но значительно выражены изменения гидратации форменных элементов.

Изменения, выявленные при хроническом миелолейкозе, соответствовали вышеописанным при хроническом лимфолейкозе.

Несколько другие изменения гидратации происходят при остром лейкозе. При дебюте этого заболевания снижается уровень связанной воды в форменных элементах на  $15,89\%$ , а свободной воды возрастает на  $11,05\%$  при возрастании уровня общей воды. В плазме крови в эту фазу также увеличивается содержание общей воды и её свободной части. Следует подчеркнуть, что изменения гидратации в дебюте острого лейкоза сходные с изменениями в терминальной стадии течения хронических лимфо- и миелолейкозов. В процессе лечения и ремиссии острого лейкоза в форменных элементах и плазме крови больных возрастает уровень связанной фракции при сохранении высокого содержания общей воды и её свободного компонента [6, 7].

#### *Состояние гидратации у пациентов с травмой и опухолью головного мозга*

Ещё одним направлением было активное исследование изменений водного

гомеостаза при травмах и опухолях головного мозга. Проводилось изучение распределения водных фракций в крови и спинномозговой жидкости у соответствующих пациентов дилатометрическим методом в модификации Н.Ф. Фаращука [8].

Была выявлена динамика параметров, которые соответствовали давности черепно-мозговой травмы и тяжести её течения. Разница в полученных результатах у пациентов с ушибом головного мозга и его сотрясением позволяет использовать показатели соотношения водных фракций как критерий дифференциальной диагностики при травме головного мозга. Выявлен дисбаланс водных фракций у пациентов с последствиями перенесенной черепно-мозговой травмы в виде посттравматической симптоматической эпилепсии. Для выбора тактики лечения и оценки его эффективности у пациентов с новообразованиями головного мозга важным является наличие и степень выраженности отека ткани головного мозга вблизи опухоли. Несмотря на возможности современных технологий в виде разновидностей компьютерных томография головного мозга, оценка процессов гидратации крови у таких пациентов имеет высокую значимость, так как, в отличие от первых, не несет дозы облучения пациента (а для контроля необходимо многократное исследование) и не требует таких финансовых затрат для проведения процедуры [9].

В 2006 г. исследовались процессы приспособления организма и изменения реологических свойств крови и водного баланса при экспериментальной гиперволемии и гиповолемии [10].

#### *Состояние водного гомеостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца*

В 2012 г. закончено исследование процессов гидратации у пациентов с ишемической болезнью сердца. Было установлено, что при различных формах ишемической болезни сердца баланс водных фракций значительно изменяется. У пациентов с однократно перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе основные изменения водного гомеостаза наблюдаются в цельной крови и плазме крови, при повторных коронарных катастрофах – в плазме крови и её форменных элементах.

В рамках этой и других научных работ, посвященных изучению распределения водных фракций, выявлено, что в острой стадии течения инфаркта миокарда в крови пациентов нарастает содержание связанной воды в цельной крови и плазме, что объясняется компенсаторно-приспособительными механизмами организма. В то же время

повышенное содержание свободной воды у пациентов с перенесенной коронарной катастрофой говорит о дезадаптации механизмов приспособления к патологическим изменениям. Эти изменения приводят к гипергидратации эритроцитов и являются маркером тяжести течения заболевания [11–13].

#### *Инструментальные способы изучения водного гомеостаза*

Кроме клинической значимости определения водных фракций в плазме крови и её форменных элементах, в последние годы очень важным является внутри- и внеклеточное распределение воды при различных заболеваниях. Это возможно определить с помощью различных аппаратных методов, но наиболее часто используемым является метод биоимпедансометрии. Этот метод основан на определении электрической проводимости и сопротивляемости тканей организма. Основными проводниками электрического тока в теле человека являются ткани с большим содержанием воды с растворенными в ней электролитами. Удельное сопротивление тканей организма, которое определяется при заданной частоте, значительно изменяется в условиях патологии (отека, ишемии, опухоли и др.). Показатели электрического импеданса изучены при патологии различных органов.

Современные методы, основанные на измерении активного и реактивного компонентов импеданса тканей внутренних органов, широко используются в медико-биологических исследованиях. Многофакторность зависимости электрических свойств тканей позволяет оценивать их ответ на изменения внутренней среды организма и использовать специальные методические подходы для идентификации морфофункциональных нарушений в тканях с реакциями со стороны показателей импеданса. Унифицированной аппаратуры и общепринятого метода регистрации электропроводящих свойств тканей пока не существует, обычно используются стандартные реографы, снабженные игольчатыми электродами (с диаметром кончика 60–70 мкм); измерения проводят на нескольких частотах. Феномены, наблюдаемые при взаимодействии биологических тканей с внешним переменным электрическим током, являются тонкими индикаторами происходящих в них морфофункциональных процессов [14]. В частности, изменения импеданса тканей на низких частотах могут быть обусловлены изменениями кровотока и лимфотока, а на высоких частотах изменения импеданса свидетельствуют об изменениях внутриклеточ-

точных процессов. Показатели электроимпедансометрии могут быть использованы для определения степени склерозирования тканей, соотношения стромальных и паренхиматозных компонентов, изменения межклеточных пространств, появления атипичных клеток и др. [15, 16].

Метод биоимпедансометрии использован для оценки эффективности защиты миокарда в процессе хирургического вмешательства (на открытом сердце) [15, 17]. Измерения импеданса проводили практически в течение всего периода искусственного кровообращения по классической схеме на двух частотах – 110 кГц и 9,4 кГц – и рассчитывали коэффициент поляризации Кп. Проанализированы электропроводящие свойства правого желудочка сердца у пациентов, подвергавшихся хирургическому вмешательству. До пережатия аорты сопротивление миокарда практически не менялось, что показывало стабильность состояния внеклеточного и внутриклеточного пространства. Через несколько секунд после пережатия аорты Кп резко возрастал за счет роста сопротивления на низкой частоте. Эти изменения можно объяснить объемной разгрузкой мелких кровеносных сосудов с последующим относительным обезвоживанием интерстициального пространства.

В последнее время удобной моделью для скрининга побочных кардиотоксических эффектов новых лекарственных препаратов являются кардиомиоциты человека или экспериментальных животных, выращенные в культуре из плюрипотентных стволовых клеток. Такие клетки способны к синхронизированному циклам сокращения-расслабления за счет того, что в них экспрессируются ионные каналы, формирующие потенциал действия кардиомиоцитов [18, 19]. Анализ влияния химических агентов на различные аспекты клеточной жизнедеятельности основан на использовании технологии электроимпедансометрии, которая позволяет также количественно оценить сократительную способность кардиомиоцитов. Данные модели используются для определения модулирующих или ингибирующих свойств новых химических агентов в аспекте воздействия на ионные каналы кардиомиоцитов, на внутриклеточные потоки ионов и в конечном счете на ритмичность сокращений. Технологии электроимпедансометрии помогают отслеживать предпосылки для развития аритмий, которые являются частым побочным эффектом лекарственных препаратов [20, 21].

Параметры биоимпедансометрии были верифицированы с данными гистологи-

ческих изменений и в настоящий момент могут использоваться клиницистами в качестве быстрой диагностики изменений в миокарде при острой коронарной катастрофе, цитотоксических и стрессорных повреждениях кардиомиоцитов. В исследовании с экспериментальным острым инфарктом миокарда было показано уменьшение коэффициента поляризации на 30% и более, его нормализация отмечалась в случае стабильного течения реконвалесценции к концу второй недели. Состояние алкогольной интоксикации приводило к снижению показателей импеданса на 20–25%. А вот в случае иммобилизационно-болевого стресса параметры биоимпеданса имеют тенденцию к повышению. Результаты нескольких научных исследований, посвященных изучению параметров импеданса миокарда, имеют одностороннюю направленность и дают четкое представление о том, что морфологические изменения сердечной мышцы приводят к изменениям её электропроводящих свойств. Метод электроимпедансометрии (частота 10 кГц) с последующим гистологическим анализом препаратов был применен и для оценки повреждающего действия на миокард экспериментальных животных этилового спирта, иммобилизационно-болевого стресса, кардиопротекторного действия мексидола и кардиотоксического действия доксорубина гидрохлорида [22]. У животных, подвергавшихся воздействию этилового спирта, наблюдали уменьшение толщины стенок желудочков сердца и их умеренную дилатацию. В миокарде зарегистрированы выраженный интерстициальный отек и набухание кардиомиоцитов, мелкие рассеянные очаги некроза с лизисом кардиомиоцитов, при этом показатели импеданса снижались по сравнению с нормой на 20–25%. По данным литературы, снижение электрического сопротивления миокарда может быть одним из признаков ишемического повреждения кардиомиоцитов [23].

В 2016 г. опубликованы данные исследования о распределении объемов жидкостей организма у больных с острой коронарной патологией с учетом гипертрофии миокарда левого желудочка [24]. Кроме того, были изучены изменения распределения водных секторов организма при остром инфаркте миокарда, а также при диффузных поражениях сердечной мышцы при помощи биоимпедансометрии [25].

Одним из самых современных методов оценки водного баланса организма пациента с сердечно-сосудистой патологией является определение внутрирудного им-



педанса. Этот метод позволяет оценить уровень водной нагрузки на малый круг кровообращения, то есть накопление жидкости в грудной полости. Внутригрудной импеданс определяется при помощи анализатора электрического сопротивления тканей грудной клетки, встроенного в имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор или кардиостимулятор. Такое устройство обладает функцией оповещения пациента о превышении порога допустимых значений и необходимости обратиться к врачу [26–28].

В нескольких научных исследованиях выявлена связь между повышением показателей внутригрудного импеданса и прогрессированием и декомпенсацией сердечной недостаточности. Кроме того, выявлена связь этих изменений с развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [29, 30].

### Заключение

В результате изучения литературы по представленной теме, можно сделать выводы о том, что вода как самостоятельное вещество, так и молекулярная структура в организме всегда была предметом научного поиска ученых. Однако с появлением новых технических возможностей в науке однозначных выводов о роли воды в биологических процессах сделано не было. Наоборот, открытие более тонких механизмов биологических реакций привело к выявлению участия воды и на этом уровне. Следовательно, изучение структурных особенностей водных фракций при различных заболеваниях на современном этапе является перспективным и необходимым направлением научной деятельности для выявления и понимания новых патогенетических реакций при их развитии.

### Список литературы

1. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. Москва – Смоленск, 2004. 180 с.
2. Фаращук Н.Ф. [и др.] под общей редакцией проф. Н.Ф. Фаращука. Структура воды в крови: клинические аспекты. Смоленск: Изд-во СГМА, 2007. 300 с.
3. Никитин Г.А., Михалик Д.С. Состояние белкового обмена в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью // Вестник Смоленской медицинской академии. 2001. № 2. С. 74–76.
4. Никитин Г.А. Микроциркуляция и обменно-трофические процессы в слизистой оболочке желудка больных язвенной болезнью: дис. ... докт. мед. наук. Смоленск, 2002. 225 с.
5. Кислова Н.Е. Качество жизни и психологический статус больных бронхиальной астмой в комплексной оценке эффективности ингаляционной стероидной терапии: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003. 190 с.
6. Литвинов А.В. Состояние гидратации крови и её компонентов у больных острыми и хроническими лейкозами // Терапевтический архив. 1997. Т.69. № 4. С.54-56.

7. Литвинов А.В., Милягин В.А., Цепова Е.Л., Дьяков М.Ю. Состояние гидратации плазмы как критерий дифференциальной диагностики развернутой и терминальной стадий хронического лейкоза // Гематология и трансфузиология. 1997. Т. 42. № 3. С. 23–25.

8. Фаращук Н.Ф. Способ определения функционального состояния растительных и животных организмов // Авторское свидетельство № 1544381, 22.10.1989.

9. Маслова Н.Н., Прохоренкова Н.А. Терапия тревожных расстройств у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями // Врач. 2010. № 2. С. 52–54.

10. Кучин А.Н. Состояние гидратации и реологические свойства крови при экспериментальном изменении водного баланса организма: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ярославль, 2006. 22 с.

11. Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д. Новые лабораторные критерии диагностики инфаркта миокарда // Медицинский вестник Юга России. 2010. № 1. С. 58–61.

12. Микашинович З.И., Суроедова Р.А., Олемпиева Е.В. Оценка водного обмена у пациентов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 4. С. 628–629.

13. Микашинович З.И., Суроедова Р.А., Олимпиева Е.В. Параметры водного гомеостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 3 (108). С. 84–86.

14. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В. Лапий Г.А., Балахин С.М., Бушманова Г.М., Преображенская В.К. Электромедансометрия в гистологической технологии // Фундаментальные исследования. 2013. № 6–5. С. 1164–1167.

15. Бледжанц Г.А., Бубнов В.А., Пузенко Д.В., Черепнин В.А. Электрическая импедансометрия – новый метод оценки защиты миокарда при операциях на сердце с искусственным кровообращением // Клиническая практика. 2012. № 1. С. 23–33.

16. Моисеев В.П., Шелепин А.А. Алкоголь и болезни сердца: руководство. М., 2009. 168 с.

17. Бубнов В.А. Пузенко Д.В. Биоэлектрическая импедансометрия как метод оценки состояния миокарда во время операции на открытом сердце // Клиническая практика. 2012. № 3. С. 25–30.

18. Robertson C., Tran D.D., George S.C. Concise review: Maturation phases of human pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. Stem Cells. 2013. Vol. 31. P. 829–837.

19. Sirenko O., Cromwell E.F., Crittenden C., Wignall J.A., Wright F.A., Rusyn I. Assessment of beating parameters in human induced pluripotent stem cells enables quantitative in vitro screening for cardiotoxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2013. Vol. 273. P. 500–507.

20. Pointon A., Harmer A.R., Dale I.L., Abi-Gerges N., Bowes J., Pollard C., Garside H. Assessment of Cardiomyocyte Contraction in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. Toxicol. Sci. 2015. Vol. 144 (2). P. 227–237.

21. Scott C.W., Zhang X., Abi-Gerges N., Lamore S.D., Abassi Y.A., Peters M.F. An Impedance-Based Cellular Assay Using Human iPSC-Derived Cardiomyocytes to Quantify Modulators of Cardiac Contractility. Toxicol. Sci. 2014. Vol. 142 (2). P. 331–338.

22. Новиков В.Е., Крикова А.В., Новиков А.С. Биоимпедансометрическая оценка повреждения миокарда различными экзогенными факторами // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 1. С. 16–18.

23. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В. Глухов Б.М., Кулешов В.М., Исаенко В.Н., Семенов Д.Е., Чуринов Б.В. Поляризационные свойства и электропроводность тканей мышей СВА при алкогольной интоксикации в раннем постмортальном периоде // Фундаментальные исследования. 2013. № 10–3. С. 580–583.

24. Батюшин М.М., Головинова Е.О., Левицкая Е.С., Руденко Л.И., Хрипун А.В. Анализ распределения объемов

жидкостей организма у больных с острой коронарной патологией с учетом гипертрофии миокарда левого желудочка // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 5. С. 23–29. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-23-29.

25. Торнуев Ю.В., Балахнин С.М., Преображенская В.К., Манвелидзе Р.А., Ивлева Е.К. Биоимпедансометрия миокарда при очаговых и диффузных повреждениях различного генеза // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25001> (дата обращения: 18.11.2019).

26. Гаврюшина С.В., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Клиническая значимость оценки внутригрудного импеданса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Неотложная кардиология. 2015. № 2. С. 34–40.

27. Рычков А.Ю., Дубровская Э.Н., Харац В.Е., Хорькова Н.Ю., Дюрягина Е.Л. Изменения внутригрудного им-

педанса и желудочковые аритмии // Вестник аритмологии. 2013. № 72. С. 48–49.

28. Chikezie K. Alvarez, Edmond Cronin, William L. Baker and Jeffrey Kluger. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019. V. 56. Is. 3. P. 229-247. DOI: 10.1007/s10840-019-00623-x.

29. Ossama K. Abou Hassan and Marwan M. Refaat, Changes in intrathoracic impedance and episodes of ventricular arrhythmias in patients with heart failure and reduced ejection fraction, *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018. Vol. 41. no. 12. P. 1583–1584. DOI: 10.1111/pace.13536.

30. Osman M., Ahmed A., Alzubi H., Kheiri B., Osman K., Barbarawi M., Rios-Bedoya C.F., Bachuwa G., Hassan M. Association between changes in the intrathoracic impedance and ventricular arrhythmias in patients with heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018. Vol. 41. no. 12. P. 1577–1582. DOI: 10.1111/pace.13535.