
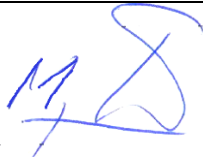


Отчет о клинической оценке			
Наименование:	Электростимулятор		
Модели:	«ABP-051», «ABP-052»		
Версия: 06		Подпись	Дата
Подготовил:	Липченко А.А.		2 июля, 2019
Утвердил:	Генеральный директор: Медведевских Е.В.		2 июля, 2019

Записи об изменении		
Версия	Дата	Описание изменений
06	2 июля 2019	В связи с тем по техническим причинам сместилась нумерация библиографического списка было проведен анализ для приведения в соответствие с приведенным списком. Сам анализ остался без изменений.
05	19 марта 2019	Проведено обновление клинической оценки с учетом разработанных корректирующих мероприятий от декабря 2018 года.
04	11 мая 2018	Отчет был дополнен новыми данными по клинической апробации с участием человека. Разделы 5,6,7,9,10,12,13,14,15,16 Первоначальный отчет с данными согласна плана за май 2017-май 2018.
03	10 июля, 2017	-
02	14 июня 2017	-
01	12 сентября 2016	-

1 Нормативные документы

При проведении клинической оценки на медицинское изделие: Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP» (модели «ABP-051», «ABP-052») использовались следующие нормативные документы:

Приложение X директивы Directive 1993/42/CEE as amended 2007/47/CE Medical Device Directive (MDD)

MEDDEV 2.4/1 Rev 9 June 2010 Medical devices. Guidance document. Classification of medical devices.

MEDDEV 2.7/1 Rev 4 June 2016 Guidelines on medical devices. Clinical evaluation: A guide for manufactures and notified bodies.

MEDDEV 2.12-1 Rev 8 January 2013 Guidelines on medical devices. Vigilance system.

MEDDEV 2.12-2. Rev 2 January 2012 Clinical evaluation task force post market clinical follow-up of medical devices under the medical devices directives.

СМК ДП 25- 2017 Проведение клинической оценки.

2 Описание изделия, его функций и характеристик, связанных с его клиническим применением

2.1 Назначение

Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP» (arterial blood pressure; модели «ABP-051», «ABP-052») (далее – аппарат) – автономный физиотерапевтический аппарат для неинвазивного воздействия импульсным электрическим током в зонах дистальных отделов дерматомеров, расположенных на предплечье левой руки. Предназначен для общего регулирующего воздействия на физиологические функциональные системы человеческого организма в лечебно-профилактических учреждениях, домашних и полевых условиях с целью оказания терапевтической и профилактической помощи при нарушениях системного артериального давления (АД) и сопутствующих симптомах у лиц старше 14 лет. Аппарат «ABP» предназначен для курсового лечения пациентов в качестве дополнительного метода лечения на фоне основной медикаментозной терапии.

2.2 Разрешение к медицинскому применению

Аппарат «ABP» разрешен к медицинскому применению Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и включен в реестр изделий медицинской техники (регистрационное удостоверение № РЗН 2016/3776 от 31 марта 2016 г.) и соответствует техническим условиям ТУ 9444-005-12342964-2015 (Приложение 1).

Аппарат «ABP» разрешен к медицинскому применению в странах Евросоюза Уполномоченным органом и соответствует Директиве 93/42 / ЕЕС (EC certificate № 1942/MDD Full Quality Assurance System Approval Certificate

2017-09-01) (Приложение 2).

2.3 Показания к использованию аппарата:

- эпизодическое повышение или снижение АД при стрессовых ситуациях, изменении погодных условий и у лиц с нейроциркуляторной (вегетососудистой) дистонией – в качестве дополнения к лечебным мероприятиям;
- лабильная форма артериальной гипертензии – в качестве дополнения к лечебным мероприятиям;
- стабильно высокое артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией (гипертонической болезнью) – в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению;
- низкое артериальное давление у пациентов с хронической артериальной гипертензией (гипотонической болезнью) – в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению;
- возраст пациентов старше 14 лет.

2.4 Противопоказания к использованию аппарата [10]:

2.4.1 Абсолютные:

- индивидуальная непереносимость электрического тока;
- наличие имплантированных электронных устройств (кардиостимулятора и др.);
- нарушение целостности кожи в области расположения электродов на предплечье левой руки (мацерации, раны, ожоги, экзантема).

2.4.2 Относительные:

- новообразования (опухоли) любой этиологии и локализации;
- острые лихорадочные состояния неясной этиологии;
- состояние острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения;
- беременность (первый триместр, если не рекомендовано врачом);
- общие противопоказания к физиотерапии;
- возраст пациентов младше 14 лет.

2.5 Курс процедур

Процедуры проводятся 1–3 раза в день в течение 14-ти дней, лучше в одно время суток, независимо от уровня артериального давления перед процедурой. Пациентам с гипертонической болезнью необходимы повторные регулярные курсы воздействия как минимум один раз в месяц (например, с 1 по 14 число каждого месяца).

Аппаратное воздействие имеет эффект функциональной кумуляции, то есть артериальное давление становится стабильным к концу курса лечения.

2.6 Применение изделия

Условия эксплуатации:

Диапазон рабочих температур: от +10°C до +35°C

Относительная влажность: до 93% при 25°C.

2.7 Электрические параметры импульса и форма импульса

Таблица 1. Электрические выходные параметры импульса

№	Выходные параметры	Значение
1	Длительность 1-ой фазы импульса $t_{1ф}$. в диапазоне	15...30 мкс
2	Максимальная амплитуда 1-ой фазы импульса	30±10В
3	Максимальная амплитуда 2-ой фазы импульса: без нагрузки с нагрузкой $Z= 20 \pm 2$ кОм	95±25В 85±20В

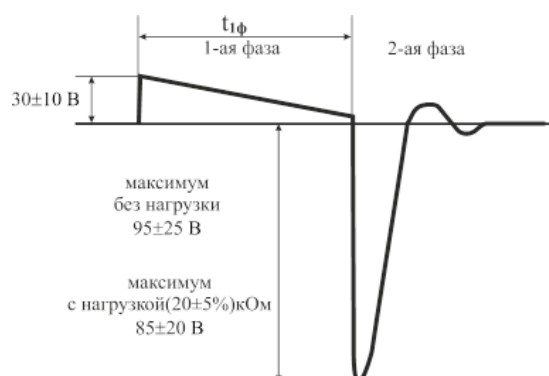


Рис. 1 Форма и параметры одиночного импульса

2.8 Классификационные признаки медицинского изделия (МИ) согласно разделу I Приложение IX Директивы Совета Европы 1993/42/СЕЕ as amended 2007/47/СЕ

- по длительности применения – МИ кратковременного применения (обычно предназначенный для непрерывного применения в течение менее 60 минут);
- МИ является неинвазивным;
- МИ является активным терапевтическим.

В соответствии с правилом 9 приложения IX директивы 1993/42/СЕЕ as amended 2007/47/СЕ изделие Электростимулятор «АВР» (модели «АВР-051», «АВР-052») относится к классу IIa.

3 Результаты проведения анализа рисков

3.1 При применении аппарата «ABP-051» пациенты либо не предъявляли жалоб, либо описывали легкие покалывания в области воздействия, которые самостоятельно проходили в течение нескольких секунд после начала терапии (15%). Описываемые ощущения не являются риском, так как относятся к предусмотренной нормальной реакции организма на электрический ток. Других жалоб выявлено не было [1,2,3].

3.2 В ходе процесса проектирования, разработки и производства комиссией по управлению рисками проводился анализа рисков на изделие в соответствии с ISO 14971:2012 по методике AFAP, были выявлены и рассмотрены следующие риски:

- несоответствие выходных параметров требуемым значениям (отклонение амплитуды, частоты импульса, неработающая функция определения наличия/отсутствия нагрузки);
- неправильное использование аппарата в режиме электростимуляции;
- несоответствие параметров предполагаемому назначению;
- выход из строя другой аппаратуры;
- поражение пользователя электрическим током в режиме электростимуляции;
- поражение электрическим током;
- инфицирование больного, пользователя и третьих лиц;
- химическое загрязнение окружающей среды;
- использование аппарата в неправильном режиме (ошибка индикации режима работы).

По результатам рассмотрения выявленных рисков были приняты меры по снижению уровня выявленных рисков до приемлемого уровня. В ходе принятых мер по снижению уровня рисков, новых рисков выявлено не было. Для анализа представлен отчет об анализе рисков. Редакция 02 от 15 мая 2018г.

4 Цель, задачи и ожидаемые результаты клинического исследования

4.1 Цель исследования: Оценка эффективности и безопасности применения электростимулятора чрескожного «ABP-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике (артериальная гипертензия (АГ) и хроническая артериальная гипотония (ХАГ)).

4.2 Задачи исследования

- оценить эффективность применения аппарата «ABP-051» у больных с АГ и ХАГ по непосредственным и отдаленным результатам исследования;
- выявить нежелательные побочные эффекты [1,2,3];
- оценить риски применения аппарата «ABP-051» у больных с АГ и ХАГ [2,3].

4.3 Ожидаемые результаты

- коррекция нарушенного артериального давления у больных с АГ и ХАГ до целевого уровня;
- уменьшение количества жалоб, выраженности болевого синдрома;
- отсутствие резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма;
- улучшение качества жизни.

5 Методы

Отчет содержит клинические данные, полученные из опубликованных материалов (раздел 6 настоящего отчета), а также из неопубликованного Протокола № CER/25/12 клинического исследования с участием человека, проведенного за период март-ноябрь 2018 г. в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Россия, г. Екатеринбург (прилагается).

Основными критериями для сбора опубликованных материалов является сбор данных:

- демонстрирующих соответствие исследуемого изделия с важными требованиями по безопасности и эксплуатации изделия;
- подтверждающих клиническую эффективность и безопасность изделия при:
 - a) применении неинвазивной чрескожной электростимуляции (ЧЭНС) с обезболивающей целью;
 - b) применении неинвазивной ЧЭНС с другими целями;
 - c) влиянии неинвазивной ЧЭНС на сердечно-сосудистую и автономную (вегетативную) нервную систему;
 - d) применении ЧЭНС для коррекции артериального давления.

6 Изучение литературы, связанной с клиническим исследованием

Источником для поиска необходимых научных публикаций послужили: база данных доказательств физиотерапии PEDro (Neuroscience Research Australia), база данных US National Library of Medicine [PubMed], российская база eLibrary.ru, базы данных специализированных изданий и журналов, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных.

Поиск проводился по ключевым словам: Чрескожная электростимуляция; ЧЭНС; Чрескожная периферическая

электростимуляция нервов; Периферически применяемая чрескожная электростимуляция; Динамическая электронейростимуляция; ДЭНС; Электростимуляция; Частота тока 3,3Гц; 9,2Гц; 9,4Гц; 77Гц, 140Гц; Автономная нервная система; Контроль артериального давления крови; Артериальная гипертензия; Артериальная гипотензия; Соматоформная дисфункция автономной нервной системы / Transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS; Transcutaneous peripheral nerve electrical stimulation; Peripherally applied transcutaneous electrical stimulation; Dynamic electroneurostimulation; DENS; Electrical stimulation; Current frequency of 3,3Hz; 9,2 Hz; 9,4 Hz; 77 Hz; 140 Hz; Autonomic nervous system; Control arterial blood pressure; Arterial hypertension; Arterial hypotension; Somatoform dysfunction of the autonomic nervous system.

6.1 Список литературы

1. Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP-051»: инструкция по применению. – Екатеринбург, ООО «Инферум». – 35 с.
2. Лузина А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Возможности коррекции артериального давления с использованием неинвазивной чрескожной электростимуляции у пациентов старших возрастных групп. // Кардиология. Т.6, №4 (19), 2018. – С. 14 – 17.
3. Протокол № CER/25/12 ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»: «Оценка эффективности и безопасности применения электростимулятора чрескожного «ABP-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике (артериальная гипертензия и гипотония). Рукопись. Прилагается полностью.
4. Wilson G. On the Electric Fishes as the Ealis Electric Mahines employed by Mankind. The Edinburg new philosophical journal. – 1857. – p. 267-287.
5. Александр фон Гумбольт. Второе открытие Америки. Эксмо, 2012. – С. 205-206.
6. Отряд мормирообразные (mormyriiformes). Биологический энциклопедический словарь./ Под. ред. М. С. Гилярова. – 2-е изд., исправл. – М.: Сов. Энциклопедия, 1986. – С. 377.
7. Арнегард М., Цвикл Д., Лу Й, Закон Х. Шестое чувство – электрическое / Наука из первых рук. – 2012. – Т. 47, №5. - <https://scfh.ru/papers/shestoe-chuvstvo-elektricheskoe/>
8. Neurobiology of motor control. Fundamental concept and new directions. / Edit. by Scott L. Hooper, Ansgar Buschges. – Hoboken, New Jersey: J. Wiley&Sons, Inc., 2017/ - p. 147-149.
9. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия / В.С. Улащик. - Мн.: Книжный Дом, 2008. – С. 596-598.
10. Физическая реабилитационная медицина национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 101-102; 579.

11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971–9.
12. DeSantana J.M., Walsh D.M., Vance C., Rakel B.A., RN, Sluka K.A. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Hyperalgesia and Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Dec; 10(6): 492–499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746624/>
13. Johnson M. I. (2012). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). In eLS, (Ed.). doi:10.1002/9780470015902.a0024044
14. Jonhson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: mechanisms, clinical application and evidence. *Rev Pain.* 2007; 1(1):7-11. [PMC free article] [PubMed] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589923/>
15. Catalog of TENS Units for sale. FDA Approved. <https://www.tensunitdepot.com/product-category/tens-units>
16. Gibson W., Wand D.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Systematic Review - Intervention* Version published: 14 September 2017. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011976.pub2/full/ru#CD011976-abs-0004>
17. Reeves II J. L., Graff-Radford S.B., Shipman D. The Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Experimental Pain and Sympathetic Nervous System Response. *PAIN MEDICINE*, V. 5 • № 2 • 2004; p.150-161
18. Kim Y, Kim J, Shim JK, Suh DW, Yoon B. The hypoalgesic effect of remote tactile sensory modulation on the mechanical sensitivity of trigger points: A randomized controlled study. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):607-14. doi: 10.3233/NRE-141156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248449>
19. Cruccua G., Azizc T. Z., Garcia-Larreaa L., Hanssona P., Jensen T. S., Lefaucheur J.-P., Simpsonh B. A., Taylori R. S. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain *European Journal of Neurology* 2007, 14: 952–970.
20. Monaco A., Cattaneo R., Marci M.C., Pietropaoli D., Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: *Hindawi Pain Research and Management.* Volume 2017, Article ID 5957076, 13 p.
21. Портнов Ф.Г. Электростимуляторная рефлексотерапия. – 2-е изд., прераб. И доп. – Рига: Зинатне, 1982. – С. 18-19; 21-23; 60-77; 98-105.
22. Власов А.А., Малахов В.В., Николаева Н.Б., Сафронов А.А., Умникова М.В. Руководство по динамической электростимуляции аппаратами ДиаДЭНС-Т и ДиаДЭНС-ДТ. – Екатеринбург, 2005. – С. 1-31.
23. Мейзеров Е.Е., Королева М.В., Гуров А.А., Будников Ю.Ф. Некоторые перспективные технологии в рефлексотерапии. / *Традиционная медицина*, 2003, №1. – с. 27-32.
24. Гуров А.А. Новые частотные режимы для ДЭНС и их физиологическое обоснование/ А.А. Гуров, В.В. Чернышов, М.В. Королева, И.М.Черныш, В.В. Малахов// *Материалы международного симпозиума, посвященного 7-летию корпорации ДЭНАС МС- Екатеринбург, 2005. – С. 39-43.*

25. Чернышев В.В., Рявкин А.Ю., Малахов В.В., Мейзеров Е.Е., Королева М.И., Черныш И.М., Гуров А.А. Динамическая электронейростимуляция /Методические рекомендации. – М.: Федеральный научный клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения Минздрава России. – 2005. – 32 с.
26. Динамическая электронейростимуляция: учебное пособие/А.Н. Разумов, А.М. Василенко, И.П. Бобровницкий, К.Ю. Черемхин, И.М. Черныш, А.А. Гуров. – Екатеринбург: Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии МЗ СР РФ, 2008. – С. 38-41; 58-67; 86-87; 138-139.
27. Serry Z.M.H., Mossa G., Elhabashy H., Elsayed S., Elhadidy R., Azmy R.M., Mokhtar A. Transcutaneous nerve stimulation versus aerobic exercise in diabetic neuropathy. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2016. V. 53 (2). - p. 124-129. <http://www.ejnpn.eg.net/article.asp?issn=1110-1083;year=2016;volume=53;issue=2;spage=124;epage=129;aulast=Serry>
28. Fassoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1993 May;76(5):1012-1014.
29. Cekmen N., Keles Z., Aslan M., Aksabay M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the prevention of postoperative nausea and vomiting after elective laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*, V. 19 (1), February 2007, P. 49-52.
30. Machado A.F.P., Santana E.F., Tacani P.M., Liebano R.E. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on tissue repair: A literature review/ *Can J Plast Surg*. 2012 Winter; 20(4): 237–240.
31. Arai Y. C. P., Kato N., Matsura M., Ito H., Kandatsu N., Kurokawa S., Mizutani M., Shibata Y., Komatsu T. Transcutaneous electrical nerve stimulation at the PC-5 and PC-6 acupoints reduced the severity of hypotension after spinal anaesthesia in patients undergoing Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 100 (1): 78–81 (2008). DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aem306>
32. Ganguie M.A., Moghadam B.A., Ghotbi N., Shadmehr A., Masoumi M. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on six-minute walking test, Borg scale questionnaire and hemodynamic responses in patients with chronic heart failure. *J. Phys. Ther. Sci.* 29: 2133–2137, 2017; p. 2133-2137.
33. Kwong PW, Ng GY, Chung RC, Ng SS. Transcutaneous electrical nerve stimulation improves walking capacity and reduces spasticity in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. // *Clin Rehabil.* 2018 Sep;32(9):1203-1219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232981> [PubMed].
34. Cameron M., Lonergan E., Lee H. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for dementia (Cochrane review) [with consumer summary] *Cochrane Database of Systematic Reviews- Intervention* Version published: 21 July 2003; Issue 3. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004032/full>
35. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 882. [Docket No. FDA–2018–N–0371] Medical

Devices; Neurological Devices; Classification of the Percutaneous Nerve Stimulator for Substance Use Disorders. Federal Register /Vol. 83, No. 24 /Monday, February 5, 2018 /Rules and Regulations. P. 5033-5035.

36. Campos FV, Neves LM, Da Silva VZ, Cipriano GF, Chiappa GR, Cahalin L, Arena R, Cipriano G. Hemodynamic Effects Induced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Apparently Healthy Individuals: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Sep 15. pii: S0003-9993(15)01167-3. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.433. [Epub ahead of print] *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 May;97(5):826-35. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.433. Epub 2015 Sep 15.

37. Monaco A., Cattaneo R., Ortu E., Constantinescu M. V., Pietropaoli D. (2017-05-01). Sensory trigeminal ULF-TENS stimulation reduces HRV response to experimentally induced arithmetic stress: A randomized clinical trial // *Physiology & Behavior.* V. 173, 1 may 2017. - P: 209–215.

38. Stein C., Dal Lago P., Ferreira J.B., Casali K.R., R.D.M. Plentz. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects / *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 165 (2011): 205–208.

39. Scudds RJ, Helewa A, Scudds RA. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on skin temperature in asymptomatic subjects. *Phys Ther.* 1995 Jul;75(7):621-8.

40. Do Amaral Sartori S., Stein S., Coronel C.C., Macagnan F.E., Plentz R.D.M. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Autonomic Nervous System of Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Current Hypertension Reviews*, 2018, Vol. 14, No. 1; 1-6

41. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor, Petch CP, Peter M. Schofield PM. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Coronary Blood Flow. *Circulation.* 1994;89:694-702.

42. Franco O.S., Paulitsch F.S., Pereira A.P.C., Teixeira A.O., Martins C.N., Silva A.M.V., Plentz R.D.M., Irigoyen M.C., Signori L.U. Effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on venous vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res* 47(5) 2014, 411-418, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143767>

43. Jacobsson F, Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson F, Mannheimer C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapyresistant Hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2000) 14, 795–798.

44. Silverdal J., Mourtzinis G., Stener-Victorin E., Mannheimer C., Manhem K. Antihypertensive effect of low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in comparison with drug treatment *Blood Press.* 2013 Jun;22(3):188-9 [PMID: 23004921]

45. Nitz J.C. Haemodynamic response to TENS applied to the upper thoracic nerve roots in normal subjects. *Hong Kong Physiotherapy Journal* • Volume 21 • 2003; 58:61

46. Nitz J.C., Cheras F. Transcutaneous electrical nerve stimulation and chronic intractable angina pectoris. *Australian physiotherapy*, Vol 39, № 2, 1993;109:113

47. Cramp AF, McCullough GR, Lowe AS, Walsh DM. Transcutaneous electric nerve stimulation: the effect of intensity on local and distal cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:5-9.
48. Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol* 2000;20:150e157.
49. Свинцова Г.А. Возможности динамической электростимуляции для улучшения контроля резистентной артериальной гипертензией: Дисс.канд.мед.наук. – Москва, 2010. – С. 17.
50. Cipriano G Jr, Neder JA, Umpierre D, Arena R, Vieira PJ, Chiappa AM, Ribeiro JP, Chiappa GR. Sympathetic ganglion transcutaneous electrical nerve stimulation after coronary artery bypass graft surgery improves femoral blood flow and exercise tolerance. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 117 (6), 2014. – P. 633-638.
https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00993.2013?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- 51 da Silva ML, Chiappa GR, da Silva VM, Neves LM, de Lima AC, Tomasi FP, Junior LT, Vilela-Martin JF, Bottaro M, Junior GC. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral to central blood pressure ratio in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016 Jul;36(4):293-7. doi: 10.1111/cpf.12227. Epub 2015 Jan 30.51.
52. Vilela-Martin JF, Giollo-Junior LT, Chiappa GR, Cipriano-Junior G, Vieira PJC, dos Santos Ricardi F, Paz-Landim MI, de Andrade DO, do Espírito Santo Cestário E, Cosenso-Martin LN, Yugar-Toledo JT, Cipullo JP. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on arterial stiffness and blood pressure in resistant hypertensive individuals: study protocol for a randomized controlled trial. Published online 2016 Mar 29. doi: 10.1186/s13063-016-1302-8
53. Коаксиальный. / Новые слова и значения. Словарь-справочник по материалам прессы и литературы 60-х годов // Под редакцией Н. З. Котеловой и Ю. С. Сорокина. — М.: Советская энциклопедия, 1971. <https://ru.wiktionary.org/wiki/%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9>
54. Анохин П. К. Философские аспекты теории функциональной системы: избр. тр. / Отв. ред. Ф. В. Константинов, Б. Ф. Ломов, В. Б. Швырков; АН СССР, Ин-т психологии. — М.: Наука, 1978. — С. 22-23; 54-55; 128-135. http://elibr.gnpbu.ru/text/anohin_filosofskie-aspekty_1978/fs,1/
55. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. — М.: Мир, 1979. — С. 204-207.
56. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», - 2011. — С. 112-117.
57. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. — М.: АСТ, 2010. — С. 56-59.

58. Глауров А.Г. Преходящие нарушения мозгового кровообращения при первичной артериальной гипотензии // Всероссийский съезд невропатологов и психиатров: Тезисы докладов. – М., 1976. – Т.2. – С.253-255.
59. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. – М., 1981. – С.77-78; 221-224; 272-275.
60. Kaplan N.M. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, Therapy.// in Heart Disease, ed. Braunwald E. – Harcourt International Edition. – 2001. – P.941-994.
61. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.
62. Крыжановский Г.Н. Системная дезинтеграция и растормаживание функциональных структур как общепатологические закономерности. – Пат. физиол. и Экспер. тер. – 1977. - № 5. – С. 33-41.
63. Cannon W. B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. – New York and London: D. Appleton and Co. – 1915. – 334 P.
64. Selye H., A syndrome produced by diverse nocuous agents.// Nature. – vol. 138, July 4 (1936). – p. 32.
65. Анохин П.К. Очерки о физиологии функциональных систем. – М.: Медицина. – 1975. – С. 116,118,164,169,170,173,204,241,242,243.
66. Судаков К.В. Информация в деятельности функциональных систем организма. // Вестник Челябинского гос. Университета. – 2009, № 11 (149). – С. 35-46.
67. Дизрегуляторная патология нервной системы / Под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – С. 24-32; 127-129.
68. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Киселева Н.В., Бойцов С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017. – № 4. – С.4-10.
69. Gibbons G. H., Dzau V. J. The emerging concept of vascular remodeling // New Engl. J. Med. – 1994. – № 20. – P. 1431-1438.
70. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in Hypertension. A New Target for Treatment? // Circulation. 2001;104:735-740.
71. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage / J. Z. Xu [et al.] // J. Н. Hypertens. – 2009. – № 23(11). - P. 751-757.
72. Судаков К.В., Кузичев И.А., Николаев А.Б. и др. Эволюция терминологии и схем функциональных систем в научной школе П.К. Анохина. – М.: Европейские полиграфические системы, 2010. – С. 2-3;15-16;23;187;189.
73. Смирнов В.М., Бородкин Ю.С. Артифициальные стабильные функциональные связи. – Л.: Медицина, 1979. – С. 3-4; 183-184.

74. Gray H. Anatomy, descriptive and surgical. – Philadelphia: Blanchard and Lea, 1859. – P. 509-5010; xviii; xxx; fig. Gray812and814.PNG. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-06220300R-bk>
75. Seiffer F. Das spinale sensible Schema zur segmentalen Diagnose der Rückenmarks-krankheiten, Archiv t. Psychiatrie, V. XXXIV, 1901. Цит. по Дерматомы // Большая медицинская энциклопедия / гл. редактор И.А. Семашко. – М.: АО «Советская энциклопедия». – Т. 8., 1929. – С. 734-736
76. Кишш Ф., Сентаготаи Я. Анатомический атлас человеческого тела. – Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften Editions de l'Academie Hongroise des sciences. – 1962. – С. 118, 119, 184, 185.
77. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. Изд. 9-ое, пер. и доп. – М.: Медицина. – 1985. – С. 582-593.
78. Самосюк И.З., Евтушенко С.К., Самосюк Н.И. Основные принципы выбора зон воздействия и их обоснование при использовании физических факторов в медицинской реабилитации. / Международный неврологический журнал. – 2012, №8(54). – С. 112-122.
79. Бинг Р. Руководство к топической диагностике заболеваний головного и спинного мозга. Пер. с нем. – М-Л, 1929. – С. 192-201.
80. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. Пер с нем. – Georg Thieme Verlag, Stuttgart, NY. – М.: ИПЦ «Вазар-Ферро». – 1996. – С. 27-31.
81. Primary research reports: Studies on electromyography, sympathetic nervous system, reflex, and related topics (1947-1978) / The Collected Papers of Irvin M. Korr Vol. I. – 1997. – p. 18-77.
82. Robert M. Berne et al.: Physiology, 4-е издание, Mosby (a division of Elsevier Science), 1998. – Цит. по Фундаментальная и клиническая физиология / Под ред. А.Г. Камкина и А.А. Каменского. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – С. 347, 369-372; 389-392.
83. Волков В.С. и др. Клиническое значение зон Захарьина – Геда при болях в области сердца / Кардиология, 1983, т. 23, №6. – С. 117-118.
84. Улащик В.С. Рецепторы кожи и лечебные физические факторы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94(5): 48-57. <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoj-kultury/2017/5/1004287872017051048>
85. Human physiology / F. Schmidt, G. Thews (eds). – Berlin; New York: Springer-Verlag, 1989. / Физиология человека. В 3-х томах. Т. 1. Пер. с англ./ Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – С. 198-199.
86. Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. – М.: ФИЗМАЛИТ, 2011. – С. 31-34; 442-445.
87. Мартинен М.В., Шиман А.Г., Александров М.В., Шабров А.В. Электронейростимулятор. Патент RU2242255C1 <https://patents.google.com/patent/RU2242255C1/en>
88. Физический энциклопедический словарь / Под ред. А.М. Прохорова. – М.: «Советская энциклопедия», 1984. – с. 550, 677.

89. Самохин А.В., Готовский Ю.В. Электропунктурная диагностика и терапия по методу Р. Фолля. - М.: Имедис, 2006. – С. 111-113; 121-137.
90. Rossman H., Rossman A. Elektroakupunktur nach R. Voll / Россман Х., Россман А. Электроакупунктура по Р. Фоллю. Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2000. – с. 56-63.
91. Гуров А.А., Иванов В.В., Черныш И.М. Способ лечения больных с нарушениями системы регуляции артериального давления. Патент RU 2563389C1. Опубликовано 20.09.2015 Бюл. № 26. <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/29/92/5f0e7a5b6e1d6e/RU2563389C1.pdf>
92. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. - М.: Слово, 2008. – С. 1-40.
93. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1984. - С. 4-5; 73-74.

7 Результаты оценки литературных данных

Обзор литературы проводился с целью поиска объективных данных о клинической эффективности метода периферической чрескожной электростимуляции для коррекции артериального давления.

7.1 Обзор исторических фактов

Умело направленные с лечебной целью разряды электрической энергии народы Земли начали применять гораздо раньше, чем научились искусственно получать её.

Известно, что электрический сом занимал почетное место в арсенале народной медицины у древних африканцев. Так знаменитая фреска на стене захоронения, относящегося к пятой династии Египетских фараонов (около 2750 лет до н. э.), в Саккара изображает рыбака, выловившего из Нила вполне узнаваемого электрического сома *Malapterurus electricus*. Туземцы Африки издавна используют электрического сома для общего укрепления организма своих детей: заставляют детей прикасаться к нему; помещают их в бочку с водой с рыбой; дают пить в больших количествах воду, в которой находилась рыба [4].

Известные врачи древности Скрибоний Ларг, Гален и Диоскорид во I-II в. сообщают, что электрическими скатами *Torpedo* излечивают головные боли, мигрени и подагру. Этим рыбам врачи держали у себя в больших аквариумах, пациент прикасался больным местом к скату и от удара электрического тока выздоравливал. В XVIII в. врач из Эскибо по фамилии ван дер Лотт опубликовал в Голландии статью о лечебных свойствах гимнотов (*Gymnotus electricus*) – электрических угрей, из века применяемых коренными жителями Америки [5]. Мормирусы (*mormyriiformes*) так называемые слабоэлектрические рыбы, подобные гимнотам, обитают в бассейнах Нила, Нигера, озер Альберта и Рудольфа. Эти рыбы испускают как сильные, так и

слабые разряды. Например, гимнот испускает импульсы длительностью 1 мс с частотой 50 Гц (в покое) и частотой 200 Гц (при питании), тогда как один из представителей мормирусов – гимнарх (*Gymnarchus niloticus*) – импульсы 1 мс (1 В) в диапазоне 200-300 Гц [6]. Интересен тот факт, что в течение последних десятилетий эти рыбы стали основой не одного прорыва в области нейробиологии и эволюционной биологии [7,8].

В XVI веке, после опытов с янтарем и открытия В. Гильбертом (W. Gilbert) новых физических явлений электромагнетизма, началось изучение влияния на организм электричества (от лат. *electricus* – «янтарный»), в том числе и с лечебными целями (A. Gordon, C. Kratzenstein, J. Nollet, J. Jallabert, A. Bertolon и др.). Однако, различные электростатические устройства, в основном использовались для купирования головной боли и болей других локализаций.

Научные открытия в области биологии, физики, химии, математики конца XVIII века заложили фундамент для формирования нового медицинского мировоззрения, что позволило в последующем значительно расширить арсенал лечебных методов, и в первую очередь, за счет электротерапии искусственными факторами. Во Франции, на основе созданного Э. Дюбуа-Реймоном (E. Du Bois-Reymond) медицинского магнето, Б. де Дюшеном (G.V.F Duchenne, 1847) и В. Эрбом (W. Erb, 1852) были разработаны методики электростимуляции и на поверхности кожи определена локализация электродвигательных точек для нервов и мышц. Позже, С. Моран (C. S. Morant) и Ж. Данье (J. Daniaud), с целью стимуляции нервных проводников при ряде заболеваний для лечебных целей использовали постоянный, импульсный и синусоидальный ток силой до 1 мА, и применяли накожные электроды площадью 1-2 см². Интенсивность тока и время воздействия подбирались индивидуально. Рабочее значение тока устанавливалось в течение 1-2 мин и снижалось по окончании сеанса в течение нескольких секунд. В США в XVIII-XIX веке для лечения боли использовалось множество электростатических устройств, один из них, стационарный аппарат под названием «The electreat», имел долгое практическое использование вплоть до XX века. В ФРГ метод электроakupунктуры был разработан Р. Фоллем (R.Voll, 1960), при котором для воздействия на точки акупунктуры чаще всего применяют импульсный ток частотой 0,9-10 Гц, а сила тока и длительность воздействия подбираются индивидуально. В России наибольший вклад в развитие электротерапии в тот период внесли А. Болотов, И. Грузиков, И. Кобат, Ф. Белявский, В.И. Дроздов, О. Кавалевский, а в последующем – А.Е. Щербак, А.Н. Обросов, А.П. Парфенов, В.Г. Ясногородский, Н.М. Ливенцев, В.С. Улащик, Ф.Г. Портнов, А.М. Василенко, Е.Е. Мейзеров, Г.Н. Пономаренко и др. [9, 10].

Однако в XIX веке потребность практикующих медиков в этом методе лечения постепенно уменьшилась в связи с развитием химической промышленности и фармакологической экспансии.

7.2 Современный этап развития

Применение чрескожной электронейростимуляции с обезболивающей целью

Во второй половине XX века, после публикации теории «воротного контроля боли» (R. Melzack, P. Wall, 1965), интерес к неинвазивному применению электричества для облегчения боли возродился. Авторы теории предположили, что электрические стимулы могут быть использованы для активации миелинизированных афферентных волокон II группы большого диаметра, чтобы блокировать центральную передачу вредной информации [11]. Клинические наблюдения подтвердили, что чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) периферических рецепторов-афферентов приводит к активации механизмов периферической и центральной нервной системы, лежащих в основе антиноцицептивного (обезболивающего) действия [12,13]. Первоначально ЧЭНС применяли для прогнозирования успеха использования электростимуляторов-имплантатов, воздействующих на дорзальную колонку спинного мозга, пока не было понято, что этот неинвазивный метод может быть успешен сам по себе [14].

В настоящее время ЧЭНС считается неинвазивной, недорогой, самостоятельно применяемой техникой для облегчения боли [12,13,14,15]. Многими исследовательскими работами доказано отсутствие вероятности передозировки и минимум побочных эффектов (раздражение кожи под накладками адгезивных электродов) [16], поэтому пациенты сами могут титровать лечение по мере необходимости. Клинический опыт показывает, что ЧЭНС могут быть полезны в качестве дополнения к фармакотерапии при острой боли, хотя систематические обзоры противоречивы. Клинический опыт и систематические обзоры показывают, что ЧЭНС полезны при хронической боли.

Обычно методы ЧЭНС подразделяют на три группы [13,14,17,18,19]:

1. Традиционную ЧЭНС (Conventional TENS) – высокочастотное (> 50Гц) и низко-интенсивное (1–2 мА) воздействие аппаратом проводится на прямую зону боли и корреспондирующие сегментарные зоны при минимальном или комфортном ощущении пациентом тока с целью избирательно активировать периферическую анальгезию. Применяют при каждом эпизоде возникновения боли.

2. Акупунктуро-подобную ЧЭНС (Acupuncture-like TENS) – высокоинтенсивное и низкочастотное (большинство авторов считают низкочастотным диапазоном частоту < 10 Гц, другие 1–5 Гц, а иные частоту < 20 Гц относят к области сверхнизких частот [20]) и высокоинтенсивное (15–20 мА) воздействие током оказывается электродами малой площади (1,5 см) в зонах расположения акупунктурных точек, точках нервно-мышечной возбудимости или триггерных точках [21]. Цель – создание мышечных подергиваний, чтобы активировать двигательные афференты малого диаметра

для инициации центральной экстрасегментарной анальгезии. Применяют сеансами по 15-20 мин. за один раз.

3. Интенсивную ЧЭНС (Intense TENS) – применяется высокоинтенсивное и высокочастотное воздействие, когда применяется максимально-переносимая, на пороге болевой чувствительности сила тока. Назначается в течение 1-3 мин. за один раз.

В начале XXI века в Российской Федерации была разработана, апробирована, клинически исследована и внедрена в практическую медицину новая медицинская рефлексо-физиотерапевтическая технология – динамическая электронейростимуляция.

Динамическая электронейростимуляция (ДЭНС) – способ ЧЭНС, заключающийся в неинвазивном воздействии на рефлексогенные зоны и акупунктурные точки короткими импульсами электрического тока разной частоты, форма которых зависит от значений полного электрического сопротивления (импеданса) поверхности кожи в подэлектродном участке [22-26]. Во время процедуры ДЭНС, посредством встроенных и/или выносных биполярных, коаксиальных электродов, осуществляется локальное электрическое воздействие на ограниченный участок (напр., на зону прямой проекции боли), акупунктурную точку и/или обрабатываются обширные рефлексогенные (сегментарные) зоны.

В многоцентровом проспективном рандомизированном плацебо контролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности ДЭНС, которое проводилось с 1999 г. по 2005 г., участвовало 2945 пациентов в возрасте от 7 дней до 72 лет. Достоверность результатов определяли методами статистической обработки. Была показана высокая лечебная эффективность метода ДЭНС при различной патологии [25]. На основании полученных результатов для врачей была создана база знаний с оформлением методических рекомендаций Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № ФС-2005/004 от 4 марта 2005 г. (Приложение 3.1 и 3.2) и тематической литературы [напр.: 25, 26]. В Российском авторском обществе был депонирован и зарегистрирован объект интеллектуальной собственности – рукопись учебной программы с методическими разработками для преподавателей под названием «Динамическая электростимуляция аппаратами ЭСИ-032-«Протон», ДЭНАС, ДиаДЭНС Т и ДиаДЭНС ДТ» (свидетельство № 6973 от 23 декабря 2003 г., Приложение 4). Метод ДЭНС преподается в высших учебных заведениях РФ на курсах повышения квалификации и постдипломной подготовки для врачей любых специальностей. Метод ДЭНС с уровнем доказательности «С» включен в Национальное руководство РФ «Физическая и реабилитационная медицина» [10].

Метод ДЭНС материально-технически обеспечивается портативными чрескожными электростимуляторами. Аппараты для ДЭНС разрешены к медицинскому применению Министерством Здравоохранения РФ и Федеральной

службой по надзору в сфере здравоохранения и включены в реестр изделий медицинской техники: аппарат «ДЭНАС» (Динамический ЭлектроНейроСтимулятор) – регистрационное удостоверение ФСР № 2009/06317 от 27.12.2013г.; аппарат ЭСИ-032-1 «Протон» – регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/23020502/3939-02 от 18.06.2002; аппараты «ДиаДЭНС-Т» и «ДиаДЭНС-ДТ»; аппарат «ДЭНАС-ПК» – регистрационное удостоверение ФСР №2009/06316 от 27.12.2013 (Приложение 3.2.).

В настоящее время электростимулятор «ДЭНАС-Кардио» (обновленное коммерческое название аппарата «ДиаДЭНС-Кардио»), предназначенный для курсового использования в комплексной терапии гипертонической болезни для специального медицинского и домашнего применения, зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения РФ регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11772 от 23 декабря 2016 года (Приложение 5.1), код ТН ВЭД 9018907500 (Приложение 5.2). Медицинская технология «Динамическая электронейростимуляция аппаратом «ДиаДЭНС-Кардио» в лечении больных гипертонической болезнью, предназначенная для врачей-специалистов по восстановительной медицине, физиотерапевтов, кардиологов, терапевтов, была зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ 07 августа 2007 г. РУ № ФС-2007/ 163.

Все вышеуказанные медицинские изделия для проведения ДЭНС в настоящее время разрешены к медицинскому применению и в странах Евросоюза: EC certificate № D1235500016 date 2017-06-01 (приложение 6.1. и 6.2.) как электростимуляторы класса IIa и кодом продукта 16-255.

Таким образом, клинический опыт и систематические обзоры показывают, что ЧЭНС (ДЭНС) полезна при острой и хронической боли и служит эффективным дополнением к лекарственной терапии или в случае неэффективности последней, например, при диабетической периферической нейропатии [27]. Кроме того, поскольку ЧЭНС неинвазивна, то может использоваться в качестве предварительной (профилактической) терапии. Рабочая группа Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) оценила доказательность ЧЭНС для терапевтических вмешательств по литературе за 38-летний период и пришла к выводу, что высокочастотная ЧЭНС может быть лучше, чем плацебо (уровень C), но хуже, чем электроакупунктура (уровень B) [12-20, 25, 26].

Применение чрескожной электронейростимуляции с другими целями

Несмотря на то, что ЧЭНС является видом нелекарственной терапии, применяемой в основном для обезболивания, она также используется и с неанталгическими целями при других синдромах и патологиях. Поскольку ЧЭНС практически безвредна (кроме возможных вмешательств в работу кардиостимулятора), она часто используется в качестве вспомогательной поддержки фармакотерапии и/или других физических процедур при большом

разнообразии состояний [19,10,25]. Так, например, ЧЭНС снижает частоту рвоты после гистерэктомии [28] и лапароскопической холецистэктомии [29]. Практикуется для репарации тканей (заживление ран, кожных лоскутов и восстановление сухожилий) [30]. Применяемая до оперативного вмешательства по поводу кесарева сечения, ЧЭНС снижает тяжесть и частоту возникновения гипотонии после спинальной анестезии у рожениц [31]. При хронической сердечной недостаточности применение ЧЭНС привело к увеличению пройденного расстояния во время шестиминутного теста на ходьбу и снижению утомляемости, что авторы связывают с уменьшением симпатической гиперактивности и увеличением периферической и мышечной микроциркуляции у этих пациентов [32]. Многократное применение ЧЭНС в качестве дополнительной терапии явилось причиной улучшения способности ходить и уменьшения спастичности у пациентов, выживших после инсульта [33]. Имеются данные о том, что ЧЭНС может быть полезна для некоторых нейropsychологических и / или поведенческих аспектов деменции [34].

Равным образом, ЧЭНС аттестован FAD U.S. для бытового лечения расстройств гомеостаза, обусловленных приемом психоактивных веществ, чтобы помочь уменьшить симптомы отмены, связанных с нарушением метаболизма в результате употребления психоактивных веществ. В феврале 2018 г. FAD U.S. отнесла аппараты ЧЭНС в класс II, таким образом, предоставив разумную гарантию безопасности и эффективности и улучшив доступ пациентов к полезным инновационным устройствам, благодаря снижению нормативной нагрузки [35].

Влияние чрескожной электронейростимуляции на сердечно-сосудистую систему и применение ее для коррекции артериального давления

Существует фактический материал влияния ЧЭНС на состояние автономной нервной системы, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Так, в систематическом обзоре с мета-анализом показано, что применение высокочастотной и низкочастотной ЧЭНС может способствовать дискретному снижению систолического АД, диастолического АД и частоты сердечных сокращений у 142 практически здоровых людей (в возрасте ≥ 18 лет) [36]. Данные других авторов свидетельствуют о достоверном снижении вегетативного ответа (по результатам изучения вариабельности сердечного ритма – ВСР и частоты дыханий) при низкочастотном (0,66 Гц) воздействии ЧЭНС в области периферических веточек тройничного нерва во время острого психического стресса у 30 здоровых женщин в возрасте от 25 до 30 лет [37].

Stein et al. у семи здоровых добровольцев (четыре женщины; средний возраст 23, 3 года), проверяли эффекты ЧЭНС путем оценки ВСР. Стимуляцию проводили два дня подряд: один день – один сеанс ЧЭНС с низкой частотой (10 Гц / 200 мкс, 30 мин), второй день – один сеанс ЧЭНС с высокой частотой (100 Гц / 200 мкс, 30 мин). Порядок вмешательств определялся случайным образом (по лотерее). ЧЭНС проводили аппаратом

QUARK® (Бразилия) в одно и то же время суток в акклиматизированной комнате (23° С). На протяжении всего протокола участники были удобно размещены в положении лежа на спине, высота головы 30 градусов, колени опирались на клин. Чтобы избежать каких-либо помех проводимости электрического тока, кожу в области размещения электродов предварительно обрабатывали спиртовым раствором (70%). Самоклеющиеся электроды (размер 9 × 5 см) каждый день наносили в паравертебральной ганглионарной области (от T₁ до L₂). Интенсивность тока регулировалась каждые 5 мин с помощью определения чувствительности сенсорного порога, в течение всей процедуры ЧЭНС: на уровне комфортных ощущений, о которых сообщал исследуемый, но без мышечных сокращений или боли. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ЧЭНС низкими частотами способна уменьшать активность симпатической нервной системы и повышать тонус парасимпатической нервной системы при применении ее в паравертебральной ганглионарной области (от T₁ до L₂) у здоровых субъектов. Напротив, высокочастотная ЧЭНС способствует усилению симпатической модуляции. Рисков и побочных действий не выявлено. Авторы показали, что низкочастотная ЧЭНС может быть неинвазивным, нефармакологическим подходом для уменьшения симпатической модуляции [38].

Scudds et al. у 24 бессимптомных пациентов (1 мужчина; средний возраст 23 года), ранее не применявших ЧЭНС (1 мужчина) использовали разные модальности ЧЭНС (4Гц и 100Гц). Электроды устройства размещали на медиальной и латеральной поверхности левой руки участников исследования, каждый сеанс состоял из трех периодов: стабилизации (60 мин.), последующей стимуляции (30 мин.) и наблюдения (30 мин.). Применялась инфракрасная термография и кожный термистор. Обнаружили, что высокоинтенсивное низкочастотное воздействие препятствовало охлаждению кожи руки, т.е. стабилизировало микроциркуляцию, тогда как высокочастотные и низкочастотные влияния не изменяли температуру пальцев рук [39].

При гипертонической болезни у 28 пациентов применялся аппарат ЧЭНС IBRAMED® (Brazil). Две пары адгезивных электродов из силиконовой резины (9x5 см), после обработки участка кожи спиртом и специальным гелем, размещались билатерально на паравертебральной ганглионарной области (T₁-L₂). Проводили изучение АД и ВСР. Низкочастотная ЧЭНС (4Гц), проводимая в течение 30 мин. снижала активность симпатической нервной системы, и повышала активность парасимпатической нервной системы. Однако АД при этом не изменялось. Такое же применение высокочастотной ЧЭНС (100Гц) не приводило к изменению ВНС, но увеличивало диастолическое АД [40].

Эффект высокочастотной ЧЭНС (150Гц/300 мс) комфортной интенсивности (от 10 до 60 мА) был изучен у 34 пациентов с кардиальным синдромом X (группа 1), 15 пациентов с ишемической болезнью сердца (группа 2) и 16 пациентов с трансплантацией сердца. В исследовании использовался коммерчески доступный стимулятор Compact TENS, Neurotechnics Ltd, Aylesbury (England), работающий от щелочной батареи 9В.

Перед исследованием для снижения импеданса кожи, на контактные поверхности была нанесена электродная паста. Электроды (50x35 мм) были помещены на расстоянии от 10 до 30 см друг от друга на грудь пациента в обычном месте наиболее интенсивной боли (группы 1 и 2). В группе трансплантации (группа 3) электроды были размещены на расстоянии 20 см на передней стенке грудной клетки в прекардиальной области. Изучали скорость коронарного кровотока (CBFV) в левой коронарной системе при 5-минутном периоде стимуляции с помощью доплеровского метода Джадкинса и уровень адреналина крови. В группах 1 и 2 наблюдали достоверное снижение CBFV ($P < 0,001$) и значительное снижение уровня адреналина крови ($p = 0,01$). Авторы пришли к выводу, что ЧЭНС может увеличить скорость коронарного кровотока в покое. Полученные данные позволяют предположить место воздействия ЧЭНС на уровне микроциркуляции, которое может быть опосредовано нервными механизмами [41].

Обзор литературных данных и результаты собственных исследований, проведенных Franco et al. [42] показали, что ЧЭНС модулирует вегетативный баланс и изменяет реакции сердечно-сосудистой системы в виде расширения сосудов, увеличения кровотока и снижения периферического сосудистого сопротивления, частоты сердечных сокращений и системного артериального давления. Причем параметры ЧЭНС использовались весьма вариативные и зависели от характера интенсивности, частоты, длительности импульса, количества и положения электродов и времени применения. Было установлено, что частота пульса зависела в основном от гемодинамических реакций, обычно возникающих при применении низких (< 10 Гц) или высоких (< 50 Гц) частот. Использование интенсивных низкочастотных ЧЭНС (2 и 4 Гц) приводило к локальному увеличению мышечного и кожного кровотока. С другой стороны, при высокочастотном воздействии (80 и 110 Гц) эти изменения не были замечены, хотя частота 80 Гц способствовала расширению сосудов, снижению системного артериального давления и улучшению симпатическо-вагального баланса во время упражнений. Кроме того, при применении высокочастотной ЧЭНС (70 и 150 Гц) в прекардиальной области, привело к снижению уровня катехоламинов в сыворотке крови у пациентов со стенокардией. Авторы применяли ЧЭНС (аппарат Quark, model Nemesys 941, Brazil) у 29 здоровых добровольцев мужского пола в рандомизированном слепом исследовании. ЧЭНС проводилась в течение 30 мин. на низкой (10 Гц/200 мс) или высокой (100 Гц/200 мс) частоте в виде симметричной двухфазной волны. Аутоадгезивные электроды (5x5 см) располагались ипсилатерально: проксимально в области шейно-воротниковой зоны (паравертебрально между C_4 и Th_1) и на дорзальной поверхности дистальной трети предплечья. Интенсивность тока регулировалась изначально и через каждые последующие 5 мин под контролем мышечных сокращений (двигательный порог). Вышеупомянутые процедуры повторялись в группе плацебо с выключенным оборудованием. Оборудование было стандартизировано до и после сбора данных. Полученные данные показали,

что ЧЭНС модифицировал венозный ответ: низкие частоты (10 Гц) увеличивали, а высокие частоты (100 Гц) уменьшали чувствительность $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. Авторы заключают, что ЧЭНС изменяет венозный тонус, что подтверждается изменением реакций веноконстрикции и $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. Эти данные представляют новый механизм действия ЧЭНС на сердечно-сосудистую систему, который может влиять на гемодинамические и воспалительные реакции у здоровых или больных людей.

Принимая во внимание, что влияние ЧЭНС на кровяное давление является областью растущего интереса, Jacobsson et al. [43] у 12 пациентов с гипертонической болезнью, рефрактерной к фармакологической терапии, исследовали влияние низкочастотной ЧЭНС на уровень АД. Применяли коммерчески общедоступный двухканальный импульсный электронейростимулятор Cefar, Lund (Sweden) с низкочастотным воздействием (1,7 Гц) процедурами по 30 мин два раза в день (утром и вечером) в течение 4 недель вне зависимости от уровня АД. Две пары резиновых электродов (50 мм x 35 мм) размещались на правом и левом предплечьях. Один электрод располагался в проксимальной части плече-лучевой мышцы, второй – на дорсальной поверхности перепонки кисти между первой и второй пястной костью. Считается, что такое положение электродов стимулирует афференты мышечных нервов. После 4 недель стимуляции среднее систолическое АД за 24 часа снизилось на 6,3 мм рт. Ст. ($P < 0,05$), а среднее диастолическое АД за 24 часа снизилось на 3,7 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Через неделю после завершения лечения ЧЭНС (5 нед.) среднее систолическое АД в течение 24 часов и среднее диастолическое АД в течение 24 часов оставались неизменными на достигнутом уровне. Во время исследования не было значительных изменений средней частоты сердечных сокращений. Таким образом, было продемонстрировано длительное снижение АД (в течение 1 недели после окончания ЧЭНС) при рефрактерной к фармакологической терапии артериальной гипертензии. Авторы заключают, что при подтверждении этих результатов в более крупных исследованиях, ЧЭНС может быть введен в клиническую практику при лечении резистентной к терапии гипертонии.

Проведенное у 32 кавказских (Caucasian) пациентов с артериальной гипертензией I - II степени (8 женщин: средний возраст 55 лет) рандомизированное клиническое исследование с перекрестным дизайном в течение 28 ± 4 дней, преследовало две цели: оценить антигипертензивный эффект низкочастотной ЧЭНС, по сравнению с блокатором кальциевых каналов фелодипином и оценить переносимость ЧЭНС пациентами [44]. Использовался аппарат ЧЭНС Primo Pro от CefarComplex (Sweden). Две пары адгезивных электродов располагались на предплечьях обеих рук. Расположение электродов было аналогично [42], что соответствовало расположению акупунктурных точек LI 4 и LI 10, однако в этом исследовании применяли частоту 2 Гц: две пачки по 8 импульсов в секунду чередуется с двухфазной ассиметричной формой волны, из-за катодной полярности с большей активностью. Стимуляция проводилась по 30 мин. утром и вечером

на протяжении 4-х недель. Амплитуда тока задавалась испытуемыми с рекомендацией постепенно увеличивать амплитуду, чтобы вызвать сокращения основных мышц, не достигая болезненных уровней. Субъектов просили вести дневник лечения, и стимулятор регистрировал общее время стимуляции. Пациенты перенесли стимуляцию хорошо, однако, на вопрос примут ли они ЧЭНС в качестве варианта для дальнейшего лечения, из них 62% ответили утвердительно, тогда как, отрицательно относились к дальнейшему лечению из-за сложной и длительной процедуры 19%, а 19% – отрицательно отчасти из-за дискомфорта. ЧЭНС, по сравнению с фелодипином, незначительно снижал уровень АД. Авторы пришли к выводу, что подобное применение ЧЭНС не демонстрирует каких-либо убедительных доказательств снижения АД ни после 4 недель ежедневного лечения, ни после 4 недель наблюдения.

Nitz J.C. изучал показатели гемодинамики у сорока здоровых добровольцев (11 мужчин) [45]. Использовал двухканальный электростимулятор (Seal Systems™ Stimulator, Seal Systems, Австралия) с частотой 85 Гц. Четыре электрода из силиконовой резины, попарно располагал на коже спины, паравертебрально с двух сторон на 2 см латеральнее остистых позвонков Th₁ и Th₅ (по одному каналу с каждой стороны). Высокочастотная стимуляция на частоте 85 Гц проводилась двухфазной экспоненциально затухающей формой спайка волны с шириной импульса 0,8 мсек. Повторные измерения в отдельной группе ANOVA показала значительное снижение частоты сердечных сокращений ($p = 0,000$), систолического артериального давления ($p = 0,013$) и продукта измерения давления ($p = 0,000$) для группы TENS, в то время как контрольная группа в состоянии покоя показала значительное снижение только частоты сердечных сокращений ($p = 0,04$). Автор делает заключение, что применение ЧЭНС по указанной методике не вызывает нежелательных гемодинамических эффектов у здоровых людей.

В другой работе [46], такие же аппарат, параметры и методика ЧЭНС применялась у пациентов с трудноизлечимой стенокардией. Результаты показали, что ЧЭНС, что TENS является эффективным методом снижения частоты и тяжести ангиальных эпизодов и улучшения гемодинами у пациентов с хронической трудноизлечимой стенокардией. Авторы предлагают рассматривать этот метод как дополнение к лекарственному лечению для тех пациентов, которые не находятся под удовлетворительным контролем оптимального лечения.

У здоровых людей Cramp et al. [47,48] сравнивали высокочастотную (110 Гц) и низкочастотную (4 Гц) стимуляцию ЧЭНС в течение 15 мин. в области срединного нерва правого предплечья. Для электростимуляции использовался блок TENS 120Z с самоклеящимися электродами (диаметром 2 дюйма). При использовании низкочастотных ЧЭНС исследователи обнаружили значительное увеличение кожного кровотока, выявленное при помощи лазерной доплеровской флоуметрии.

У больных с неосложненной, резистентной артериальной гипертензией, в перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании [49] изучались эффекты применения аппарата «ДЭНАС-Кардио» (1 раз в сутки) на показатели клинического измерения, самоконтроля и суточного мониторирования АД; изучались возможности включения «ДЭНАС-Кардио» в режим купирования неосложненных гипертонических кризов в условиях стационара; изучалось влияние аппарата на показатели 5-минутной вариабельности сердечного ритма в острой пробе, и при 2-недельном применении; изучалась переносимость включения «ДЭНАС-Кардио» в комплексное лечение АГ и влияние его применения на показатели качества жизни. В исследовании участвовало 60 человек (по 30 в каждой группе); средний возраст составлял 53,7 лет; мужчин было 28, женщин 32 человека. Проводился самоконтроль АД (СКАД), оценивалась вариабельность сердечного ритма (ВСР), выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартной методике и исследовалась динамика качества жизни (КЖ) с использованием русскоязычной версии Medical Outcomes Study Short Form (SF-36). Антигипертензивная терапия оставалась неизменной на фоне лечения. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0 с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Частоты сравнивали методом χ^2 . Для оценки взаимосвязи между переменными использовали корреляционный анализ по Спирмену и пошаговый регрессионный анализ. Данные приведены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

Коаксиальный электрод аппарата «ДЭНАС-Кардио» накладывался на вентральную поверхность дистальной трети предплечья левой руки (в зоне расположения акупунктурной точки РС 5). Программа обеспечивала воздействие по 6-10 минут электрическим током с частотой $9,2 \pm 2,5$ Гц в режиме «77 10» (чередование 77 ± 20 Гц и 10 ± 3 Гц, с длительностью каждой пачки импульсов $0,25 \pm 0,15$ сек). Плацебо аппарат был идентичен активному «ДЭНАС-Кардио» по внешним параметрам и тактильным ощущениям пациента. Использование аппарата «ДЭНАС-Кардио» 1 раз в сутки у больных с неосложненной АГ, неконтролируемой трехкомпонентной лекарственной терапией, позволяет достичь целевого АД у 73,3% больных. Переносимость использования прибора «ДЭНАС-Кардио» была хорошая. Включение аппарата в режим лечения хорошо переносилось пациентами. Избыточного снижения АД, симптомной гипотонии при использовании активного прибора зарегистрировано не было. У одной пациентки 59 лет с исходным АД 139/98 мм рт.ст. при первом использовании плацебо-аппарата было отмечено снижение АД до 95/64 мм рт.ст. От включения пациентки в исследование было решено воздержаться. Авторы заключают, что гипотензивный эффект «ДЭНАС-кардио» сопровождается снижением вариабельности САД в дневные часы по данным СМАД и улучшением психо-соматических параметров качества жизни. Антигипертензивная терапия с использованием «ДЭНАС-Кардио» позволяет уменьшить вклад симпатической нервной

системы в поддержание высокого АД. Использование активного аппарата «ДЭНАС-Кардио» позволяет эффективно и безопасно купировать неосложненные ГК у 20% к 1 часу, у 40% ко 2 часу, ускорить сроки достижения целевых значений АД во время госпитализации с более быстрым нивелированием клинических проявлений. Практические рекомендации: целесообразно дополнять медикаментозное лечение АГ воздействием аппарата «ДЭНАС-кардио» 1 раз в сутки у пациентов с неосложненной АГ, неконтролируемой приемом комбинированной антигипертензивной терапии, с уровнем АД >150/90 мм рт.ст. Курс аппаратного лечения 2 недели; купирование неосложненного гипертонического криза в условиях стационара может быть начато с однократного воздействия «ДЭНАС-Кардио» с целью уменьшения потребности в короткодействующих антигипертензивных препаратов и более быстрого достижения целевого АД при переходе на плановую терапию.

Cipriano et al., установив в предыдущей работе, что ЧЭНС в области звездчатого (симпатического) ганглия увеличивала кровоток нижних конечностей и ослабляла сердечную симпатическую активность (оцениваемую по вариабельности сердечного ритма) у добровольцев с нормальным базовым симпатическим тонусом, проверили свою гипотезу о том, что ЧЭНС в области звездчатого ганглия уменьшит симпатическую гиперстимуляцию и улучшит бедренный кровоток (FBF) после операции по шунтированию коронарной артерии (coronary artery bypass graft (CABG) surgery)[50]. В предварительном обзоре литературы авторы отмечают, что значительные усилия предпринимаются для разработки методов восстановления вегетативного баланса и функциональной физической нагрузки у пациентов этой группы. ЧЭНС становится потенциально полезной стратегией для снижения степени выраженности стенокардии и улучшения местного кровотока, так как опосредуется миокардиальным высвобождением β-эндорфина и снижением симпатической активности, кроме того есть доказательства того, что ЧЭНС может модулировать симпатическую продукцию и на высшем системном уровне. То есть ЧЭНС должен быть эффективным для ослабления вазоконстрикции, вызванной гиперсимпатической активностью у пациентов с ИБС, переенесших операцию CABG. Кроме того, авторы пришли к выводу, что эти эффекты ЧЭНС приведут к увеличению степени обезболивания и будут способствовать восстановлению послеоперационной функциональной способности пациентов.

Для проведения исследования тридцать восемь пациентов были рандомизированы для проведения ЧЭНС (Graphpad StatMate, La Jolla, CA). Группа ЧЭНС составила 20 человек, средний возраст 62 года, 11 мужчин. Группа Sham TENS – 18 человек, средний возраст 66 лет, 9 мужчин. За 24–48 ч до операции, все пациенты, для определения реакции симпатической нервной системы и функциональной способности, прошли тест «холодный прессор» и 6-минутный тест ходьбы. ЧЭНС после операции начинали

проводить, сразу после выписки пациентов из отделения интенсивной терапии (обычно в течение 24–48 часов), при условии, что они были гемодинамически стабильны без доступа к центральному венозному каналу. В этот момент были зарегистрированы послеоперационные клинические результаты (боль, дозировка опиатов и уровни β -эндорфина). После 5 дней стимуляции ЧЭНС или имитации ЧЭНС физиологические и клинические результаты были пересмотрены. В те же сроки измеряли femoral blood flow (FBF) ультразвуковым доплером (Logiq 7, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) и рассчитывали femoral vascular conductance (FVC), как $FBF / \text{среднее артериальное давление (МАР, мм рт. ст.)}$, которое измеряли в недоминирующем плече с использованием калиброванного осциллометрического автоматического устройства (Carescape V100, GE Healthcare). Все измерения проводились слепыми экспертами для исключения вмешательства. В течение этого периода времени пациенты сопровождалась своими собственными врачами и получали обычную медицинскую помощь. Применялась достаточная статистическая обработка результатов.

Курс электростимуляции составлял пять дней: ежедневно 4-е раза в день пациенты получали 30-ти минутные сеансы ЧЭНС или sham TENS. Conventional или sham TENS проводилась аппаратом Endomed 684 Device, Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, the Netherlands, GB 3004. Адгезивные электроды (MultiStick, Axelgaard Manufacturing, Fallbrook, CA) были расположены на расстоянии около 3 см справа и слева от срединной линии позвоночника на уровнях C_7 и Th_4 (область проекции шейно-грудного или звездчатого ганглия). TENS состоял из непрерывных потоков, симметричных и прямоугольных двухфазных импульсов, откалиброванных на частоте 4 Гц и длительности импульса 200 мкс (1602 Gould Electronics, Instruments Systems). Частота стимуляции составляла 80 Гц, а длительность импульса составляла 150 мкс. Интенсивность стимуляции (мА) была установлена на максимальном уровне, при котором субъекты не сообщали о боли, и самопроизвольного сокращения мышц не наблюдалось. Частота была выбрана, чтобы вызвать сильные ощущения парестезии, но без боли или мышечных сокращений. Для имитации стимуляции время между импульсами было изменено с 330 мс до 33 с, чтобы избежать какого-либо обезболивающего эффекта.

Исследователи обнаружили, что ЧЭНС хорошо переносилась всеми пациентами без побочных эффектов. Sham TENS не оказала существенного влияния на МАР, FBF и FVC ($P > 0,05$). В отличие от этого, МАР снизился в группе TENS (125 ± 12 против 112 ± 10 мм рт. ст.; $P < 0,05$). Это открытие в связи с постоянным увеличением FBF (95 ± 5 против 145 ± 14 мл / мин; $P < 0,01$) привело к значительным улучшениям FVC ($0,85 \pm 0,05$ мл • мин⁻¹ • мм рт.ст. – 1×100 по сравнению с $1,21 \pm 0,11$ мл • мин⁻¹ • мм рт.ст. – 1×100 ; $P < 0,01$). Следует отметить, что 6-минутная дистанция ходьбы значительно увеличилась при ЧЭНС, но не при симуляции (вариации после операции - дооперационные = 35 ± 12 против 6 ± 10 м; $P < 0,05$). ЧЭНС, но не Sham, значительно уменьшили послеоперационную боль (дооперационная и

послеоперационная (единица шкалы Борг): 7 ± 2 против $1 \pm 0,5$ и 7 ± 2 против 8 ± 3 соответственно] и употребление опиоидов (20 ± 9 против 5 ± 3 и 25 ± 10 против 28 ± 8 мг / день; $P < 0,01$). Это было связано с более высокими уровнями циркулирующего β -эндорфина с ЧЭНС, чем с имитацией (478 ± 20 против 589 ± 59 и 456 ± 26 против 478 ± 27 пг / мл соответственно; $P < 0,01$).

Таким образом, это рандомизированное контролируемое исследование впервые продемонстрировало, что 5-дневная программа применения TENS после CABG, с билатеральным расположением электродов на уровне C₇ и Th₄, притупила физиологические эффекты симпатической стимуляции на системное артериальное давление (гипертония) и перфузию нижних конечностей (вазоконстрикция). Кроме того, применение ЧЭНС привело к меньшей выраженности послеоперационных болей, значительному сокращению употребления опиоидов и большей способности ходить, чем ложная стимуляция. Эти результаты указывают на то, что TENS является безопасной и эффективной вспомогательной терапией для смягчения вредных последствий гиперсимпатикотонии, поэтому ЧЭНС может способствовать восстановлению послеоперационной функциональной способности после операции CABG.

Кроме того, авторами отмечается, что ранее опубликованные работы показали улучшение сегментарного кровотока путем модуляции симпатического ответа в результате применения региональной неинвазивной ЧЭНС. Подобная процедура уменьшала симпатическую активность и улучшала кровоток до 50% у пациентов с заболеваниями периферических сосудов. Однако весьма примечательно, что в настоящем исследовании физиологические последствия применения TENS на уровне C₇ и Th₄ (область проекции шейно-грудного или звездчатого ганглия симпатической нервной системы) наблюдались удаленно от анатомических участков стимуляции, то есть в артериальных каналах нижних конечностей. Это приводит к логическому предположению о том, что эффекты стимуляции звездчатых ганглиев не были ограничены местно-региональной симпатической блокадой.

В этом контексте исследователи предполагают, что этот генерализованный эффект вызван модулирующим воздействием высокочастотной ЧЭНС (80Гц) на опиоидные системы организма. Приводимые авторами литературные данные, свидетельствуют, что это может происходить в связи с активацией μ - и δ -опиоидных рецепторов в спинном мозге и, в частности, в ростральном вентромедиальном мозговом веществе. Указанные рецепторы связаны с высвобождением вазоактивных веществ, таких как эндорфины, которые оказывают двойное влияние: уменьшают боль и сопутствующую опосредованную вазоконстрикцию. Следует отметить, что в данном исследовании обнаружены более высокие уровни β -эндорфина в крови в группе после TENS, чем Sham. Однако следует отметить, что современные знания о роли стимуляции периферических нервов в модулировании активности центрального симпатического нейрона и сердечно-сосудистых рефлексов в значительной степени основаны на

экспериментах по электроакупунктуре, результаты которых могут быть не обязательно применимы к ЧЭНС. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы рассмотреть точный механизм (механизмы), лежащий в основе отдаленных эффектов стимуляции звездных ганглиев, обнаруженных в настоящем исследовании. Кроме того, настоящее исследование имеет некоторые важные ограничения, которые могут стимулировать интерес к будущим исследованиям.

В заключении сообщается, что это первое опубликованное доказательство того, что послеоперационная ЧЭНС над звездчатым (симпатическим) ганглием может частично уравновесить отрицательные эффекты симпатической гиперстимуляции на MAP и FBF у пациентов с ИБС после операции CABG. ЧЭНС также была связана со значительными анальгетическими эффектами и большей функциональной нагрузкой после операции. Однако, эти результаты требуют дополнительных рандомизированных исследований для исследования терапевтической роли TENS в других клинических сценариях, в которых усиление добавочного кровотока может быть клинически полезным, например, ранняя (фаза I) сердечной реабилитации и обострение сопутствующего заболевания периферических артерий.

В рандомизированном исследовании у 24 здоровых мужчин молодого и среднего возраста (12 aged 27·25±5·53 years and 12 aged 54·83±5·10 years) исследовали влияние ЧЭНС или плацебо в области ганглия в течение 45 минут с целью изучения артериальной жесткости (the arterial stiffness) [51]. До и после проведенного воздействия ЧЭНС, изучали индекс увеличения [augmentation index (AI-x)] и показатели гемодинамики [late systolic blood pressure (SBP), central blood pressure (CBP), difference between P1 and P2 (ΔP) and tension time index (TTI)]. TENS resulted in reduction of SBP in younger adults (TENS pre: 111 ± 2; post: 105 ± 2·2 mm Hg; Placebo pre: 113 ± 1·8; post: 114 ± 2·5 mm Hg; GEE, P<0·01), whereas no difference was found in middle-aged group. TENS also resulted in reduction of AI-x younger adults group (TENS pre: 56 ± 2·8; post: 53 ± 2%; Placebo pre: 55 ± 3; post: 58 ± 2·5%; GEE, P<0·01). ΔP and TTI were significantly decreased after the application of TENS in both groups, but significantly greater reductions in TTI and the SBP/CBP ratio were found in the group of younger adults. Авторы заключают, что применение подобного протокола вмешательства ЧЭНС ослабило артериальную ригидность у молодых людей, а также показатели гемодинамики в группе среднего возраста. Этот метод может стать эффективной терапией для контроля АД.

Учитывая многообразие опубликованных данных, группа исследователей, обосновала и предложила протокол углубленного исследования применения ЧЭНС при резистентной артериальной гипертензии (РАГ) [52]. Они утверждают, что за прошедшие десятилетия РАГ стала очень распространенной и дорогостоящей. Адекватный контроль АД требует прием нескольких лекарств, и во многих случаях лечение не является успешным. Это

связано с повреждением органа-мишени или даже с вегетативным дисбалансом. Имеющие эффективные хирургические методы лечения являются дорогостоящими и инвазивными. Однако регуляция баланса автономной нервной системы может достигаться неинвазивным воздействием электрического тока. Тем не менее, до сих пор нет достаточных сведений о влиянии ЧЭНС на гомеостаз (метаболическую систему). Авторы опубликовали контрольный список данных протокола исследования и соответствующих документов в соответствии с SPIRIT (Стандартные элементы протокола: Рекомендации для интервенционных испытаний) и заявили, что окончательный отчет и его распространение на нефармакологические вмешательства будут следовать основным принципам CONSORT 2010. В рандомизированное, слепое 30-дневное исследование с параллельным назначением, контролируемое фиктивной группой, включались участники от 40 до 70 лет с РАГ. Исследователями планировалось применять ЧЭНС от аппарата Endomed 684, Enraf Noniuns, Rotterdam, Netherlands в области шейно-грудного или звездчатого ганглия, расположенного на уровне С₇ – Th₄. Расположение двух пар электродов (два канала воздействия) будет параллельны и билатеральным паравертебрально на уровне остистых отростков позвонков С₇ и Th₄. Электростимуляция проводится с частотой 80 Гц, длительностью импульса 150 мкс, в течение 40 минут три раза в неделю в общей сложности в течение 4 недель. Интенсивность в миллиамперах будет увеличиваться с нуля до тех пор, пока воспринимаемое ощущение не достигнет максимального сенсорного порога без боли, дискомфорта или непроизвольных мышечных сокращений в зависимости от чувствительности каждого отдельного пациента. Самоклеющиеся электроды 5 × 5 см будут прикрепляться на кожу, после маркировки правильного места с помощью дерматографического карандаша и очистки кожи.

Принимая во внимание описанную полную безвредность ЧЭНС для здоровых людей, восстановление вегетативного баланса при ряде патологических состояний и проблему в отношении коррекции хронической артериальной гипотензии мы произвели поиск данных влияния ЧЭНС на пациентов при артериальной гипотонии.

Однако в доступной литературе нам удалось обнаружить лишь один источник [31], свидетельствующий о применении ЧЭНС акупунктуроподобной методикой для профилактики острой артериальной гипотонии после спинальной анестезии по поводу проведения операции кесарева сечения. В рандомизированном исследовании участвовало 36 повторнорожающих женщин с одноплодной и доношенной беременностью (38-39 недель). Использовался ЧЭНС-стимулятор NeuroTrax™ TENS & AcuStim; Verity Medical Ltd, Hampshire, UK. ЧЭНС проводилась до операции, в основной группе рожениц накожные электродные площадки малого размера (1,5 см) размещали билатерально в зонах расположения точек РС-6 и РС-5 (на вентральной (ладонной) стороне обеих рук, между сухожилием длинной

ладонной мышцы и радиальных мышц сгибателей запястья). Электрическая стимуляция проводилась на частоте 50 Гц, интенсивность её регулировали так, чтобы произвести наиболее интенсивное ощущение переносимого без электрического сокращения мышц или некомфортных ощущений. Вторая группа пациенток получала ЧЭНС с аналогичными параметрами в неакупунктурных точках на коже дорзальной поверхности проксимальной части плеча, билатерально. Контрольная группа не получала ЧЭНС. Настоящее исследование показало, что применение ЧЭНС в любом случае приводило к уменьшению тяжести артериальной гипотонии после спинальной анестезии и операции кесарева сечения, однако проведение ЧЭНС в области традиционных точек еще больше уменьшал тяжесть и частоту возникновения гипотонии у рожениц.

Таким образом, ЧЭНС масштабно используется в здравоохранении для лечения болезненных состояний, потому что это дешево, безопасно и может применяться без рецепта пациентами самостоятельно [е.с. 13,14,50]. Успех ЧЭНС зависит от соответствующего использования, и поэтому пациенты и терапевты должны понимать принципы применения и знать рекомендации по применению аппарата ЧЭНС, указанные в инструкции по применению.

Общие противопоказания для применения ЧЭНС известны, и большинство из них относительны: не диагностированная боль (если ЧЭНС не рекомендована врачом); наличие кардиостимулятора (если ЧЭНС не рекомендована кардиологом); болезни сердца (если ЧЭНС не рекомендована кардиологом); эпилепсия (если ЧЭНС не рекомендована врачом); беременность: первый триместр (если ЧЭНС не рекомендована врачом). Нельзя применять ЧЭНС (абсолютные противопоказания) над каротидным синусом; на поврежденной коже; в области расстройства кожной чувствительности; на слизистой оболочке рта [е.с. 13,14].

Описаны и риски применения ЧЭНС. Так, пациенты могут испытывать раздражение кожи, например, покраснение под и/или вокруг электродов. Обычно это происходит из-за дерматита в месте контакта с электродами, являющегося результатом поляризации компонентов электродов, электродного геля или клейкой ленты [13,16]. Разработка гипоаллергенных электродов заметно снизила частоту контактного дерматита. Перед проведением и по окончании ЧЭНС пациентам следует рекомендовать обрабатывать кожу и электроды (если это указано производителем) и ежедневно наносить электроды на здоровую и чистую кожу.

Итак, чрескожная электронейростимуляция широко используется не только для лечения острой или хронической боли, но и служит терапевтическим инструментом для регуляции реакций сердечно-сосудистой системы. ЧЭНС вызывает расширение сосудов, увеличение кровотока и снижение периферического сосудистого сопротивления, частоты сердечных сокращений и системного артериального давления, что связано с

модулированием вегетативного баланса. Результаты текущего обзора подчеркивают важность продолжения исследований в области ЧЭНС. Эффективность применения ЧЭНС и степень ее выраженности различаются в зависимости от места применения стимуляции (кожной зоны), что может быть связано с сегментарным, надсегментарным или центральным вариантом ответа автономной нервной системы. Кроме того, в литературе нет единого мнения о параметрах и продолжительности ЧЭНС, которые могут с большей эффективностью способствовать снижению/повышению активности симпатической/парасимпатической нервной системы и клинических симптомов их сопровождающих.

Учитывая выше изложенную информацию, мы пришли к выводу, что по всем параметрам, указанным в инструкции по применению автономного физиотерапевтического аппарата: Электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «ABP» (модель «ABP-051», «ABP-052»), более тождественным является медицинский аппарат «ДЭНАС-Кардио». Сходства следующие: 1) Портативность, компактность и автономность; 2) Параметры электрического импульса с зависимостью от импеданса подэлектродной зоны (biofeedback); 3) Комбинация низкочастотной и высокочастотной ЧЭНС; 4) Автоматически заданная нераздражающе-комфортная интенсивность стимуляции; 5) Техническое решение биполярных электродов – коаксиально расположенные (обладающие одной осью, соосные: происходит от англ. coaxial из лат. cum- «с, вместе» + axis «доска, ось», из праиндоевр. *aks- ось) [53]; 6) Область воздействия – дистальные отделы дерматомеров, которые корреспондируют сегменты спинного мозга C₅-Th₁ и располагаются на предплечье левой руки; 7) Назначение применения – коррекция нарушенного системного артериального давления и сопровождающих его симптомов. Иных, подобных близких аналогов, в доступной литературе, мы не обнаружили.

8 Сравнительный анализ аналога

Исследуемое медицинское изделие: Электростимулятор «ABP» (модели «ABP-051», «ABP-052») имеет схожие технические характеристики с Электростимулятором «ДЭНАС-Кардио» производства ООО «ТРОНИТЕК», Россия, сертификат соответствия CE №D1235500016 от 2017-06-01 на соответствие Директивы МДД 93/42/ЕЕС с изменениями.

Таблица 2 – Сравнительные технические характеристики аппаратов «ABP» и «ДЭНАС-Кардио»

Сравниваемая характеристика/ Comparative characteristics	Электростимулятор «ABP» (models: «ABP-051», «ABP-052»)	Электростимулятор «ДЭНАС-Кардио»
Внешние габариты (без манжеты), мм, не более	(70x71,5x31,5)±0,5	120x110x110
Масса аппаратов с манжетой и встроенными электродами (без	0,072±0,005	0.3

элементов питания), кг, не более		
Максимальный ток, потребляемый аппаратом, не более мА.	200	200
Напряжение питания	3±0,6В.	3±0,6В
Класс риска в зависимости от потенциального риска применения	IIa	IIa
По степени защиты от поражения электрическим током	type BF	type BF
По биологической совместимости	<p>By the tests results, the «ABP» (models «ABP-051», «ABP-052») apparatus corresponds with the requirements to medical devices intended for a short-term contact with uninjured skin by toxicological and sanitary-chemical indexes</p> <p>The tests were carried out in compliance with the following documents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993 standards. <p>The following materials are used in production of the apparatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plastic HI 121 (device body); • Steel 12X18H10T (electrodes - contacts); • Elastic band (nylon) ПА66 (cuff). <p>Toxicological studies conducted at the National Center for Toxicological and biological safety of medical devices (certificate of accreditation for technical competence and independence № ROSS RU.0001.21ИМ55), Moscow.</p>	<p>By the tests results, the DENAS-Cardio apparatus corresponds with the requirements to medical devices intended for a short-term contact with uninjured skin by toxicological and sanitary-chemical indexes</p> <p>The tests were carried out in compliance with the following documents:</p> <p>ISO 10993 standards;</p> <p>The following materials are used in production of the apparatus:</p> <p>ABS plastic (device body); Steel 12X18H10T (electrodes - contacts); Cotton-synthetic fabric (cuff).</p> <p>Toxicological studies conducted at the National Center for Toxicological and biological safety of medical devices (certificate of accreditation for technical competence and independence № ROSS RU.0001.21ИМ55), Moscow.</p>
The conformity of the product according to the provisions of EMC	EN 60601-1-2:2015	EN 60601-1-2:2015
The conformity of the product according to the provisions of LVD	EN 60601-1:2006/A1:2013 EN 60601-2-10:2015 EN 60601-1-6:2010	EN 60601-1:2006/A1:2013 EN 60601-2-10:2015 EN 60601-1-6:2010
Источник питания	type of battery R03 / AAA, 2 pcs.	элементы питания типа LR6/AA, 2 шт. type of battery LR6/AA, 2 pcs.
Тип электродов	Биполярный коаксиальный электрод	Биполярный коаксиальный электрод
Назначение	Изделие предназначено для терапевтического неинвазивного курсового воздействия с целью коррекции артериального давления и нормализации общего состояния организма	Изделие предназначено для терапевтического неинвазивного курсового воздействия с целью коррекции артериального давления и нормализации общего состояния организма
Краткое описание МИ	Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP»	Электротерапевтический аппарат «ДЭНАС-Кардио» предназначен для воздействия на ладонную

	<p>предназначен для воздействия электрическим током различных частот на кожу в области дистальной части предплечья:</p> <ul style="list-style-type: none"> - воздействие на зону, расположенную на передней (вентральной) поверхности предплечья, применяется для понижения артериального давления в качестве дополнения к основному медикаментозному лечению; - воздействие на зону, расположенную на задней (дорзальной) поверхности предплечья, применяется для повышения артериального давления в качестве дополнения к основному медикаментозному лечению 	<p>поверхность предплечья. Воздействие применяется для понижения артериального давления в качестве дополнения к основному медикаментозному лечению.</p>
Рабочие частоты	3,3, 9,2 , 9,4 , 77, 140 Гц	3,3; 8,1; 9,2; 10; 20; 77 Гц.
Производитель	«Inferum» LLC, Ekaterinburg	«TRONITEK» LLC, Ekaterinburg

Исходя из анализа, установлены схожие характеристики и применяемые материалы. Имеются различия в габаритных размерах и массе, что в целом не влияет на функциональные и эксплуатационные характеристики. Подтверждается эффективность и безопасность применения исследуемого медицинского изделия.

9. Предполагаемый механизм лечебного действия аппарата «ABP»

9.1. Формула механизма коррекции системного АД

Коррекция системного АД происходит в результате реконструкции санологической функциональной системы организма [54,55,56] по типу искусственной стабильной функциональной связи (АСФС) [57] путем оригинального воздействия сигналами аппарата «ABP» на рецепторный аппарат нервно-сосудистых элементов в области дистальных отделов дерматомеров левого предплечья, имеющих сегментарную и надсегментарную связь с кардиоваскулярным и вазомоторным центрами.

9.2. Патогенез нарушения системного АД и общий терапевтический подход к его коррекции

Современная биомедицинская наука рассматривает соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы (СДВНС: МКБ-10: F45.3), АГ (МКБ-10: I10-I15) и ХАГ (МКБ-10: I95.0), как стресс-индуцированные психо-вегетативные расстройства сердечно-сосудистой системы (ССС) [58, 59, 60, 61, 62].

Более 100 лет назад У.Б. Кэннон впервые описал соматические изменения при негативных эмоциях, а затем ввел в практику физиологии и

психологии термин «стресс» (англ. *stress* – «давление, нажим, напряжение») [63]. Позже Г. Селье описал общий адаптационный синдром [64], и выделил две формы стресса: положительную и отрицательную.

При позитивной форме – эустрессе (от др-греч. εὖ – «хороший, настоящий» и *stress*), сформированная организмом при внешнем воздействии физиологическая функциональная система (ФФС, рис. 2) обеспечивает восстановление нормального гомеостаза человека, стресс заканчивается приобретением положительного приспособительного результата (ППР), и ФФС, за дальнейшей ненужностью, диссоциируется, оставляя после себя в памяти «функциональную систему с аппаратом опережающего предвидения ППР» [54, 65, 66].

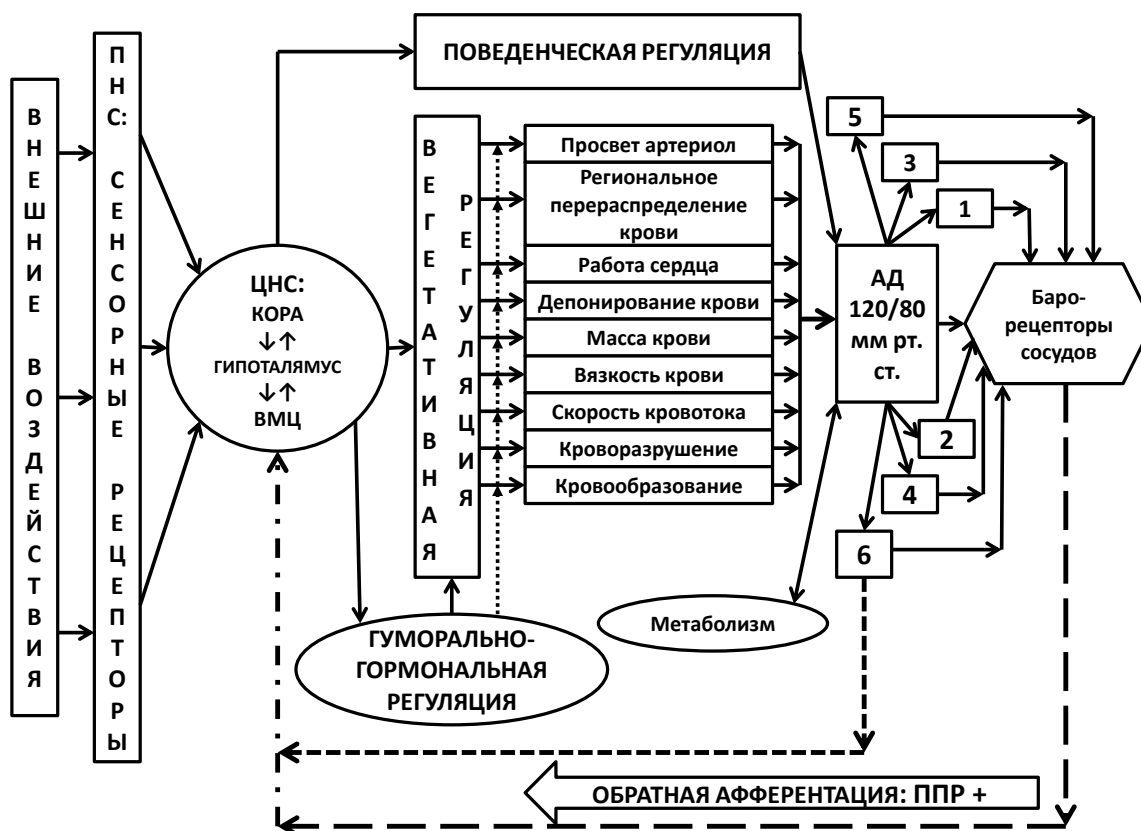


Рис. 2. Схема физиологической функциональной системы, обеспечивающей оптимальный для метаболизма организма уровень системного артериального давления (Судаков К.В., 2006; модификация). Цифрами обозначено количество попыток достижения ППР (подкрепление).

При негативной форме стресса – дистрессе (англ. *distress* – «горе, несчастье, недомогание, истощение, нужда») организм не способен достичь ППР и стабилизировать гомеостаз. В этих случаях, в ЦНС возникает очаг постоянного нервного возбуждения – неудовлетворенная, патологическая доминанта (ПД), которая является причиной развития дисрегуляторной патологии вазомоторного центра (ВМЦ) и появления клинической картины СДВНС [62].

Если ПД своевременно не элиминировать, то она рано или поздно, приводит к формированию и закреплению патологической функциональной системы (ПФС) – замкнутого, порочного круга циркуляции возбуждения: циклической жесткой программы – хронической дизрегуляционной патологии [66,67]. Каждый вид нарушения системного АД и клинический синдром, имеют свою ПФС. Возмущивший общий гомеостаз стрессор уже перестал раздражать нервные рецепторы, а деятельность ПФС продолжается, напряженно и бесплодно тратятся энергетические (биофизические) и материальные (биохимические) ресурсы организма (рис. 3).

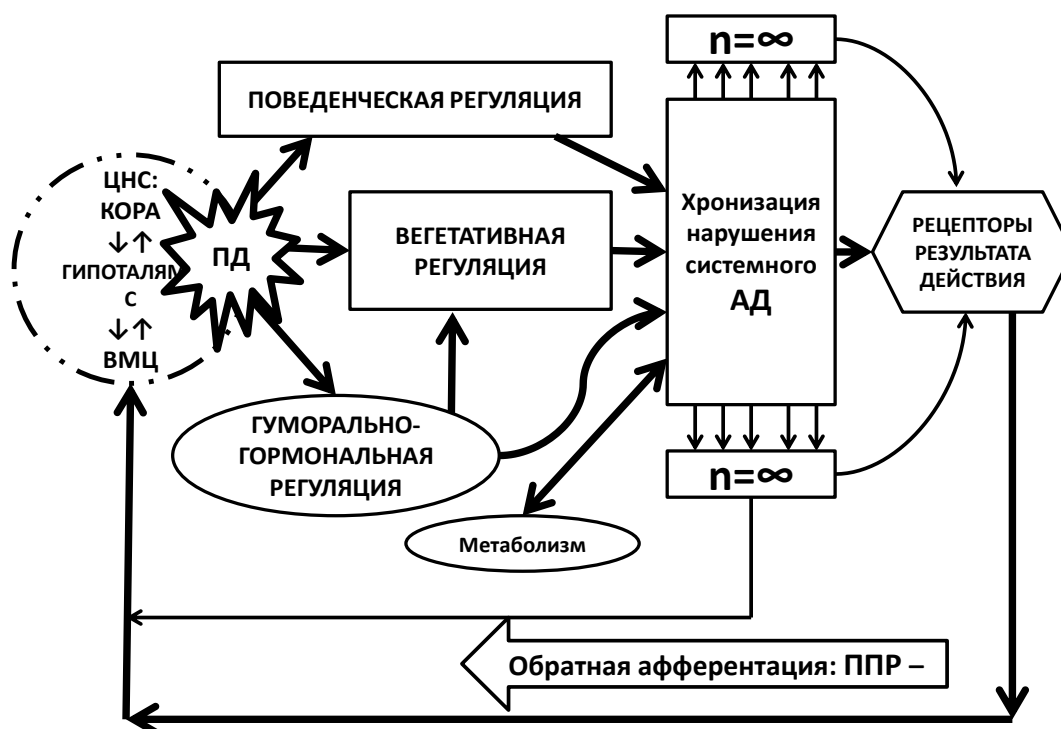


Рис. 3. Общая схема патологической функциональной системы, непрерывно возмущающей системное АД – порочный круг. Количество попыток достижения ППР в этой ситуации не имеет предела ($n=\infty$).

ПФС является перманентным генератором раздражений, поддерживающих стойкий дисбаланс ВНС и гипоталаймо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению тонуса и геометрии резистивных периферических сосудов (сначала функциональному, а затем морфологическому ремодулированию мелких артерий, терминальных артериол, капилляров и венул), повышению или снижению периферического сопротивления току крови с нарушением микроциркуляции, снижением перфузии и обменным нарушениям в тканях органов мишеней, централизации или децентрализации кровообращения, и артериальной гипертензии или гипотензии в большом круге кровообращения.

Так формируется АГ или ХАГ, вплоть до резистентных к лекарственному пособию и осложненных форм болезни [60,61, 68-71].

Применение аппарата «АВР» в этих условиях патогенетически оправдано и обусловлено универсальными общебиологическими категориями и принципами. Коррекция системного АД достигается включением во внешнее поведенческое звено саморегуляции организма технического устройства «АВР» (рис. 4), что обеспечивает ликвидацию ПФС, активизацию санологической системы организма и восстановление общего интегративного контроля мозга [54,56,66,67,72] путем формирования АСФС, в результате которой мозг восстанавливает свои первоначальные возможности по контролю баланса гомеостаза системного АД [57].

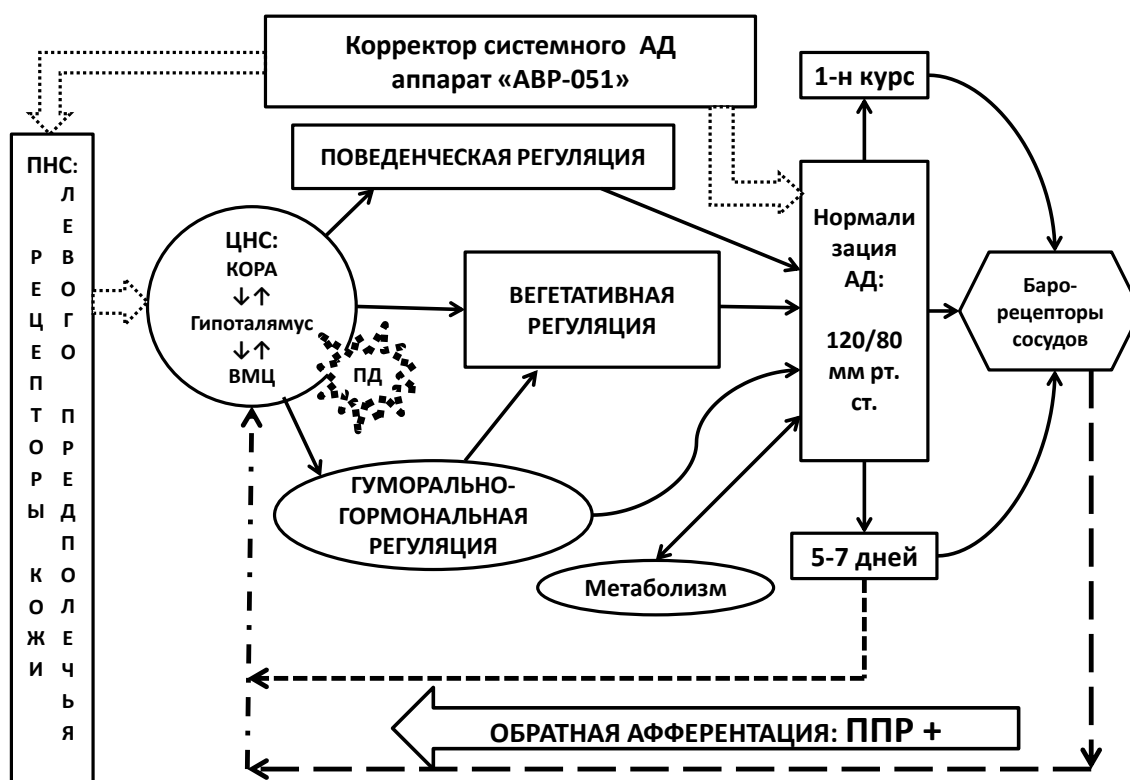


Рис.4 Схема артифициальной саногенетической системы для коррекции нарушенного АД с применением аппарата «АВР».

Впервые данный феномен мозга открыли В.М. Смирнов и Ю.С. Бородкин [73], применяя вживленные электроды с целью восстановления нормального баланса (возбуждение-торможение) ЦНС. Феномен АСФС обнаруживает, прежде всего, реабилитацию ранее существовавших, а затем нарушенных связей в мозгу, что обуславливает возможность более полно использовать мозговые резервы и управлять ими. Это объясняется фундаментальными принципами физиологии: двойственной функциональной посылки и антагонистической регуляции (в любом акте принимают участие и активирующие, и тормозные структуры), перемежающейся активности функционирующих структур и скрытым резервом адаптации (любая

деятельность осуществляется попеременной работой отдельных групп однородной структуры) и принципом долгосрочной матричной памяти (при помощи которой осуществляются первые принципы). Дальнейшие исследования показали, что для получения устойчивой реакции важна частота стимуляции и определенное время воздействия, т.к. кратковременное воздействие может закончиться быстрым затуханием АСФС [54-56, 66,67].

9.3. Выбор зоны воздействия

Кожа – один из основных участников процессов адаптации и саморегуляции гомеостаза. Все сенсорные рецепторы кожи и свободные нервные окончания, сетью оплетающие сосуды микроциркуляции, реагируют на электромагнитные раздражения разной модальности, модулируют и преобразуют различные виды энергии воздействующих факторов. Кожа обладает также трансрецепторным эффектом, который является базой для универсального ответа в виде формирования местной, сегментарно-рефлекторной и надсегментарной (центральной) реакции организма на физиотерапевтическую процедуру.

Для эффективного формирования АСФС и получения предусмотренных реакций организма в виде коррекции АД и купирования клинических симптомов сопровождения, в ответ на воздействие аппаратом «АВР» при нарушении системного АД, выбраны две зоны (рис.5). Выбор зон определялся в соответствии с универсальным биогенетическим законом метамерии, особенностью сегментарного распределения сомато-висцеральной иннервации и соматовегетативных интеграций, а также доступностью проведения процедур для неотложных мероприятий с учетом индивидуализации и стандартизации воздействия.

Известны эволюционно-обусловленные особенности метамерного строения верхних конечностей у человека [74-77]. Они проявляются общностью вегетативно-сегментарной иннервации внутренних органов и определенных метамеров: одни и те же сегменты спинного мозга, участвуют в иннервации (хотя и разной по своему характеру) и дерматомеров руки, и органов ССС [21,78,79]. Так, например, соматическая иннервация кожи предплечья осуществляется из сегментов С₅-С₈, Th₁; симпатическая иннервация руки из Th₄-Th₇; вегетативная иннервация сердца – С₃-С₅, С₈, Th₁-Th₃; аорты – Th₁-Th₃ [21,74, 76, 77, 78, 80].

Кардиоваскулярный центр и вазомоторный центр, представлены сетевым динамическим содружеством структур ЦНС, и включают в себя центры симпатической нервной системы и преганглионарные нейроны С₆, Th₁-Th₃ спинного мозга, центры парасимпатической нервной системы, представленные преганглионарными нейронами ядра блуждающего нерва, высшими центрами ВНС и отдельными ядрами гипоталамуса, лимбической системы и коры больших полушарий. Указанные интимные динамические

контакты на уровне спинного мозга создают концепцию переключения импульсов с соматического отдела на вегетативный и, наоборот, как на сегментарном, так и на надсегментарно-интегративном уровнях. Значительную роль в дифференциации зон воздействия и коммуникативной топологии (C₆-C₈; n. vagus; n. vertebralis; n. cardiacus cervicalis inferior) выполняет шейно-грудной (звездчатый) узел [21,49, 78, 80-83].

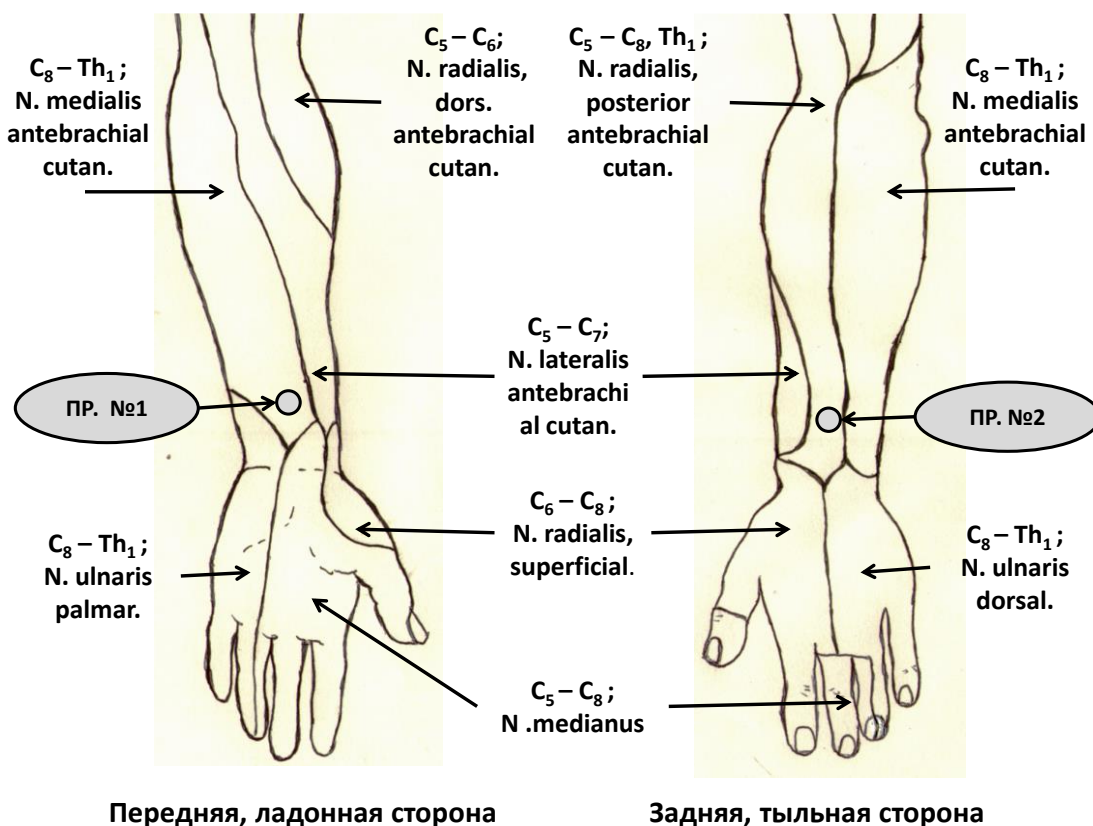


Рис. 5 Предплечье и кисть левой руки. Сегментарная иннервация и распределение кожной чувствительности соответственно периферическим нервам [74]. Положения электродов аппарата «АВР» для проведения процедур программой №1 (Пр. № 1) и программой №2 (Пр. № 2)

Ипсилатеральность аппаратного воздействия определялась расположением на левой руке зоны Захарьина-Геда, которая коррелирует функциональное состояние сердца [78,79,83,84] и результатами экспериментального исследования, показавшими, что при лечении нарушений ССС в динамике выздоровления, в дистальной части предплечья левой руки, более длительно, чем в том же участке правой руки, сохраняется нарушенный импеданс кожи [21]. Кроме того, дистальные отделы дерматомеров на предплечье для проведения ЧЭНС программами №1 и №2, были выбраны по принципу увеличения градиента плотности иннервации рецептивных полей на коже тела. Поверхность предплечья для ЧЭНС определялась в зависимости от сенсорной модальности рецептивных полей центрального соматосенсорного нейрона (зона SI соматосенсорной коры мозга): вентральная поверхность

(программа №1) – возбуждающее, дорзальная – тормозное рецептивное поле (программа №2) [82,84, 85].

9.4. Выбор электрода

При применении разнесенных по площади кожи тела двух электродов [33-48] (рис. 6), электрический ток идет по созданной электрической цепи в зависимости от удаления электродов друг от друга (Рис. 7). Между электродами возникает электрическое поле, и в тканях начинается движение электронов, ионов, белковых молекул и кластеров воды, обусловленное напряжением, поданным на электроды: электрический ток, проходит через кожу, внутренние ткани и опять – через кожу замыкается на второй электрод. Глубина прохождения тока неизвестна, так как электрический ток проходит по пути наименьшего электрического сопротивления, а это глубокие среды межклеточного пространства [21,86]. Кроме того, подобное движение тока может генерировать электромагнитное поле (J. C. Maxwell, 1864) неизвестных параметров [23].

Вместе с тем, при применении разнесенных электродов, в результате эффекта поляризации, всегда существует риск развития патологических изменений в коже, плотно прилегающей к электродам [21,86]. Ток, в результате электролиза пота и тканевых жидкостей, может вызывать органические повреждения тканей – химические ожоги, так как у положительного электрода образуется хлороводородная кислота (HCl), а у отрицательного – щёлочь гидроксид натрия (NaOH). Легкая степень ожога выглядит как покраснение кожи под электродом [13,16]. Более тяжелые ожоги могут привести к образованию рубцовой ткани.

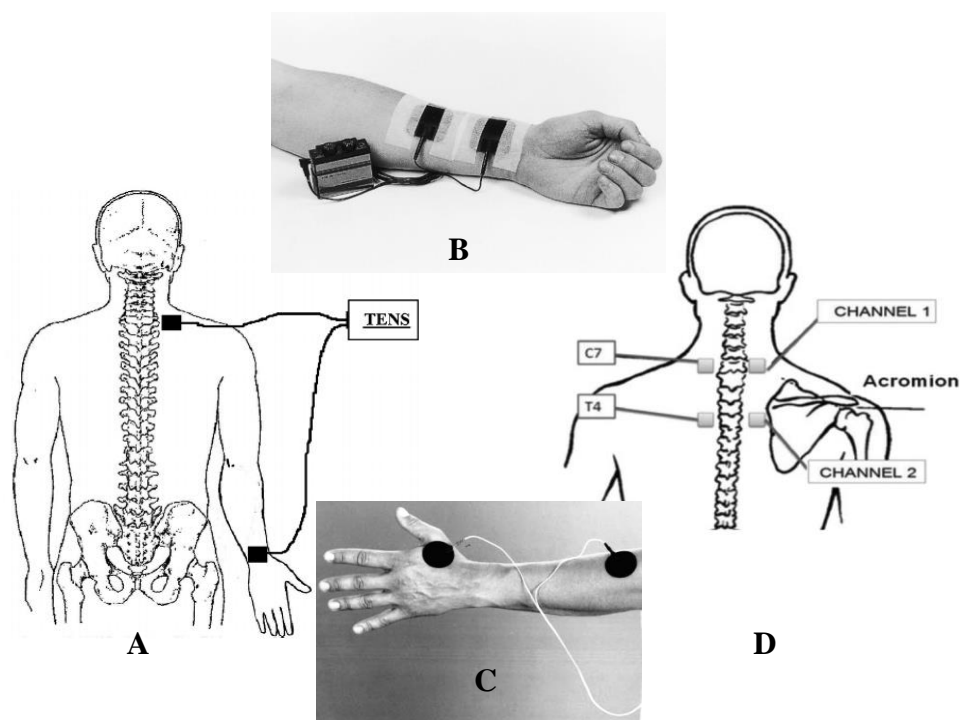


Рис 6. Локация разнесенных электродов при применении ЧЭНС с целью коррекции АД разными авторами: А [42], В [13], С [43], D [50,51].

Коаксиальные электроды [53] для проведения ЧЭНС используется давно [22, 25, 26, 49, 87]. В отличие от разнесенных электродов, применение коаксиального электрода способствует обеспечению электробезопасности, предотвращает неконтролируемое растекание электротока по жизненно важным органам и изменение эндогенного электромагнитного поля, возможность развития эффекта поляризации делает ничтожно малым, одновременно увеличивает специфичность рефлекторного ответа на раздражитель и повышает эффективность ЧЭНС [23,86].

В аппарате «ABP» применяется биполярный коаксиальный электрод из гипоаллергенной нержавеющей стали с диаметром внутреннего круглого электрода 10 мм и внешним диаметром внешнего кольцевидного электрода – 30 мм (рис. 7А). Общая площадь электродов составляет 5, 2 см² и обеспечивает среднее квадратичное значение плотности тока значительно менее 2 мА/см² [88]. Размеры электрода позволяют располагать его на узких запястьях с полным и плотным прилеганием его поверхности к поверхности кожи (рис. 7В), а также предоставляют ощущать пациенту проводимую ЧЭНС, как комфортное моновалентное влияние, так как данные размеры электрода находятся за двухточечным порогом кожи предплечья, который составляет 33 мм [85]. Зазор между электродами, равный 4 мм, обеспечивает надежную электрическую изоляцию и удобную санитарную обработку. Электроды не имеют острых граней и поэтому травмобезопасны.



Рис. 7. Аппарат «ABP»: А – биполярный коаксиальный электрод, В – локация аппарата на левом предплечье пациентки с узким запястьем при проведении коррекции АД при ХАГ.

9.5. Выбор параметров стимуляции

Для проведения ЧЭНС применяются биполярные, асимметричные импульсы, состоящие из двух фаз, первая из которых прямоугольная, управляемая по длительности и служит для регулирования энергии стимула, а вторая – в виде затухающих синусоидальных колебаний, частота которых

зависит от величины подэлектродной емкости (импеданса кожи) (biofeedback) [1,24,25,26].

Учитывая различный механизм влияния на гомеостаз, для стимуляции разных афферентов и сочетанного сегментарного и надсегментарного результата воздействия, основная градация частот в аппарате «ABP» осуществлялась по принципу комбинации низкочастотной ЧЭНС (<10 Гц) и высокочастотной ЧЭНС (> 50Гц) [13,14,17-20,24,36-52]. Вместе с тем, эта полимодальность ЧЭНС позволяет избежать развития эффекта адаптации сенсорных рецепторов и свободных нервных окончаний кожи к электрическому воздействию [89].

Кроме того, в зависимости от типа нарушений АД, для формирования пачек стимулирующих импульсов, задавались специфические частоты, направленные на коррекцию патологического состояния органов и систем, участвующих в патогенезе. Сами по себе специфические частоты стимулирующих импульсов воздействия известны давно [89,90,91]. Например, гипертония и атеросклеротическое поражение сосудов – 3,3 Гц, гипертония и поражение почек – 9,2 Гц, эндокринные нарушения – 9,45 Гц и 9,5 Гц, сосудистые поражения головного мозга – 9,5 Гц и т.д. Стимуляция с частотой 77 Гц с частотной модуляцией, а также – 200 Гц снижает индекс напряжения при исследовании вариабельности сердечного ритма, и, соответственно, тонус симпатической нервной системы, что, в свою очередь, приводит к снижению АД [26, 92]. Количество пачек импульсов соответствует числу выбранных частот. При артериальной гипотонии режимы стимуляции должны быть тонизирующими [26]. К таким режимам относятся режимы с амплитудной модуляцией высоких частот – 77Гц и 140 Гц, более низкими – частотой 4÷5 Гц, что повышает централизацию регуляции вегетативного тонуса и вызывает рост индекса напряжения ВСР, тем самым вызывая повышение как систолического, так и диастолического АД [24,91, 92, 93].

Длительность импульсов в пачке определяли в зависимости от степени выраженности патологии, с учетом того, что при менее выраженной степени требуется меньшая мощность воздействия, а значит и меньшая длительность, поскольку длительность импульса эквивалентна мощности воздействия. При этом используемая мощность не должна превышать комфортный уровень ощущений, поскольку высокий уровень мощности может вызывать стресс, что само по себе может приводить к повышению АД [25, 92].

Длительность пачки задавали согласно вышеописанным подходам. Максимальная и минимальная длительности пачки были установлены по динамике значений индекса напряжения регуляторных систем методом оценки вариабельности сердечного ритма [84, 92, 93]. Подход в определении длительности пачки обусловлен тем, что при минимальной длительности должен быть получен положительный клинический эффект, а при максимальной не должно наблюдаться роста индекса напряжения.

Применение режима чередования полярности импульсов в аппарате «ABP» позволяет исключить эффект электролиза на поверхности кожи, что

повышает безопасность терапии и не требует применения гидрофильных (адгезивных) прокладок [13,16, 89].

Эффективное значение силы тока в аппарате «ABP» на всех режимах запрограммировано и определяется отношением длительности импульса к периоду его повторения. Для сложной формы сигнала аппарата «ABP» это отношение составляет порядка 1000, что обеспечивает силу импульсного тока на пороге комфортных ощущений пациента, но достаточной для результативной и безопасной коррекции АД. Так, в течение процедуры, при АГ предусмотрено снижение АД не более, чем на 20 мм рт. ст., а при ХАГ допустимый порог подъема АД составляет не более, чем на 10...15 мм рт. ст. [2,3]. Минимизация интенсивности аппаратного воздействия обеспечивает безопасность коррекции нарушенного АД при повторных сеансах, как в течение дня, так и при курсовом лечении. При сухой поверхности кожи зону стимуляции рекомендуется смачивать водой, тем самым выравниваются ощущения для любого типа кожи вне зависимости от климатической обстановки и создаются условия надежного контакта между электродами аппарата и кожей пациента [91].

10 Результаты дополнительного пилотного исследования (10.1) и клинического испытания с участием человек, проведенных производителем (10.2)

10.1 В конце 2018 г. в рецензируемом научном российском журнале были опубликованы результаты небольшого пилотного исследования. Авторами изучалась эффективность и безопасность коррекции артериального давления (АД) с использованием неинвазивной чрескожной электростимуляции у пациентов старших возрастных групп [2]. Участвовали 20 пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертензией III, II и I степени и высоковероятным синдромом старческой астении. Всем пациентам проводили коррекцию АД с помощью электростимулятора чрескожного «ABP-051» (arterial blood pressure) производства ООО «Инферум» (Екатеринбург) с последующей оценкой уровня АД с помощью суточного мониторинга (BPLab, Россия). Осуществлялось однократное воздействие ЧЭНС. Контрольные точки оценки производились в течение 4 ч от начала мониторинга.

При применении аппарата «ABP-051» пациенты не предъявляли жалоб, 3 (15%) пациента описывали легкие покалывания в области воздействия, которые самостоятельно проходили в течение нескольких секунд. Описываемые ощущения не являются риском или побочным эффектом и относятся к предусмотренной нормальной реакции организма на электрический ток. Других жалоб выявлено не было. При коррекции АД с помощью электростимулятора чрескожного «ABP-051» отмечено снижение систолического АД через 2 ч после воздействия на 19,8 мм рт.ст. и достоверное снижение диастолического АД на 16,6 мм рт.ст. ($p=0,026$). Показатели АД возвращались к исходным приблизительно к 4-му часу. Пациенты хорошо

переносили данную процедуру и субъективно жалоб не предъявляли. Не отмечено случаев резкого снижения АД.

Авторы заключают, что немедикаментозные методы лечения актуальны и при ведении пациентов старческого возраста, особенно в контексте современных рекомендаций более жесткого контроля АД. Требуются дальнейшие исследования для оценки безопасности и эффективности более длительного применения данного метода у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и вероятным синдромом старческой астении.

10.2 По непосредственным и отдаленным результатам проспективного рандомизированного плацебо контролируемого исследования (март-ноябрь 2018 г.), проведена оценка эффективности применения аппарата «ABP-051» у больных с артериальной гипертензией (АГ) и хронической артериальной гипотонией (ХАГ); выявлялись нежелательные побочные эффекты и оценивались риски применения аппарата ЧЭНС [3].

Исследование проведено с участием 153 пациентов обоего пола (57 мужчин и 96 женщин), находящихся в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст – $62,5 \pm 11,6$ года), со средним ИМТ $26,6 \pm 4,4$ кг/м², с АГ (исходный уровень АД 140/90 мм рт. ст. и выше) и ХАГ (исходный уровень АД менее 100/60 мм рт. ст.). Средняя продолжительность заболевания составляла $20,3 \pm 1,8$ года.

Общий массив участников был разделен на 4-е группы. Первая группа – 38 пациентов с АГ, получала лечение от аппарата «ABP-051» по программе ЧЭНС №1 на фоне стандартной медикаментозной гипотензивной терапии. Вторая группа – 39 пациентов с АГ, принимала процедуры sham-device «ABP-051» на фоне стандартной гипотензивной терапии. В свою очередь, группы 1 и 2 подразделялась на подгруппы 1.1 (19 чел.) и 2.1 (19 чел.), пациенты, которые имели СДВНС (МКБ-10: F45.3: нейроциркуляторную дистонию, вегетососудистую дистонию) и/или АГ 1-й степени; а также на подгруппы – 1.2 (20 чел.) и 2.2 (19 чел.) – больных АГ 2-й и 3-й степени, соответственно.

Третья группа – 38 больных с ХАГ, получала лечение от аппарата «ABP-051» по программе ЧЭНС № 2. Четвертая группа – 38 человек с ХАГ, получала аналогичный курс процедур sham-device «ABP-051». Проводилось четыре визита пациентов: первый – до начала лечения, для определения исходного фона пациентов; второй – на третий день лечения, для контроля переносимости процедур; третий – после окончания лечения (14 день), для оценки эффективности лечения; четвертый – в конце 8-й недели лечения, для оценки отдаленных результатов и определения качества жизни пациентов.

Процедуры ЧЭНС выполнялись в соответствии с рекомендациями [1, 97]. Использовались методы обследования: клинические (жалобы, общее состояние, объективные симптомы); 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки клинических симптомов; общеклинические для назначения физиотерапевтических методов (общий анализ крови и мочи, ЭКГ, флюорограмма, для женщин – осмотр гинеколога); определение офисного АД

(полуавтоматические тонометры OMRON Compact, Япония-Россия); суточное мониторирование АД (аппаратура для суточного мониторинга АД BPLab, Россия); ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, магистральных сосудов и почек для исключения симптоматической АГ, врожденной патологии и т.п.; анкетные (опросник пациента, лист учета неблагоприятных реакций); оценка результатов терапии (модифицированная шкала Л.А.Богачевой, 2012); оценка качества жизни (КЖ) пациентов (SF-36; Short Form Health Survey).

Достоверность выявленных различий определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Материал обработан стандартным пакетом прикладных программ «SPSS 13.0 Mathematica 5.1».

Второй визит показал хорошую переносимость всеми пациентами (с АГ и ХАГ) процедур ЧЭНС аппаратом «ABP-051». После курса процедур у больных АГ, получавших лечение с использованием программы ЧЭНС №1 аппарата «ABP-051» (третий визит), уменьшилось количество жалоб и клинических проявлений заболевания. Отмечено достоверное снижение ($\chi^2=9,1-4,7$; $p<0,05-0,001$) частоты выявления практически всех клинических симптомов АГ (общая слабость, сниженная работоспособность, головная боль, одышка, нарушенный сон), кроме головокружения и тошноты (достоверность не доказана). Интересен тот факт, что при назначении процедур sham-device «ABP-051» наблюдалось достоверное снижение выраженности в баллах головной боли и нарушений сна.

В целом, курсовое применение аппарата «ABP-051» в комплексной терапии АГ и ХАГ переносилось пациентами хорошо. Признаков временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма при применении программы зарегистрировано не было. У пациентов с АГ, после однократного воздействия активного «ABP-051» уровень АД в среднем снижался: САД – на $10,1\pm 2,5$ мм.рт.ст. (от 6 мм рт.ст. до 15 мм рт.ст.); ДАД – на $6,4\pm 1,2$ мм рт.ст. (от 3 мм рт.ст. до 9 мм рт.ст.). У пациентов с ХАГ, после однократного влияния активного «ABP-051» уровень АД в среднем повышался: САД – на $13,9\pm 3,5$ мм рт.ст. (от 7 мм рт.ст. до 19 мм рт.ст.); ДАД – на $6,1\pm 2,8$ (от 3 мм рт.ст. до 11 мм рт.ст.). При применении sham-device среднее изменение АД как во 2-й, так и в четвертой группе составило $1,2\pm 0,8$ мм рт.ст.

В конце курса, на 14-й день лечения аппаратом «ABP-051», на фоне стандартной медикаментозной терапии пациентов с СДВНС по гипертоническому типу и АГ 1-й степени (подгруппа 1.1), САД снизилось на 19,1 мм рт.ст. ($p<0,05$). Уровень среднесуточного ДАД у пациентов этой подгруппы также отчетливо снизился на 6 мм рт.ст., однако не достиг пределов достоверности. У больных с АГ 2-й и 3-й ст. (подгруппа 1.2), применение программы ЧЭНС №1 на фоне лекарственной терапии, привело к достоверному снижению САД на 24,1 мм рт.ст. ($p<0,05$). Уровень

среднесуточного ДАД у пациентов этой подгруппы имел четкую тенденцию к снижению и составил 6,4 мм рт.ст. Следует заметить, что нормализация уровня среднесуточного АД, как у мужчин, так и у женщин, зарегистрирована одинаково уже с 6-7 дня от начала лечения. В подгруппах с АГ 1.1 и 1.2, у пациентов которым проводились процедуры sham-device «ABP-051» на фоне стандартной медикаментозной терапии через 14 дней, также было отмечено снижение, как САД, так и ДАД, но всего на 1-2- мм рт.ст. Целевого АД достигло подавляющее число пациентов с АГ первой группы (84,6%), по сравнению с группой плацебо. При этом со значительным улучшением пациентов, получавших разработанную медицинскую технологию, было выписано в 15 раз больше ($\chi^2=15,7$; $p<0,0001$) в отличие от группы плацебо.

Оценка результатов четвертого визита пациентов с АГ (8 недель с начала исследования), обнаружила устойчивый эффект коррекции АД путем применения программы ЧЭНС №1 аппаратом «ABP-051» у 66,7 % пациентов группы 1, имевших положительные непосредственные результаты терапии. Этого не наблюдалось в группе 2 – плацебо. Анализ позитивной динамики критериев КЖ у пациентов 1 группы показал достоверное улучшение всех (кроме Viability) показателей, охватывающих как физический, так и психоэмоциональный статус. При этом в группе больных, получавших процедуры плацебо, зарегистрирована лишь отчетливая положительная тенденция ($t=1,8-2,0$) некоторых из них (Physical functioning, Role-playing, Social functioning, Mental health). Отдаленных случаев резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма не наблюдалось.

После курса процедур у пациентов с ХАГ (третий визит), получавших лечение с использованием аппарата «ABP-051» по программе ЧЭНС № 2 (группа 3), зарегистрировано достоверное снижение ($\chi^2=3,9-5,7$; $p<0,05-0,01$) частоты выявления таких клинических симптомов ХАГ, как общая слабость, головная боль, головокружение и нарушенный сон. Следует отметить, что в группе больных, принимавших процедуры плацебо (группа 4), также наблюдалась положительная динамика в отношении головной боли ($\chi^2=4,2$; $p<0,05$), при отчетливой тенденции к уменьшению числа человек с нарушением сна ($\chi^2=3,2$; $p>0,1$). Однако, у пациентов группы 3 зарегистрировано достоверное снижение ($p<0,05-0,001$) выраженности проявления общей слабости, повышение работоспособности, уменьшение головной боли, одышки и улучшение сна. При назначении процедур плацебо наблюдалось статистически значимое снижение баллов по симптомам головной боли и нарушенного сна. У пациентов с ХАГ на 14-й день лечения аппаратом «ABP-051», САД повысилось на 17,8 мм рт.ст. ($p<0,001$). Уровень среднесуточного ДАД у пациентов этой подгруппы также отчетливо повысился на 7,2 мм рт.ст., но не имел статистической значимости. В контрольной группе пациентов ХАГ (четвертая группа) назначение процедур

плацебо лечебного эффекта не имело: САД и ДАД после окончания курса повышалось не более, чем на 1-2 мм рт. ст. Полученная динамика показателей АД не имела значительной разницы в зависимости от пола. Оценка терапевтического эффекта курсового применения аппарата «ABP-051» по программе № 2 отметила, что подавляющее большее количество больных АГ третьей группы (81,6%) достигло целевого АД, по сравнению с пациентами группы, принимавших процедуры плацебо (26,3%); ($\chi^2=7,2$; $p<0,001$). При этом со значительным улучшением пациентов, получавших разработанную медицинскую технологию, было выписано в 6,5 раза больше ($\chi^2=6,8$; $p<0,01$) в отличие от участников группы плацебо.

Анализ динамики офисного АД, через 8 недель после начала исследования (визит 4) у пациентов с ХАГ, принимавших процедуры «ABP-051» по 2-ой программе ЧЭНС (группа 3), установил устойчивый положительный эффект коррекции сниженного САД в 64,5% случаев, среди лиц, имевших положительные непосредственные результаты терапии. Следует отметить, что ни у одного больного ХАГ не наблюдался эффект последствия лечебного воздействия. В то же время при анализе динамики критериев КЖ у пациентов 3 группы наблюдалось достоверное улучшение 5 из 8 показателей, характеризующих как физический, так и психоэмоциональный статус. Отдаленных случаев резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма не наблюдалось. У пациентов с ХАГ, получавших процедуры от sham-device «ABP-051» (группа 4) при контроле АД в дневнике наблюдения исследователи не отмечали стабильных цифр АД (они имели разнонаправленный характер как по группам пациентов (третья и четвертая), неделям наблюдения, так и достигнутого эффекта терапии (3 этап исследования). Также не были зарегистрированы какие-либо существенные позитивные сдвиги КЖ.

Таким образом, проведенное клиническое исследование с участием человека, свидетельствует, что в сравнении с контрольными группами (2 и 4), получавшими процедуры плацебо (sham-device «ABP-051»), применение активного аппарата с использованием программ ЧЭНС №1 и №2 привело к достоверной стабилизации САД на уровне целевых показателей как у пациентов с АГ, так и ХАГ. Величина ДАД стремилась к целевому значению, но обнаруженная разница не была достоверной ни при АГ, ни при ХАГ. Коррекция величины АД сопровождалась статистически значимым уменьшением количества больных с жалобами и их балльной оценкой, в данном случае, по собственной оценке, состояния пациентов по ВАШ.

Зарегистрирован факт сохранения достигнутого положительного эффекта в течение 6 недель после окончания курса терапии, особенно выраженное у пациентов с АГ. У 15,4% (6 чел.) пациентов с АГ и 18,4% (7 чел.) пациентов с ХАГ после окончания курсового лечения наблюдался

сомнительный эффект (незначительное улучшение), что расценивалось как отсутствие положительного результата. У 2 из 6 пациентов с АГ, выписанных с сомнительным результатом, в течение 2-х недель после этого отмечалась стабилизация целевого офисного АД, т.е. в 33,3% случаев был установлен эффект функциональной кумуляции. У незначительного числа пациентов положительный эффект, в процессе курсового лечения аппаратом «ABP-051», может не наблюдаться, но наиболее вероятно (в 33,3% случаев), он проявится с некоторой задержкой.

Итоговые результаты 8-ми недельного исследования показали, что положительный результат применения аппарата «ABP-051» для снижения АД у пациентов с АГ составляет 89, 7% (35 чел.). То есть, в общей выборке пациентов АГ по всем испытаниям отсутствие положительного эффекта составляет всего 10,3 % (4 чел.).

Тестирование аппарата «ABP-051» по критериям производительности и безопасности (pass/fail) показало удовлетворительный результат исследования, полную пригодность и безопасность аппарата «ABP-051» для практического применения.

Долговременный лечебный эффект применения аппарата может свидетельствовать о влиянии аппарата на основные патогенетические звенья нарушения АД, что подтверждается динамикой критериев КЖ пациентов. Установлен феномен кумуляции гипотензивного эффекта электростимуляции от аппарата «ABP-051» при лечении АГ. В проведенных научных исследованиях и практических наблюдениях выявлена высокая эффективность электростимуляции от аппарата «ABP-051» при лечении АГ и ХАГ.

Итак, клиническое испытание с участием человека показало, что медицинский аппарат «ABP-051» для проведения ЧЭНС с целью коррекции системного АД при АГ и ХАГ признан пациентами удобным и простым в применении, не требует специальной подготовки, может использоваться самостоятельно в домашних условиях. Освоение прилагаемой инструкции по применению позволяет правильно применять аппарат. Во время тестирования аппарата (8 недель) не было выявлено случаев резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма не было выявлено ни у одного из пациентов.

Исследователи считают, что медицинский аппарат «ABP-051» можно считать безопасным в применении для лечения АГ и ХАГ при условии его использования в соответствии со способом применения, рекомендованным производителем или продавцом обозначенном в инструкции по эксплуатации, с учетом медицинских показаний и противопоказаний, которые допускают/не допускают его применение. Разработанная медицинская технология коррекции АД аппаратом ЧЭНС «ABP-051» может эффективно

использоваться как в различных лечебно-профилактических организациях при комплексном лечении больных с АГ и ХАГ, так и в домашних условиях. Требуются дальнейшие исследования применения данного метода (в том числе и в виде монотерапии) у пациентов с АГ и ХАГ в разных возрастных и гендерных группах с изучением состояния гомеостаза и более продолжительным катамнезом, в том числе для возможности долгосрочной коррекции АД при резистентной АГ, для оценки отдаленных эффектов, стабильности и длительности положительного результата и оптимизации курсового и этапного лечения.

11 Результаты проведения дополнительного поиска неблагоприятных событий

Для исследования неблагоприятных событий, связанных с электро-стимуляторами, имеющимися на рынке, проводился поиск в базе данных MAUDE (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>) и MHRA (<http://www.mhra.gov.uk>) с 20/11/2017 по 20/02/2019. Поиск проводился по запросу: Чрескожная электронейростимуляция; ЧЭНС; Чрескожная периферическая электростимуляция нервов; Динамическая электронейростимуляция; ДЭНС; Электростимуляция. Поиск неблагоприятных событий, связанных с подобными изделиями, не выявил дополнительных рисков.

12 Выводы

Результаты литературного обзора рецензируемых источников, информации в базах данных, постпроизводственной информации, а также клинических испытаний изделия позволяют одобрить к изготовлению и обращению на рынке электростимулятора «АВР» – для немедикаментозной коррекции системного артериального давления методом ЧЭНС – динамической электронейростимуляцией в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению.

Медицинский физиотерапевтический аппарат «АВР» можно считать безопасным в применении для лечения АГ и ХАГ при условии его использования в соответствии со способом применения, рекомендованным производителем или продавцом обозначенном в инструкции по эксплуатации, с учетом медицинских показаний и противопоказаний, которые допускают/не допускают его применение. Разработанная медицинская технология коррекции АД аппаратом «АВР-051» может эффективно использоваться как в различных лечебно-профилактических организациях при комплексном лечении больных с АГ и ХАГ, так и для самостоятельного применения пациентами в домашних условиях.

Преимущества, связанные с использованием чрескожного электронейростимулятора «АВР-051» по назначению и противопоказаниям, значительно перевешивают нежелательные риски. Положительные риски

снижаются в максимальной степени. Критерии pass/fail медицинский аппарат «ABP-051» прошел.

Требуются проспективные мультицентровые исследования для оценки безопасности и эффективности применения данного метода (в том числе и в виде монотерапии) у пациентов с АГ и ХАГ в разных возрастных и гендерных группах с изучением состояния гомеостаза (биохимические методы, ВСР и пр.) в более продолжительном катамнезе. Задачи дальнейших исследований могут быть следующие: уточнение протоколов применения и механизмов лечебного действия ЧЭНС; выявление скрытых рисков, побочных эффектов и бальнеореакций; различий в эффективности различных типов «ABP»; сравнение экономической эффективности «ABP» с обычными фармакологическим лечением и другими электротерапиями.

13 Информация об устройстве для пользователя

Полный комплект устройства состоит из руководства по эксплуатации, которое содержит исчерпывающую информацию, необходимую пользователю для успешного применения и работы с устройством.

14 Квалификация человека (или группы), который провел клиническую оценку.

Настоящую клиническую оценку проводил: Липченко А.А.
Биографические данные исследователя представлены в приложении №7.

15 Дата следующей клинической оценки

Мы заявляем, что Клиническая оценка для электростимулятора «ABP-051» будет немедленно обновлена с учетом возможных серьезных изменений конструкции, нововведений, изменений в производственных процедурах, соответствующих изменений в клинических областях, связанных с устройством, данных, полученных в результате Действия PMS и PMCF, влияющие на безопасность и / или эффективность устройства.

16 Анализ постпроизводственной информация и надзор

Анализ постпроизводственной информации (опросы потребителей, поступление продукции в ремонт, количество выявленных патологий, удовлетворенность медицинского персонала работой изделия за период май 2017 год по май 2018 года показал, что продукция остается стабильной применительно к качеству, мероприятия по доработке изделия не требуются, широта применения изделия осталась без изменений с начала выпуска изделия. Выявлен высокий балл потребительской оценки медицинского изделия по критериям «удобство и понятность» инструкции по применению.

Выполнен Отчет по постпродажному контролю PMCF, редакция 01 от

10 мая 2018 года.

17 Заявление

В рамках этой неопубликованной / опубликованной документации мы заявляем, что устройство Электростимулятор «ABP» (модели «ABP-051», «ABP -052») безопасно и подходит для предполагаемого использования. В соответствии с клиническими данными, изложенными в Медицинской Директиве 93/42 / ЕЕС с поправками, внесенными в Директиву 2007/47 / ЕС, был выбран способ сбора клинической информации о безопасности и эффективности, вытекающих из предполагаемого использования устройства: через опубликованные и / или неопубликованные письменные документы о клиническом опыте использования технологии и клинического опыта использования конкурентных устройств с помощью клинических, биологических, технических сравнений.

Устройство соответствует требованиям, определенным в Приложениях 1 MDD 93/42 / ЕЕС к статьям 1, 3 и 6а.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 31 марта 2016 года № РЗН 2016/3776

На медицинское изделие
Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления
«ABP» по ТУ 9444-005-12342964-2015

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Общество с ограниченной ответственностью "Инферум" (ООО "Инферум"),
Россия, 620026, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Белинского, д. 86,
оф. 487

Производитель
Общество с ограниченной ответственностью "Инферум" (ООО "Инферум"),
Россия, 620026, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Белинского, д. 86,
оф. 487

Место производства медицинского изделия
623417, Свердловская область, г. Каменск-Уральский, ул. Механизаторов, д. 74

Номер регистрационного досье № РД-9190/51522 от 10.11.2015

Вид медицинского изделия 181480

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 2a

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 94 4410

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 31 марта 2016 года № 2590
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения



М.А. Мурашко

0017661

Приложение 2

EC CERTIFICATE

Certificate No 1942/MDD

Full Quality Assurance System Approval Certificate

On the basis of our examination carried out according to Annex II, excluding section 4, of the Directive 93/42/EEC and its revised version, we hereby certify that:

Inferum LLC

620026 EKATERINBURG - Belinskogo Street 86 - 487 (RUS) - Russian Federation

manages in the factories of:

623417 Kamensk-Uralskiy City, Sverdlovsk reg. - Mekhanizatorov Street, 74 (RUS) - Russian Federation

620100 EKATERINBURG - Sibirsky Tract, 12, b.1, of. 206 (RUS) - Russian Federation

a quality assurance system ensuring the conformity of the following products:

Electrostimulators

Type ref. ABP-051; ABP-052.

with the relevant essential requirements of the aforementioned directive (from design to final inspection and testing) and it is subject to surveillance as specified in section 5 of Annex II.

Reference to IMQ files Nos:

DM16-0004708-01.

This Approval Certificate is issued by IMQ S.p.A. as Notified Body for the Directive 93/42/EEC and its revised version.

Notified Body notified to European Commission under number: 0051.

Date: 2017-09-01

Expiring Date: 2022-08-31



IMQ




IMQ S.p.A. - I-20138 Milano
Via Quintiliano 43
tel. + 39 0250731
www.imq.it

This Approval Certificate is subjected to the provisions laid down in the "Rules for managing the EC Certification of Medical Devices on the basis of the Directive 93/42/EEC".

This is a translation of the Italian text, which prevails in case of doubts

MOD. 1475A / 2

Приложение 3.1.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2005/004 от 04 марта 2005 года

Действительно до 04 марта 2010 года


Название метода: Динамическая электронейростимуляция

Аннотация:
Динамическая электронейростимуляция (ДЭНС) – способ чрескожной электронейростимуляции, заключающийся в воздействии на рефлексогенные зоны и акупунктурные точки импульсами электрического тока, форма которых зависит от значений полного электрического сопротивления (импеданса) поверхности кожи в подэлектродном участке.
Во время ДЭНС осуществляется локальное воздействие на ограниченный участок, акупунктурную точку или обрабатываются обширные рефлексогенные зоны посредством встроенных и выносных электродов.


Показания, противопоказания и материально-техническое оснащение изложены в приложении. Без приложения (1 лист) недействительно.

Разработчики:
ООО «Региональный центр адаптивно-рецепторной терапии (Российская Федерация, 620075, г. Екатеринбург, ул. Блюхера, 16 «Б», тел. 349-40-91)
Федеральный научный клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения
(Российская Федерация, 127206, Москва, ул. Вучетича, 12; стр. 1, тел. 211-47-38)

Медицинская технология предназначена для:
Врачей, прошедших курс обучения по динамической электронейростимуляции.

Руководитель  **Р.У.Хабриев**

(подпись, печать)



Форм. 04-09/18. МТ Госзда. 2004.

Приложение 3.2.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ**

№ ФС-2005/004 от 04 марта 2005 года

Название метода: Динамическая электронейростимуляция



Показания:
Профилактика и симптоматическое лечение различных заболеваний и синдромов с целью достижения обезболивающего, спазмолитического, противовоспалительного, иммуномодулирующего и общеукрепляющего эффектов.

Противопоказания:

- Непереносимость электрического тока;
- Наличие имплантированного кардиостимулятора;
- Эпилептический статус;
- Новообразования любой этиологии и локализации;
- Лихорадка неясного генеза;
- Тромбоз вен;
- Состояние острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения.
-

Материально-техническое обеспечение метода:

- Электростимулятор (ЭС) чрескожный противоболевой портативный «ДЭНАС» (РУ МЗ РФ № 29/23020701/2051-01 от 06.12.2001.);
- ЭС импульсный ЭСИ-032-1 «Протон» (РУ МЗ РФ № 29/23020502/3939-02 от 18.06.2002.)
- ЭС чрескожный противоболевой с внутренним и выносным электродами портативный: «ДиаДЭНС-Т» и «ДиаДЭНС-ДТ» (РУ МЗ РФ № 29/23030902/5391-03 от 26.06.2003.)
- ЭС с внутренним и выносным электродами портативный «ДиаДЭНС-ПК» (РУ ФС 022a2004/1312-05 от 03.02.2005.)

Руководитель  
(подпись, печать) **Р.У.Хабриев**

Лист. 04-6018, МТ ГИИИ. 2004.

Приложение 4.

РОССИЙСКОЕ
АВТОРСКОЕ  ОБЩЕСТВО
СВИДЕТЕЛЬСТВО
№ 6973

о депонировании и регистрации произведения —
объекта интеллектуальной собственности

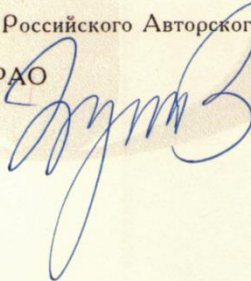
Настоящим удостоверяется, что в Российском Авторском Обществе депонирован и зарегистрирован объект интеллектуальной собственности - *рукопись учебной программы с методическими разработками для преподавателей* под названием **“Динамическая электронейростимуляция аппаратами ЭСИ-032-«Протон», ДЭНАС, ДиаДЭНС Т и ДиаДЭНС ДТ”**, авторами которой, по их собственному заявлению, являются **Чернышев Валерий Владимирович, Власов Андрей Александрович, Малахов Владимир Васильевич, Умникова Марина Викторовна и Иванова Надежда Ивановна.**

По заявлению указанных авторов, все права на данный объект интеллектуальной собственности, созданный **1 мая 2002 года**, принадлежат исключительно вышеуказанным лицам.

Чернышев В. В., Власов А. А., Малахов В. В., Умникова М. В. и Иванова Н. И. свидетельствуют, что при создании вышеуказанного объекта ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Соответствующая запись в Реестре за № 6973 от 23 декабря 2003 года имеется.



Произведения хранится в архиве Российского Авторского Общества.
По уполномочению РАО
начальник УЭИП  Г. Г. Зарев

Приложение 5.1.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 23 декабря 2016 года № ФСР 2011/11772

На медицинское изделие
Электростимулятор чрескожный для воздействия на БАЗ ДЭНАС-Кардио
по ТУ 9444-005-44148620-2006

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Общество с ограниченной ответственностью "ТРОНИТЕК"
(ООО "ТРОНИТЕК"), Россия,
620146, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Академика Постовского, д. 15

Производитель
Общество с ограниченной ответственностью "ТРОНИТЕК"
(ООО "ТРОНИТЕК"), Россия,
620146, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Академика Постовского, д. 15

Место производства медицинского изделия
ООО "ТРОНИТЕК", Россия,
620146, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Академика Постовского, д. 15

Номер регистрационного досье № РД-14930/73544 от 16.12.2016

Вид медицинского изделия 181480

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 2а

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 94 4410

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 23 декабря 2016 года № 1476Г
допущено к обращению на территории Российской Федерации

Заместитель руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения


Д.Ю. Павлюков

0028704



Приложение 5.2.

ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИОбщество с ограниченной ответственностью "ТРОНИТЕК", (ООО "ТРОНИТЕК")

наименование организации, принявших декларацию о соответствии

Зарегистрировано инспекцией Федеральной налоговой службы по Ленинскому району города
Екатеринбурга, дата регистрации 16.08.2012, ОГРН: 1026605232334сведения о регистрации организации или индивидуального предпринимателя (наименование регистрирующего
органа, дата регистрации, регистрационный номер)Адрес: 620146, Свердловская область, город Екатеринбург, улица Академика Постовского, дом
15, Фактический адрес: 620146, Свердловская область, город Екатеринбург, улица Академика
Постовского, дом 15, телефон: (343)2166026, факс: (343)2672330, E-mail: corp@denascorp.ru

адрес, телефон, факс

в лице генерального директора Рявкина С.Ю.

(должность, ФИО руководителя организации, от имени которой принимается декларация)

заявляет, что Электростимулятор чрескожный для воздействия на БАЗ ДЭНАС-Кардио, ТУ
9444-005-44148620-2006

наименование, тип, марка продукции, на которую распространяется декларация

Серийный выпуск, Код ОКПД 2 32.50.21.112, Код ТН ВЭД 9018907500сведения о серийном выпуске или партии (номер партии, номера изделий, реквизиты договора (контракта),
накладная, код ОК 034-2014 и (или) ТН ВЭД ТС или ОК 002-93 (ОКУН))Изготовитель: Общество с ограниченной ответственностью "ТРОНИТЕК", Адрес: 620146,
Свердловская область, город Екатеринбург, улица Академика Постовского, дом 15,
Фактический адрес: 620146, РОССИЯ, Свердловская область, город Екатеринбург, улица
Академика Постовского, дом 15, телефон: (343)2166026, факс: (343)2672330

наименование изготовителя, страны и т.п.

соответствует требованиям ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р МЭК 60601-1-2010, ГОСТ Р МЭК 60601-
1-2-2014

обозначение нормативных документов, соответствие которым подтверждено данной декларацией

Декларация принята на основании: -регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11772 от
23.12.16 -протокол испытаний №18/Б-038/16МТ от 15.09.16 ИЦМТ ВНИИФТРИ ИЛ Б ТС
«ВНИИФТРИ-ТЕСТ», Рег. № RA.RU.21МЛ42, адрес: 141570, Московская обл.,
Солнечногорский р-н, рабочий пос. Менделеево, ФГУП «ВНИИФТРИ». -протокол испытаний
№18/Э-050/16МТ от 15.09.16 Испытательная лаборатория электромагнитной совместимости
технических средств «ВНИИФТРИ-ТЕСТ», Рег. № РОСС RU.0001.21АЯ50, адрес 141570,
Московская обл., Солнечногорский р-н, рабочий пос. Менделеево, ФГУП «ВНИИФТРИ»

информация о документах, являющихся основанием для принятия декларации

Дата принятия декларации 14.01.2017Декларация о соответствии действительна до 14.01.2022

(подпись)

Рявкин С.Ю.

(инициалы, фамилия)

Сведения о регистрации декларации о соответствииРегистрационный номер RA.RU.10АИ16, Орган по сертификации продукции и услуг ООО
"Уральский центр сертификации и испытаний "Уралсертификат"
адрес: 620102, г. Екатеринбург, ул. Московская, 48БРегистрационный номер декларации о соответствии РОСС RU.АИ16.Д11340 от 14.01.2017

(дата регистрации и регистрационный номер декларации)

Струнkin А.В.

(подпись, инициалы, фамилия руководителя органа по сертификации)



Приложение 5.3.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2007/ 163 от 07 августа 2007 г.
Действительно до 22 сентября 2011 г.

Название медицинской технологии:

**Динамическая электронейростимуляция
аппаратом «ДиаДЭНС-Кардио» в лечении больных
гипертонической болезнью**

Аннотация:

Метод физиотерапевтического воздействия у больных гипертонической болезнью заключается в чрескожной динамической электронейростимуляции (ДЭНС) рефлексогенных зон и акупунктурных точек, ассоциированных в системе регуляции сосудистого тонуса. Курсовое применение ДЭНС в составе схем комплексного лечения позволяет повысить эффективность лечения больных гипертонической болезнью за счёт коррекции вегетативного гомеостаза (уменьшение симпатической активации, снижение центральной регуляции, усиление парасимпатического тонуса), стабилизировать психоэмоциональное состояние, снизить медикаментозную нагрузку.

Показания, противопоказания и материально-техническое обеспечение изложены в приложении*.

Разработчик/заявитель:

ООО «Региональный центр адаптивно-рецепторной терапии».
(620146, г. Екатеринбург, ул. Академика Постовского, д.15).

Уровень/масштаб использования:

лечебно-профилактические учреждения амбулаторно-поликлинического и стационарного типов, санаторно-курортные учреждения, центры восстановительной медицины и реабилитации.

Медицинская технология предназначена для:

Врачей-специалистов по восстановительной медицине, физиотерапевтов, кардиологов, терапевтов.

Руководитель

(подпись, печать)

Н.В.Юргель

* - Регистрационное удостоверение без приложения недействительно.

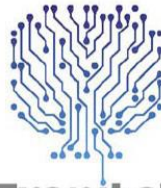
Зак. 04-6018. МТ Гознака. 2004.

Приложение 6.1.

EC Certificate

mdc medical device certification GmbH

Notified Body 0483
herewith certifies that



Tronitek
TRONITEK LLC.

15, Akademika Postovskogo str.
620146 Ekaterinburg
Russian Federation

for the scope
electrostimulators
(see attachment)
has introduced and applies a

Quality System

for the manufacture of the products concerned and carries out a
final inspection as specified in Annex V, Section 3.

The mdc audit has proven that this quality system
meets all requirements according to

Annex V – Section 3
of the Council Directive 93/42/EEC

of 14 June 1993 concerning medical devices.

The surveillance will be held as specified in Annex V, Section 4.

Valid from	2017-06-01
Valid until	2018-10-13
Registration no.	D1235500016
Report no.	P16-01288-98747
Stuttgart	2017-06-01

Head of Certification Body



mdc medical device certification GmbH
Kriegerstraße 6
D-70191 Stuttgart, Germany
Phone: +49-(0)711-253597-0
Fax: +49-(0)711-253597-10
Internet: <http://www.mdc-ce.de>

For electronic publication only

Attachment of the certificate

No. D1235500016

Date 2017-06-01

Page 1 of 1

Product category	Product	Class	Product code
electrostimulators	Stimulator DENAS-PCM, Stimulator DENAS-Cardio, Stimulator DENAS-Vertebra	Ila	16-255



mdc medical device certification GmbH
Kriegerstraße 6
D-70191 Stuttgart, Germany
Phone: +49-(0)711-253597-0
Fax: +49-(0)711-253597-10
Internet: <http://www.mdc-ce.de>


Head of Certification Body

For electronic publication only

Биография исследователя

1. **Фамилия:** **Липченко**
2. **Имя, Отчество:** **Александр Анатольевич**
3. **Дата рождения:** 19 ноября 1950
4. **Ученая степень/звание:** Кандидат медицинских наук/доцент
5. **Телефон мобильный:** 89120513145
6. **Адрес эл. почты:** lipa@newhospital.ru; alex.lipchenko@gmail.com

7. Знание иностранных языков (1 – плохо, 5 – отлично):

<i>Иностранный язык</i>	<i>Разговор</i>	<i>Чтение</i>	<i>Письмо</i>
<i>Русский</i>	<i>родной</i>		
<i>Английский</i>	4	4	4

8. Опыт работы (в обратном хронологическом порядке, в т.ч. указать место работы по совместительству в настоящее время):

<i>Должность</i>	<i>Дата (месяц/год)</i>		<i>Название учреждения Подразделение (отделение) Адрес</i>
	<i>с</i>	<i>до</i>	
Руководитель кардиологической службы, доцент	2005	Наст. время	ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра терапии повышения квалификации и профессиональной переподготовки на базе медицинского объединения «Новая больница» Адрес УГМУ: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3 Адрес МО «Новая больница»: 620109, г. Екатеринбург, у. Заводская, 29
Заведующий отделением кардиологии	1986	2005	Медицинское объединение «Новая больница» Адрес МО «Новая больница»: 620109, г. Екатеринбург, у. Заводская, 29
Врач-кардиолог	1980	1986	«Кардиологический центр» Адрес: 620144, г. Екатеринбург, ул.8 марта, 78 а
Клинический ординатор	1978	1980	«Свердловский государственный медицинский институт», кафедра факультетской терапии

			Адрес: 620028, г Свердловск, ул. Репина, 3
Врач-кардиолог	1975	1978	Свердловская областная клиническая больница № 1 Адрес: 620102, г. Екатеринбург, ул Волгоградская, 185

9. Стаж работы:

общий: 41	по специальности: 39
-----------	----------------------

10. Высшее образование, интернатура, ординатура, аспирантура, докторантура и курсы повышения квалификации, сдача сертификационных экзаменов (в обратном хронологическом порядке):

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения Факультет (отделение) Адрес
		с	до	
Доцент	ДЦ№030560	20.10.2010		ГБОУ ВПО «Уральский государственная медицинский университет Минздрава России»
Врач кардиолог	Сертификат 0166180315742	30 мая 2015 года	30 мая 2020 года	ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
Врач кардиолог	Удостоверение о повышении квалификации 2295	06.04 2015	30.05.2015	ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
Врач кардиолог	Свидетельство о повышении квалификации №8214/13	05.10.2013	24.12.2013	ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия Росздрава»
Врач кардиолог	Свидетельство о повышении квалификации № 7162/09	05.10.2009	05.11.2009	ГОУ ВПО «Уральский Государственный медицинский университет Росздрава»
Врач-кардиолог	Свидетельство о повышении квалификации № 6136/09	06.04.2009	30.05.2009	ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинский академия Росздрава»
Врач -кардиолог	Свидетельство о повышении квалификации №2445/08	01.04.2008	24.05.2008	ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия Росздрава»
Врач-кардиолог	Сертификат А № 107159	20 марта 1998	20 марта 2003	ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия Росздрава»

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения Факультет (отделение) Адрес
		с	до	
Врач-кардиолог	Удостоверение о профессиональной переподготовке № 2709/08-5957	01.12.1997	20.03.1998	ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия Росздрава»
Кандидат медицинских наук	Диплом МД № 027230		06 мая 1987	«Свердловский государственный медицинский институт», 620028, г. Свердловск, ул. Репина, 3
Клиническая ординатура	Удостоверение Регистрационный № 881	01.09.1978	01.08.1980	«Свердловский государственный медицинский институт», 620028, г. Свердловск, ул. Репина, 3
Интернатура	Удостоверение № 1969	01.08.1974	01.07.1975	«Свердловский государственный медицинский институт», 620028, г. Свердловск, ул. Репина, 3
Врач	Диплом Я № 431452	09.1968	06.1974	«Читинский государственный медицинский институт», «лечебное дело», г. Чита, ул. Горького, 39а

11. Участие в семинарах, тренингах, курсах по вопросам проведения клинических исследований (в обратном хронологическом порядке):

Название	Дата (месяц/год)		Название учебного заведения/организации, адрес (город)
	с	до	
3 Good Clinical Practice Course	16.08. 2007	18.08. 2007	Szeged, Hungary
Тренинг в рамках митинга исследователей «Beautiful»	18.03 2004	19.03. 2004	Москва
Brookwood International Academy	Apr 2014		

12. Участие в клинических исследованиях (в обратном хронологическом порядке, в том числе в настоящее время):

Код, номер исследования	Область исследования	Фаза исследования	Роль (главный исследователь, со-исследователь, координатор, фармацевт и т.п.)	Дата (год)	
				с	до
ENO.RU 1/405	Кардиология	III	Главный исследователь	2001	2001
XRP 4563 C/5003	Кардиология	III	Со-исследователь	2001	2001
	Кардиология	III	Со-исследователь	2002	2004
	Кардиология	III	Со-исследователь	2004	2006
	Кардиология	III	Со-исследователь	2004	2006
	Кардиология	III	Со-исследователь	2005	2005
	Кардиология	III	Главный исследователь	2005	2005
CL3-16257-056	Кардиология	III	Со-исследователь	2005	2007
39039039 AF3001	Кардиология	III	Со-исследователь	2007	2010
CL3-16257-063	Кардиология	III	Со-исследователь	2007	2010
D5130C05262	Кардиология	III	Со-исследователь	2007	2009
AN-CVD2224	Кардиология	III	Со-исследователь	2008	2010
GSK- LPL100601	Кардиология	III	Со-исследователь	2009	2011
RIVAROX ACS3001	Кардиология	III	Главный исследователь	2009	2011
SB 480848/033	Кардиология	III	Со-исследователь	2010	2014.
AN CVD 2233	Кардиология	III	Со-исследователь	2010	2014.
CACZ885M23 01 (CANTOS)	Кардиология	III	Главный исследователь	2012	2017
RIVAROXACS 2002(GEMINI)	Кардиология	III	Со-исследователь	2015	2017
Medically III Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing	Кардиология	III	Главный исследователь	2015	2018

Код, номер исследования	Область исследования	Фаза исследования	Роль (главный исследователь, со-исследователь, координатор, фармацевт и т.п.)	Дата (год)	
				с	до
Post-Discharge Venous Thrombo-Embolism Risk (MARINER)					
PARALAX	Кардиология	III	Главный исследователь	2018	НВ
PARADISE	Кардиология	III	Главный исследователь	2018	НВ

13. Количество публикаций:

14. Научные работы (перечень монографий, статей и т.п. по профилю клинического исследования, которое планируется проводить):

№	Перечень научных работ
1.	«Эффективность и безопасность тромболитической терапии у пациентов терапевтического профиля с субмассивной тромбоемболией легочной артерии», Уральский медицинский журнал, 2007, № 7, с. 41-45
2.	«Тромболитическая терапия при тромбоемболии легочной артерии среднего риска: эффективность, безопасность, целесообразность», Сердце 2009, №5, с. 291-294
3.	«Age and gender features of intermediate risk pulmonary embolism» 7 th International Meeting Acute Cardiac Care October 30-November 1, 2011 Tel Aviv, Israel, p.80
4.	«Ретроспективная оценка риска тромбоемболий и анализ антитромботической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий» Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12, с. 152
5	«Оценка информативности прогностических моделей GRACE и TIMI у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ и сопутствующей фибрилляцией предсердий» Уральский медицинский журнал, 2013, № 7, с. 80-86
6	«Комбинированная фармакоинвазивная стратегия лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» Скорая медицинская помощь, 2013, № 3, с. 38-43
7	«Сравнительная оценка информативности шкал GRACE и TIMI для определения показаний к инвазивному лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сопутствующей фибрилляцией предсердий» Международный журнал интервенционной кардиоангиологии, № 35, 2013. С. 56
8.	«Эффективность и безопасность Дабигатрана для профилактики тромбоемболических осложнений при электрической кардиоверсии фибрилляции предсердий», Сборник тезисов XI Международного конгресса «Кардиостим», 27февраля – 1 марта 2014 года, Санкт-Петербург, с. 13
9	«Практические вопросы применения препарата прадакса для профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий» Методические рекомендации, Екатеринбург, 2014, 4,5 п.л.
10	«Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме» пособие для врачей кардиологов, Екатеринбург, 2014г, с. 45

11	«Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов на догоспитальном этапе» Пособие для врачей кардиологов и врачей скорой медицинской помощи, Екатеринбург, 2015, с. 34
12	«Клинико-функциональные особенности пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий с одним баллом по шкале CHA2DS2-VASC», Вестник аритмологии, 2016, сборник тезисов XII Международного конгресса «Кардиостим», с. 30
13	Дополнительные критерии стратификации риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с полом баллом по шкале CHA2DS2-Vasc, Сердце том 16, №3, 2017, с.197-203
14	Дополнительные критерии стратификации риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с полом баллом по шкале CHA2DS ² -Vasc обусловленным артериальной гипертонией Уральский медицинский журнал №3, 2018, с.5-11

***Доцент кафедры терапии факультета
повышения квалификации и
постдипломной подготовки Уральского
Государственного Медицинского
Университета, кандидат медицинских
наук, руководитель кардиологической
службы клиники медицинского
объединения «Новая больница»***



А.А. Липченко

«02» июля 2019 г.

CLINICAL EVALUATION REPORT			
On the product:	Electrostimulator		
Models:	«ABP-051», «ABP-052»		
Version: 06		Signature	Date
Made by:	A.A.Lipchenko		July 2, 2019
Approved by:	Director General E.V.Medvedevskih		July 2, 2019

RECORD OF CHANGES		
Revision	Date	Change description
06	July 2, 2019	In connection with technical mistakes in references the revision №6 was created. Incorrect references of previous revision have been brought into compliance with current revision. The essence of Clinical Evaluation Report has been kept without changes.
05	March 19, 2019	The clinical evaluation was updated due to the developed corrective measures dated December 2018.
04	May 11, 2018	The report was updated with new data on the clinical studies involving humans. Sections 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16 Initial report with PMS data dated May 2017-May 2018
03	July 10, 2017	-
02	June 14, 2017	-
01	September 12, 2016	-

1. Regulatory documents

During the clinical evaluation of the medical device: Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP” (models “ABP-051”, “ABP-052”), the following regulatory documents were used:

Annex X of Directive 1993/42/CEE as amended 2007/47/CE Medical Device Directive (MDD)

MEDDEV 2.4/1 Rev 9 June 2010 Medical devices. Guidance document.

Classification of medical devices.

MEDDEV 2.7/1 Rev 4 June 2016 Guidelines on medical devices. Clinical evaluation: A guide for manufactures and notified bodies.

MEDDEV 2.12-1 Rev 8 January 2013 Guidelines on medical devices.

Vigilance system.

MEDDEV 2.12-2. Rev 2 January 2012 Clinical evaluation task force post market clinical follow-up of medical devices under the medical devices directives.

QMS DP 25- 2017 Clinical evaluation.

2. Description of the device, its functions and characteristics related to the clinical use

2.1. Intended use

Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP” (arterial blood pressure; models “ABP-051”, “ABP-052”) (hereinafter – the device) – an autonomous physiotherapy device for non-invasive exposure to the low-frequency impulse current impulses in distal dermatometer areas located in the left forearm. It is intended for general regulatory exposure to human physiological functional systems in health facilities, home and field settings to provide treatment and secondary preventive care in systemic blood pressure (BP) disorders and concomitant symptoms in persons above 14 years. Device “ABP” is intended for course treatment of patients as an additional therapeutic method during the main drug therapy.

2.2. Approval for the medical use

Device “ABP-051” is approved for the medical use by the Federal Service for Surveillance in Healthcare and introduced to the Registry of the Medical Devices (Marketing authorization № RZN 2016/3776 dated March 31, 2016) and meets the technical conditions of TU 9444-005-12342964-2015 (Annex 1).

Device “ABP” is approved for the medical use in the European Union countries by the Authorized body and meets Directive 93/42 / EEU (EU certificate № 1942/MDD Full Quality Assurance System Approval Certificate 2017-09-01) (Annex 2)

2.3 Therapeutic indications of the device:

- episodes of BP increase in stress situations, weather changes and in persons with neurocirculatory (vegetovascular) dystonia – as an adjunct to therapeutic measures;
- labile arterial hypertension – as an adjunct to therapeutic measures;
- resistant high blood pressure in patients with arterial hypertension (essential hypertension) – as an adjunct to complex drug therapy;
- low blood pressure in patients with chronic arterial hypertension (hypotension) – as an adjunct to complex drug therapy;
- patients aged above 14 years

2.4 Contraindications for the device administration [10]:

2.4.1 Absolute:

- individual intolerance of the electric current;
- presence of implanted electronic devices (pacemaker, etc.);
- skin damage in the location of electrodes on the left forearm (macerations, wounds, burns, exanthema, etc.).

2.4.2 Relative:

- neoplasms (tumors) of any etiology or location;
- acute fevers of unknown origin;
- acute psychotic, alcohol or drug-induced excitation conditions;
- pregnancy (first trimester if it is not recommended by a physician);
- general contraindications to physiotherapy;
- patients aged below 14 years.

2.5. Course of procedures

Procedures are performed 1–3 times a day for 14 days, preferably at the same time of the day regardless of blood pressure level prior a procedure. Patients with essential hypertension need recurrent regular exposure courses at least once a month (for example, from 1 to 14th day of each month).

The device exposure has the effect of functional cumulation, i.e. blood pressure becomes stable to the end of the treatment.

2.6 Device administration

Operational conditions:

Range of working temperatures: from +10°C to +35°C

Relative humidity: up to 93% at 25°C.

2.7 Electric impulse parameters and impulse form

Table 1. Electric output impulse parameters

№	Output parameters	Value
1	Duration of the 1-st impulse phase t_{1f} in the range	15...30 msec
2	Maximum magnitude of the 1-st impulse phase	30±10V
3	Maximum magnitude of the 2-nd impulse phase: without load with load $Z= 20 \pm 2 \text{ k}\Omega$	95±25V 85±20V

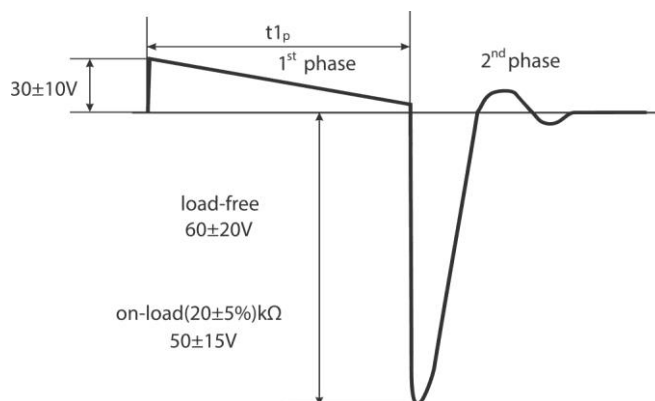


Fig. 1 Form and parameters of a single impulse

2.8 Classification features of the medical device (MD) in accordance with section I Annex IX Directive of the European Council 1993/42/CEE as amended 2007/47/CE

- duration of the use – it is the MD for short-term use (intended usually for continuous use for less than 60 minutes);
- MD is non-invasive;
- MD is active therapeutic.

In accordance with Rule 9 of Annex IX Directive 1993/42/CEE as amended 2007/47/CE, device Electrostimulator “ABP” (models “ABP-051”, “ABP-052”) refer to class IIa.

3. Results of the risk analysis

3.1 While using device “ABP-051”, patients either did not have complaints or described a mild tingling in the exposure site which resolved spontaneously within several seconds after the therapy started (15%). The described sensations do not pose a risk as they refer to the expected normal body reaction to electric current. Other complaints were not reported [1,2,3].

3.2 During the designing, development and production, the Commission on Risk Management made the analysis of the device in accordance with ISO 14971:2012 using AFAP method, the following risks were identified and reviewed:

- non-conformity of output parameters to the required values (divergence of the impulse magnitude, rate, non-working function of determination of load presence/absence);
- incorrect use of the device in electrostimulation regime;
- non-compliance of parameters to the intended use;
- malfunction of other devices;
- electric current injury of a user in electrostimulation regime;
- electric current injury;
- infection of a patient, user and third parties;
- chemical environmental pollution;
- the device use in incorrect regime (error in working regime indication).

Based on the results of the identified risk review, the measures were taken to reduce the level of identified risks up to the acceptable level. During the measures taken to reduce risk level, new risks were not identified. The risk analysis report is presented for the analysis. Edition 02 dated 15 May 2018.

4 Clinical study aim, goals and expected results

4.1 Study aim:

Assessment of efficacy and safety of transcutaneous electrostimulator “ABP-051” for correction of systemic blood pressure in clinical practice (arterial hypertension (AH) and chronic arterial hypotension (CAH)).

4.2 Study goals

- to assess efficacy of the use of device “ABP-051” in AH and CAH patients based on immediate and remote study results;
- to identify adverse effects [1,2,3];

- to assess risks of the use of device “ABP-051” in AH and CAH patients [2,3].

4.3 Expected results

- correction of impaired BP in AH and CAH patients up to a target level;
- reduction of complaints, intensity of pain syndrome;
- absence of dramatic change and transient BP destabilization, adverse effects, local allergic reactions, evolving tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological reactions;
- quality of life improvement.

5. Methods

The report contains the clinical data obtained from the published materials (section 6 of the present report), as well from unpublished Protocol № CER/25/12 of the clinical study involving human for the period of March-November 2018 in

State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1”, Russia, Ekaterinburg (attached).

The main criteria for selection of published materials is collection of data:

- demonstrating conformity of the study device to important requirements to safety and device operation;
- confirming clinical efficacy and safety of the device in:
 - a) the use of non-invasive transcutaneous electrostimulation (TENS) for analgesic purpose;
 - b) the use of non-invasive TENS for other purposes;
 - c) effect of non-invasive TENS on cardiovascular and autonomous (vegetative) nervous system;
 - d) use of TENS for blood pressure correction.

6. Review of literature related to the clinical study

As the source of search of necessary scientific publications, the following served: physiotherapy evidence database PEDro (Neuroscience Research Australia), database of the US National Library of Medicine [PubMed], Russian base eLibrary.ru, database of specialized publications and journals included to the list of the Russian peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation to publish the main scientific results of these

for academic degrees of doctor and candidate of sciences, as well to international information systems and databases.

The search was made using key words: Transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS; Transcutaneous peripheral nerve electrical stimulation; Peripherally applied transcutaneous electrical stimulation; Dynamic electroneurostimulation; DENS; Electrical stimulation; Current frequency of 3.3Hz; 9.2 Hz; 9.4 Hz; 77 Hz; 140 Hz; Autonomic nervous system; Blood pressure control; Arterial hypertension; Arterial hypotension; Somatoform dysfunction of the autonomic nervous system.

6.1 References

1. Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP-051”: instruction for use. – Ekaterinburg, “Inferum” LLC. – 35 p.
2. Luzina A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. Possibilities of blood pressure correction using non-invasive transcutaneous electrostimulation in elderly patients. // *Cardiology*. V.6, №4 (19), 2018. – P. 14 – 17.
3. Protocol № CER/25/12 of State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1”: “Assessment of efficacy and safety of transcutaneous electrostimulator “ABP-051” for correction of systemic blood pressure in clinical practice (arterial hypertension (AH) and chronic arterial hypotension). Manuscript. Attached fully.
4. Wilson G. On the Electric Fishes as the Ealis Electric Mahines employed by Mankind. The Edinburg new philosophical journal. – 1857. – p. 267-287.
5. Alexander von Humbolt. Second discovery of America. Eksmo, 2012. –p. 205-206.
6. Mormyriiformes. Biological encyclopedic dictionary./Under editorship of M.S. Gilyarov. – 2-nd edition, corrected – M.: Sov. Encyclopedia, 1986. – 377 p.
7. Arnegard M., Tsvikl D., Lu Y, Law X. Sixth sense – electrical./ *Science First Hand* – 2012 - T. 47, №5// <https://scfh.ru/papers/shestoe-chuvstvo-elektricheskoe/>
8. Neyrobiology of motor control. Fundamental concept and new directions. / Edit. by Scott L. Hooper, Ansgar Buschges. – Hoboken, New Jersey: J. Wiley&Sons, Inc., 2017/ - p. 147-149.

9. Ulatschik V.S. Physiotherapy. Universal medical encyclopedia/V.S. Ulatschik. - Mn.: Knizhny Dom, 2008. –p. 596-598.
10. Physical rehabilitation medicine –national guideline/Under editorship of G.N. Ponomarenko. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – P. 101-102; 579.
11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971–9.
12. DeSantana J.M., Walsh D.M., Vance C., Rakel B.A., RN, Sluka K.A. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Hyperalgesia and Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Dec; 10(6): 492–499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746624/>
13. Johnson M. I. (2012). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). In eLS, (Ed.). doi:[10.1002/9780470015902.a0024044](https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0024044)
14. Jonhson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: mechanisms, clinical application and evidence. *Rev Pain.* 2007; 1(1):7-11. [PMC free article] [PubMed] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589923/>
15. Catalog of TENS Units for sale. FDA Approved. <https://www.tensunitdepot.com/product-category/tens-units>
16. Gibson W., Wand D.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Systematic Review - Intervention* Version published: 14 September 2017. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011976.pub2/full/ru#CD011976-abs-0004>
17. Reeves II J. L., Graff-Radford S.B., Shipman D. The Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Experimental Pain and Sympathetic Nervous System Response. *PAIN MEDICINE*, V. 5 • № 2 • 2004; p.150-161
18. Kim Y, Kim J, Shim JK, Suh DW, Yoon B. The hypoalgesic effect of remote tactile sensory modulation on the mechanical sensitivity of trigger points: A randomized controlled study. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):607-14. doi: 10.3233/NRE-141156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248449>
19. Cruccua G., Azizc T. Z., Garcia -Larreea L., Hanssona P., Jensen T. S., Lefaucheur J.-P., Simpson B. A., Taylor R. S. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain *European Journal of Neurology* 2007, 14: 952–970.
20. Monaco A., Cattaneo R., Marci M.C., Pietropaoli D., Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: *Hindawi Pain Research and Management*. Volume 2017, Article ID 5957076, 13 p.
21. Portnov F.G. Electropuncture reflexotherapy. – 2-nd edition, modified and updated. – Riga: Zinatne, 1982. –p. 18-19; 21-23; 60-77; 98-105.
22. Vlasov A.A., Malakhov V.V., Nikolaeva N.B., Safronov A.A., Umnikova M.V. Guidelie on dynamic electrostimulation using devices DiaDENS-T and DiaDENS-DT. – Ekaterinburg, 2005. –p. 1-31

23. Meizerov E.E., Koroleva M.V., Gurov A.A., Budnikov Yu.F. Some prospective technologies in reflexotherapy. /Traditional medicine, 2003, №1. – p. 27-32.
24. Gurov A.A. New frequency regimes for DENS and their physiological justification/A.A. Gurov, V.V. Chernyshov, M.V. Koroleva, I.M.Chernysh V.V. Malakhov//Materials of the internation symposium devoted to the 7-th anniversary of DENAS MS corporation - Ekaterinburg, 2005. – p. 39-43.
25. Chernyshev V.V., Ryavkin A.Y., Malakhov V.V., Meizerov E.E., Koroleva M.I., Chernysh I.M., Gurov A.A. Dynamic electrostimulation /Guideline manual. – M.: Federal Research Clinical – Experimental Center of Traditional methods for diagnostics and treatment of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2005. – 32.
26. Dynamic electrostimulation: reference book/A.N. Razumov, A.M. Vasilenko, I.P. Bobrovnitsky, K.Yu. Cheremkhin, I.M. Chernysh, A.A. Gurov. – Ekaterinburg: Russian Reseach Center of Rehabilitation Medicine and Balneotherapy of MoH SD RF, 2008. – p. 38-41; 58-67; 86-87; 138-139.
27. Serry Z.M.H., Mossa G., Elhabashy H., Elsayed S., Elhadidy R., Azmy R.M., Mokhtar A. Transcutaneous nerve stimulation versus aerobic exercise in diabetic neuropathy. The Egiptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2016. V. 53 (2). - p. 124-129. <http://www.ejnnpn.eg.net/article.asp?issn=1110-1083;year=2016;volume=53;issue=2;spage=124;epage=129;aulast=Serry>
28. Fassoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. Anesthesia and Analgesia 1993 May;76(5):1012-1014.
- 29.Cekmen N., Keles Z., Aslan M., Aksabay M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the prevention of postoperative nausea and vomiting after elective laparoscopic cholecystectomy. Journal of Clinical Anesthesia, V. 19 (1), February 2007, P. 49-52.
30. Machado A.F.P., Santana E.F., Tacani P.M., Liebano R.E. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on tissue repair: A literature review/ Can J Plast Surg. 2012 Winter; 20(4): 237–240.
31. Arai Y. C. P., Kato N., Matsura M., Ito H., Kandatsu N., Kurokawa S., Mizutani M., Shibata Y., Komatsu T. Transcutaneous electrical nerve stimulation at the PC-5 and PC-6 acupoints reduced the severity of hypotension after spinal anaesthesia in patients undergoing Caesarean section. British Journal of Anaesthesia 100 (1): 78–81 (2008). DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aem306>
32. Ganguie M.A., Moghadam B.A., Ghotbi N., Shadmehr A., Masoumi M. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on six-minute walking test, Borg scale questionnaire and hemodynamic responses in patients with chronic heart failure. J. Phys. Ther. Sci. 29: 2133–2137, 2017; p. 2133-2137.

33. Kwong PW, Ng GY, Chung RC, Ng SS. Transcutaneous electrical nerve stimulation improves walking capacity and reduces spasticity in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. // *Clin Rehabil.* 2018 Sep;32(9):1203-1219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232981> [PubMed].
34. Cameron M., Lonergan E., Lee H. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for dementia (Cochrane review) [with consumer summary] Cochrane Database of Systematic Reviews- Intervention Version published: 21 July 2003; Issue 3. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004032/full>
35. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 882. [Docket No. FDA-2018-N-0371] Medical Devices; Neurological Devices; Classification of the Percutaneous Nerve Stimulator for Substance Use Disorders. Federal Register /Vol. 83, No. 24 /Monday, February 5, 2018 /Rules and Regulations. P. 5033-5035.
36. Campos FV, Neves LM, Da Silva VZ, Cipriano GF, Chiappa GR, Cahalin L, Arena R, Cipriano G. Hemodynamic Effects Induced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Apparently Healthy Individuals: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Sep 15. pii: S0003-9993(15)01167-3. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.433. [Epub ahead of print] *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 May;97(5):826-35. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.433. Epub 2015 Sep 15.
37. Monaco A., Cattaneo R., Ortu E., Constantinescu M. V., Pietropaoli D. (2017-05-01). Sensory trigeminal ULF-TENS stimulation reduces HRV response to experimentally induced arithmetic stress: A randomized clinical trial // *Physiology & Behavior.* V. 173, 1 may 2017. - P/: 209–215.
38. Stein C., Dal Lago P., Ferreira J.B., Casali K.R., R.D.M. Plentz. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects / *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 165 (2011) : 205–208.
39. Scudds RJ, Helewa A, Scudds RA. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on skin temperature in asymptomatic subjects. *Phys Ther.* 1995 Jul;75(7):621-8.
40. Do Amaral Sartori S., Stein S., Coronel C.C., Macagnan F.E., Plentz R.D.M. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Autonomic Nervous System of Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Current Hypertension Reviews*, 2018, Vol. 14, No. 1; 1-6
41. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor, Petch CP, Peter M. Schoield PM. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Coronary Blood Flow. *Circulation.* 1994;89:694-702.
42. Franco O.S., Paulitsch F.S., Pereira A.P.C., Teixeira A.O., Martins C.N., Silva A.M.V., Plentz R.D.M., Irigoyen M.C., Signori L.U. Effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on venous vascular

reactivity. *Braz J Med Biol Res* 47(5) 2014, 411-418, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143767>

43. Jacobsson F, Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson F, Mannheimer C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapyresistant Hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2000) 14, 795–798.

44. Silverdal J., Mourtzinis G., Stener-Victorin E., Mannheimer C., Manhem K. Antihypertensive effect of low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in comparison with drug treatment *Blood Press.* 2013 Jun;22(3):188-9 [PMID: [23004921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23004921/)]

45. Nitz J.C. Haemodynamic response to TENS applied to the upper thoracic nerve roots in normal subjects. *Hong Kong Physiotherapy Journal* • Volume 21 • 2003; 58:61

46. Nitz J.C., Cheras F. Transcutaneous electrical nerve stimulation and chronic intractable angina pectoris. *Australian physiotherapy*, Vol 39, № 2, 1993;109:113

47. Cramp AF, McCullough GR, Lowe AS, Walsh DM. Transcutaneous electric nerve stimulation: the effect of intensity on local and distal cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:5-9.

48. Cramp AF, Gilsean C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol* 2000;20:150e157.

49. Svintsova G.A. Opportunities of dynamic electrostimulation for improved control of resistant arterial hypertension: Thesis of Cand. Med. Sc. – Moscow, 2010.

50. Cipriano G Jr, Neder JA, Umpierre D, Arena R, Vieira PJ, Chiappa AM, Ribeiro JP, Chiappa GR. Sympathetic ganglion transcutaneous electrical nerve stimulation after coronary artery bypass graft surgery improves femoral blood flow and exercise tolerance. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 117 (6), 2014. – P. 633-638.

https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00993.2013?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed

51. da Silva ML, Chiappa GR, da Silva VM, Neves LM, de Lima AC, Tomasi FP, Junior LT, Vilela-Martin JF, Bottaro M, Junior GC. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral to central blood pressure ratio in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016 Jul;36(4):293-7. doi: 10.1111/cpf.12227. Epub 2015 Jan 30.51.

52. Vilela-Martin JF, Giollo-Junior LT, Chiappa GR, Cipriano-Junior G, Vieira PJC, dos Santos Ricardi F, Paz-Landim MI, de Andrade DO, do Espírito Santo Cestário E, Cosenso-Martin LN, Yugar-Toledo JT, Cipullo JP. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on arterial stiffness and blood pressure in resistant hypertensive individuals: study protocol for a randomized controlled trial. Published online 2016 Mar 29. doi: [10.1186/s13063-016-1302-8](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1302-8)

53. Koaksialny./New words and meaning. Dictionary – Reference book on materials of the press and literature of 60-s//Under editorship of N.Z. Kotelova and Yu. S. Sorokin — M. : Soviet Encyclopedia, 1971.
<https://ru.wiktionary.org/wiki/%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9>
54. Anokhin P.K. Philosophical aspects of functional system theory: selected works/Responsible editor F.V. Konstantinov, B.F. Lomov, V.B. Shvyrkov; Academy of Sciences of USSR, Psychology Institute. — M. : Science, 1978. —p. 22-23; 54-55; 128-135. - . http://elib.gnpbu.ru/text/anohin_filosofskie-aspekty_1978/fs,1/
55. Nikolis G., Prigozhin I. Self-organization in non-equilibrium systems: From dispersive structures to orderiness via fluctuations. – M.: Mir, 1979. – 512 p.
56. Kryzhanovsky G.N. Fundamentals of general pathophysiology. – M.: “Medical Information Agency” LLC, - 2011. – 256 c.
57. Bekhetereva N.P. Healthy and sick human brain.– M.: AST, 2010. –400 p.
58. Glaurov A.G. Transient cerebrovascular disorders in primary arterial hypotension//All-Russian Congress of Neuropathologists and Psychiatrists: Report abstracts. – M., 1976. – V.2. – P.253-255.
59. Wein A.M., Solovyova A.D., Kolosova O.A. Vegetovascular dystonia. – M., 1981 – p. 77-78; 221-224; 272-275.
60. Kaplan N.M. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, Therapy.// in Heart Disease, ed. Braunwald E. – Harcourt International Edition. – 2001. – P.941-994.
61. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.
62. Kryzhanovsky G.N. Systemic desintegration and disinhibition of functional structures as general pathological patterns. – Pat. physiol. and exper. ther. – 1977. - № 5. – P. 33.
63. Cannon W. B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. – New York and London: D. Appleton and Co. – 1915. – 334 P.
64. Selye H., A syndrome produced by diverse nocuous agents. // Nature. – vol. 138, July 4 (1936). – p. 32.
65. Anokhin P.K. Outlines of physiology of functional systems. – M.: Medicine. – 1975. –p. 116,118,164,169,170,173,204,241,242,243.
66. Sudakov K.V. Information in the activity of the functional systems of the body. // Bulletin of the Chelyabinsk State University. – 2009. - No. 11 (149). - p. 35-46.
67. Disregulation nervous system disorder/Under editorship of E.I. Gusev, G.N. Kryzhanovsky. – M.: “Medical Information Agency”, 2009. –p. 24-32; 127-129.
68. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kiseleva N.V., Boytsov S.A. Twenty-yeat trends of obesity and

- arterial hypertension and their associations in Russia. // Cardiovascular therapy and prophylaxis, 2017. – № 4. – P.4-10.
69. Gibbons G. H., Dzau V. J. The emerging concept of vascular remodeling // New Engl. J. Med. – 1994. – № 20. – P. 1431-1438.
70. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in Hypertension. A New Target for Treatment? // Circulation. 2001;104:735-740.
71. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage/J. Z. Xu [et al.]/J. H. Hypertens. – 2009. – № 23(11). - P. 751-757.
72. Sudakov K.V., Kuzichev I.A., Nikolaev A.B. et al. Evolution of terminology and schemes of functional systems in scientific school of P.K. Anokhin. – M.: European polygraphic systems, 2010. – p. 2-3;15-16;23;187;189.
73. Smirnov V.M., Borodkin Yu.S. Artefactual stable functional bonds. – L.: Medicine, 1979. – p. 3-4; 183-184.
74. Gray H. Anatomy, descriptive and surgical. – Philadelphia: Blanchard and Lea, 1859. – 752 p. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-06220300R-bk>
75. Seiffer F. Das spinale sensible Schema zur segmentalen Diagnose der Riickenmarks-krankheiten, Archiv t. Psyeiatrie, B. XXXIV, 1901. Citation of Dermatoma//Great Medical Encyclopedia/chief editor I.A. Semashko – M.: JSC “Soviet Encyclopedia” . – T. 8.,1929. – p. 734-736
76. Kishsh F., Sentagotai Ya. Anatomic atlas of human body. – Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften Editions de l'Academie Hongroise des sciences. – 1962. – p. 118,119,184,185.
77. Prives M.G., Lysenkova N.K., Bushkovich V.I. Human anatomy. 9-th Edition, modified and updated – M.: Medicine. – 1985. – 582-593p.
78. Samosyuk I.Z., Yevtushenko S.K., Samosyuk N.I. Basic Principles for Selection of Treatment Zones and Their Rationale for Use of Physical Factors in Medical Rehabilitation. // The International Neurological Journal – 2012. - №8(54). – p. 112-122.
79. Bing R. Guideline on topical diagnostics of cerebral and cerebrospinal diseases. Translation from German. – M-L, 1929. - 192-201.
80. Duus P. Topical diagnosis in neurology. Anatomy. Physiology. Clinic. Translation from Germa. – Georg Thieme Verlag, Stuttgart, NY. – M.: PPC “Bazar-Fyodor”. – 1996. –p. 27-31
81. Primary research reports: Studies on electromyography, sympathetic nervous system, reflex, and related topics (1947-1978) / The Collected Papers of Irvin M. Korr Vol. I. – 1997. – p. 18-77.
82. Robert M. Berne et al.: Physiology, 4-th editione, Mosby (a division of Elsevier Science), 1998. – Cited by Fundamental and clinical physiology/Under editorship of A.G. Kamkin and A.A. Kamensky.– M.: Publishing house “Academia”, 2004. – p. 347, 369-372; 389-392.
83. Volkov V.S. et al. Clinical relevance of Zakharyin - Ged zone in cardiac pains/Cardiology, 1983, т. 23, №6, p. 117121.

84. Ulatschik V.S. Skin receptors and therapeutic physical factors // Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2017; 94(5): 48-57. <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2017/5/1004287872017051048>
85. Human physiology / F. Schmidt, G. Thews (eds). – Berlin; New York: Springer-Verlag, 1989. Human physiology. In 3 volumes. V. 1. Translation from English/Under editorship of R. Schmidt and G. Tevs. – M.: Mir, 1996. – p. 171-221.
86. Bingi V.N. Principles of electromagnetic biophysics. M.: FIZMALIT, 2011. – p. 31-34; 442-445.
87. Martinen M.V., Shiman A.G., Alexandrov M.V., Shabrov A.V. Electroneurostimulator. Patent RU2242255C1 <https://patents.google.com/patent/RU2242255C1/en>
88. Physical encyclopedical dictionary/Under editorship of A.M. Prokhorov. – M: “Soviet Encyclopedia”, 1984. – p. 550, 677.
89. Samokhin A.V., Gotovsky Yu.V. Practical electropuncture per R. Froll Method. - M.: Imedis, 1997. – p. 111-113; 121-137.
90. Rossman H., Rossman A. Elektroakupunktur nach R. Voll. Translation from German – M.: Arnebia, 2000. – p. 56-62.
91. Gurov A.A., Ivanov V.V., Chernysh I.M. Treatment method for patients with disorders of blood pressure regulation system. Patent RU 2563389C1. Published on 20.09.2015 Bul. № 26./ <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/29/92/5f0e7a5b6e1d6e/RU2563389C1.pdf>
92. Baevsky R.M., Berseneva A.P. Introduction to pre-nosological diagnostics. - M.: Slovo, 2008. – 220 p.
93. Baevsky R.M., Kirilov O.I., Kletskin S.Z. Mathematical analysis of stress-induced heart rhythm. - M.: Science, 1984. - P. 221.

7. Results of the literature assessment

The literature was reviewed via the search of objective data on clinical efficacy of the method of peripheral transcutaneous electroneurostimulation for blood pressure correction.

7.1 Review of the historical facts

The Earth peoples began using charges of electric energy directed skillfully for therapeutic purpose much earlier than knew to get it artificially.

It is known that electric catfish took an honorable position in the rage of folk medicine in ancient Africans. So the famous fresco on the burial wall related to the fifth dynasty of Egyptian pharaohs (about 2750 years B.C.E.), in Saqqara shows the fishman getting out the quite recognizable electric *Malapterurus electricus* from

Nile. Since long time, African native have used electric catfish for general body consolidation of their children: they make their children to touch it; put them to it; put them to a barrel with water and the fish; give them the water to drink in which the fish has been put [4].

Known ancient doctors Skribony Largus, Galen and Diskorid reported in the I-II centuries that pias, migrains and gout were treated using Torpedo fish. These fishes were kept by the doctors in large aquariums, a patient touched the fish by a sick site and recovered as a result of electric shock. In XVIII century, doctor van der Lott from Escibo published the article in Holland on treatment propeties of gymnotus (*Gymnotus electricus*) – electric eels used by American natives since anncient times [5]. Mormyriiformes, so called weakly electric fishes like gymnotus dwell in the basins of Nile, Niger rivers, Alberta and Rudolfa lakes [6]. The fishes excrete both strong and weak charges. For example, gymnotus excretes impulsees lasting for 1 msec with frequency 50 Hz (at rate) and frequency 200 Hz (at feeding), while one of the mormyriiformes – gymnarchus (*Gymnarchus niloticus*) – impulses 1 msec (1 V) in the range 200-300 Hz. It is of interest the fishes have underlay numerous breakthroughs in neurobiology and evolutionary biology for several decades [7,8].

In XVI centruy, after the experiences with amber and discovery of new physical electromagnetism events by W. Gilbert, the investigation of electrical effect to the body began (Lat. *ēlectricus* – “amber”) as well for therapeutic purposes (A. Gordon, C. Kratzenstein, J.Nollet, J. Jallabert, A. Bertolon et al.). However, various electrostatic devices were mainly used for management of heachache and other pains of different localizations.

The scientific discoveries in biology, physicis, chemistry, mathematics in the end of XVIII century lay the foundation for formation of a new medical paradihgm which allowed further to expand the range of therapeutic methods significantly, mainly due to electrotherapy with artificial factors. In France, based on the medical magnet developed by E. Du Bois-Reymond, G.B.F Duchenne, 1847, and W. Erb, 1852, the electrostimulation methods were developed, and the localization of electromotive points for nerves and muscles was determined on the skin surface. Later, C. S. Morant and J. Daniaud, for stimulation of nerve mediators in several diseases for therapeutic purposes, the permanent, impulse and sinusoidal current with rate up to 1 mA was used, as well cutaneous electrodes with 1-2 cm². Current intensity and exposure time were selected individually. Working current value was established within 1-2 min. and decreased after the session within several seconds.

In USA, in XVIII-XIX century, numerous electrostatic devices were used for pain treatment, one of them, fixed device called “The electreat”, was long used for practical purposes up to XX century. In FRG, the acupuncture method was developed by R. Voll (R.Voll, 1960) in which impulse current with rate 0.9-10 Hz was used most often for exposure to acupuncture points, and current rate and duration of exposure were selected individually. In Russia, A.Bolotov, I. Gruzikov, I. Kobat, F. Belyavsky, V.I. Drozdov, O. Kavalevsky, and subsequently – A.E. Tscherbak, A.N. Obrosov, A.P. Parfenov, V.G. Yasnogorodsky, N.M. Liventsev, V.S. Ulatshik, F.G. Portnov, A.M. Vasilenko, E.E. Meyzerov, G.N. Ponomarenk et al. contributed most the development of electrotherapy during this period [9, 10].

However, in XIX century, the need of practicing physicians in the method was constantly reduced due to development of chemical industry and pharmacological expansion.

7.2 Modern stage of development

Use of transcutaneous electrostimulation for analgesic purpose

In the second half of XX century, after publication of the “portal pain control” theory (R. Melzack, P. Wall, 1965), the interest to invasive use of electricity for pain relief re-emerged. The theory authors suggested that electric stimuli could be used for activation of myelinated afferent fibers of II group of the larger diameter to block the central transfer of harmful information [11]. The clinical observations confirmed that transcutaneous electrostimulation (TENS) of peripheral afferent receptors led to activation of the mechanism of peripheral and central nervous system underlying anti-nociceptive (analgesic) action [12,13]. Initially, TENS was used for prediction of successful use of electrostimulators – implants exposing to the dorsal spinal column until it was understood that the non-invasive method itself can be successful [14].

Currently, TENS is considered a non-invasive, cheap technique used individually for pain relief [12,13,14,15]. Numerous research works proved the lack of probability of overdose and few adverse effects (skin irritation under covers of adhesive electrodes) [16], therefore patients themselves can titrate the treatment if necessary. The clinical experience shows that TENS can be useful as an adjunct to drug therapy in acute pain though systematic reviews are contradictory. The clinical experience and systematic reviews show that TENS are useful in chronic pain.

Usually, TENS methods are divided to three groups [13,14,17,18,19]:

1. Conventional TENS – high frequency (> 50Hz) and low frequency (1–2 mA) device exposure is performed on direct pain area and corresponding segmentary in minimum or comfort current sensation by a patient for selective activation of peripheral analgesia. It is used in each pain episode.

2. Acupuncture-like TENS – highly intensive and low frequency (most authors consider frequency < 10 Hz as a low frequency range, others 1–5 Hz, and frequency 20 Hz refer to the range of ultra-low frequencies [20]) and highly intensive current exposure (15–20 mA) is made by small-area electrodes (1.5 cm) in locations of acupuncture points [21], points of nerve-muscular excitability or trigger points. The aim – generation of muscle twitching to activate motor afferents of the small diameter for initiation of central extra-segmentary analgesia. It is used in 15-20 min. sessions at a time.

3. Intense TENS – highly intensive and high frequency exposure is used when maximal tolerable, at the threshold of pain sensitivity of current rate is applied. It is administered for 1-3 min. at a time.

In the beginning of XXI century, a new medical reflex-physiotherapeutic technology was developed, clinically tested and implemented to practical medicine in the Russian Federation – dynamic electrostimulation.

Dynamic electrostimulation (DENS) – TENS method consisting in non-invasive exposure to reflexogenic areas and acupuncture points with short current impulses of various frequency which form depends on values of total electric resistance (impedance) of skin surface and sub-electrode region [22-26]. During DENS procedure, using in-built or remote bipolar, coaxial electrodes, the local electric exposure to a limited area occurs (for example, on the area of direct pain), acupuncture point, and/or extensive reflexogenic (segmentary) areas are treated.

In the multicenter prospective randomized placebo-controlled clinical study on efficacy and safety of DENS carried out since 1999 to 2005, 2945 patients aged 7 days to 72 years participated. The significance of the results was determined using the statistical processing methods. The high therapeutic efficacy of DENS method was shown in various disorders [25]. Based on the results, the evidence base was generated for physicians with execution of methodical recommendations of the Federal Service over Surveillance in Healthcare and Social Development RU № FS-2005/004 dated 4 March 2005 (Annex 3.1 and 3.2) and thematical literature [for example: 25, 26]. The intellectual property was submitted and registered in the

Russian Authors' Society – the manuscript of the educational program with methodical developments for teachers called “Dynamic electrostimulation using devices ESI-032-“Proton”, DENAS, DiaDENS T and DiaDENS DT” (certificate № 6973 dated 23 December 2003, Annex 4). DENS method is taught in higher educational institutions of the Russian Federation on the advanced training course and postgraduate training for physicians of any specialties. DENS method with evidence level «C» was introduced to National Guidelines of the Russian Federation “Physical and rehabilitation medicine [10].

DENS method is provided materially and technically with portable transcutaneous electrostimulators. DENS devices are approved for the medical use by the Ministry of Health of the Russian Federation and Federal Service over Surveillance in Healthcare and introduced to the registry of medical devices: device “DENAS” (Dynamic ElectroNeuroStimulator) – marketing authorization FSR № 2009/06317 dated 27.12.2013 1; device ESI-032-1 “Proton” – marketing authorization of MoH RF №29/23020502/3939-02 dated 18.06.2002; devices “DiaDENS-T” and ”DiaDENS-DT”; device “DENAS-PK” – marketing authorization FSR №2009/06316 dated 27.12.2013 (Annex 3.2.).

Currently, electrostimulator “DENAS-Cardio”, updated device name “DiaDENS-Cardio”) intended for course use in complex therapy of essential hypertension for special medical and home administration, registered by the Federal Service over Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, marketing authorization № FSR 2011/11772 dated 23 December 2016(Annex 5.1), customs tariff code 9018907500 (Annex 5.2). Medical technology “Dynamic electroneurostimulation using device “DiaDENS-Cardio” in treatment of patients with essential hypertension intended for physicians –specialists in rehabilitation medicine, physiotherapists, cardiologists, therapists, was registered by the Federal Service over Surveillance in Healthcare and Social Development of the Russian Federation dated 07 August 2007 RU № FS-2007/ 163.

All abovementioned medical devices for DENS are nowadays approved for the medical use both in European Union countries: EC certificate № D1235500016 dated 2017-06-01 (Annex 6.1. and 6.2.) as electrostimulators of class IIa and product code 16-255. Therefore the clinical experience and systematic reviews show that TENS (DENS) is useful for acute and chronic pains and serves as an effective adjunct of drug therapy, or if the latter is ineffective, for example, in diabetic peripheral neuropathy. [27]. Moreover, as TENS is non-invasive, then it can be used as

preliminary (prophylactic) therapy. The working group of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) assessed the conclusiveness of TENS for therapeutic interventions using the literature for 38-year period and concluded that high frequency TENS can be superior to placebo (level C), but inferior to electropuncture (level B) [12-20, 25, 26].

Use of transcutaneous electroneurostimulation for other purposes

Despite that TENS is a non-drug therapy used mainly for analgesia, it is also used for non-antalgic purposes in other syndromes and disorders. As TENS is almost harmful (except for possible interventions to the cardiostimulator work), it is often used as axillary support of drug therapy and/or other physical procedures in a wide variety of conditions [19,10,25]. So, for example, TENS reduces incidence of vomiting after hysterectomy [28] and laparoscopic cholecystectomy [29]. It is used for tissue reparation (healing of wounds, skin flaps and tendon restoration) [30].

TENS used prior surgery due to cesarean section reduces severity and incidence of hypotonia after spinal anesthesia in parturient women [31]. In chronic cardiac failure, TENS led to the increase of the distance walked during the six-minute walking test and decrease of fatigue which is associated by the authors with the decrease of sympathetic hyperactivity and increase of peripheral and muscular microcirculation in the patients [32]. Multiple TENS as additional therapy resulted to the improvement of ability to walk and decrease of spasticity in the patients surviving after stroke [33].

There is the evidence that TENS can be useful for several neuropsychological and/or behavioral dementia aspects [34].

Likewise, TENS is approved by the U.S. FDA for domestic treatment of homeostasis disorders related to administration of psychoactive substances to help in reduction of withdrawal symptoms associated with the metabolism disorder as the result of administration of psychoactive substances. In February 2018, U.S. FDA referred TENS devices to class II providing thereby the reasonable warranty of safety and efficacy and improving patient access to useful innovative devices owing to the decrease of standard load [35].

Effect of transcutaneous electrostimulation on the cardiovascular system and its use for blood pressure correction

There is the actual material stating TENS effect on the condition of the autonomous nervous system, blood pressure and heart rate. So the systemic review with the meta-analysis has shown that the use of high and low frequency TENS can promote discrete decrease of systolic BP, diastolic BP and heart rate in 142 almost

healthy people (aged ≥ 18 years) [36]. The data by other authors indicate the significant decrease of the vegetative response (based on the results of investigation on heart rate variability – HRV and respiration rate) in low frequency (0.66Hz) TENS exposure in peripheral branches of the trifacial nerve in an acute psychical stress in 30 healthy women aged 25 to 30 years. [37].

Stein et al. checked TENS effects in seven healthy volunteers (four women; average age 23.3 years) assessing HRV. The stimulation was made in consecutive days: one day – a low frequency TENS session (10 Hz/200 msec, 30 min), second day – a high frequency TENS session (100 Hz/200 msec, 30 min). The sequence of procedures was randomly determined (by lottery). TENS was made using device QUARK® (Brazil) in the same time of the day in an acclimatized room (23°C). Throughout the protocol, participants were comfortably located in the supine position on the back, head located at 30 grades, the knees were supported by the wedge. To avoid electrical conductivity artifacts, the skin in the location of electrodes was pre-treated with alcohol solution (70%). Self-adhesive electrodes (size 9 × 5 cm) were applied daily in the paravertebral ganglion region (from T1 to L2). Current intensity was regulated every 5 min. determining sensitivity of the sensory threshold throughout TENS procedure: on the level of comfortable sensations reported by a study subject, but without muscle contractions. The study results show that low frequency TENS can reduce activity of the sympathetic nervous system and increase the tone of parasympathetic nervous system when used in the paravertebral ganglion region (from T1 to L2) in healthy subjects. On the contrary, high frequency TENS promotes the enhancement of sympathetic modulation. Any risks and adverse effects were not reported. The authors showed that low frequency TENS can be non-invasive, non-pharmacological approach for reduction of sympathetic modulation [38].

Scudds et al. used various TENS modalities (4 Hz and 100 Hz) in 24 asymptomatic patients (1 man; average age 23 years).

The device electrodes were located on the medical and lateral surface of left hands of study participants, each session consisted of three periods: stabilization (60 min.), further stimulation (30 min.) and observations (30 min.). Infrared thermography and skin thermistor were used. It was found out that highly intensive exposure prevented cooling of hand skin, i.e. stabilized microcirculation while high and low frequency exposures did not change finger temperature [39].

TENS device IBRAMED® (Brazil) was used in essential hypertension in 28 patients. Two pairs of adhesive electrodes from silicone rubber (9x5 cm), after treatment of a skin region with alcohol and special gel, were located bilaterally on paravertebral ganglion region (T1-L2). BP and HRV were examined. Low frequency TENS (4 Hz) performed for 30 min. reduced the activity of the sympathetic nervous system. However, BP did not change in such settings. The same use of high frequency TENS (100 Hz) did not change

VNS, but increased diastolic BP [40]. The effect of high frequency TENS (150 Hz/300 msec) with comfortable intensity (from 10 to 60 mA) was examined in 34 patients with cardiac syndrome X (group 1), 15 patients with coronary heart disease (group 2) and 16 patients with heart transplantation. Commercially available stimulator Compact TENS, Neurotechnics Ltd, Aylesbury (England) working from alkaline battery 9V. Prior the study, to decrease skin impedance, the electrode paste was applied on contact surfaces, was used in the study. The electrodes (50x35 mm) were placed on the distance 10 to 30 cm from each other in a common location of the most intensive pain (groups 1 and 2). In the transplantation group (group 3), electrodes were located on the distance 20 cm on the anterior chest wall in the precordial region. Coronary blood flow velocity (CBFV) in the left coronary system during 5-minute stimulation period using the Judkins-type Doppler method and blood adrenalin level were examined. The significant decrease of CBFV ($P < 0,001$) and blood adrenalin level ($p = 0,01$) in groups 1 and 2. The authors concluded that TENS can increase coronary blood flow rate at rest. The obtained data suggested that TENS exposed on microcirculation level which can be related to nerve mechanisms [41].

The review of literature data and the results of in-house studies carried out by Franco et al. [42] have shown that TENS modulates vegetative balance and changes reactions of the cardiovascular system as vascular dilatation, increase of blood flow and decrease of peripheral vascular resistance, heart rate and systemic blood pressure.

Hereby rather variable TENS parameters were used and depended on intensity type, frequency, impulse duration, number and location of the electrodes, and time of the use. It was established that pulse rate depended mainly on hemodynamic reactions occurring usually in the low (< 10 Hz) or high (< 50 Hz) frequencies. The use of intensive low frequency TENS (2 and 4 Hz) led to the local increase of muscular and cutaneous blood flow. On the other hand, the changes were not shown in high frequency exposure (80 and 110 Hz), frequency 80Hz promoted vascular dilatation, decrease of systemic blood pressure and improvement of the sympathetic-vagal balance during exercises. Moreover, high frequency TENS (70 and 150 Hz) in the precordial region resulted in the decrease of serum catecholamines in patients with angina pectoris. The authors used TENS (device Quark, model Nemesys 941, Brazil) in 29 health male volunteers in the randomized blind study.

TENS was performed for 30 min. in low (10 Hz/200 msec) or high (100 Hz/200 msec) frequency as a symmetrical biphasic wave. Autoadhesive electrodes (5x5 cm) were located ipsilaterally: proximally in the cervical-collar zone (paravertebrally between C4 and Th1) and on the dorsal surface of distal third of the forearm. Current intensity was regulated initially and in every next 5 minutes under control of muscular contractions (motor threshold). The abovementioned procedures were repeated in sham group with the equipment off. The equipment

was standardized prior and after data collection. The obtained data showed that TENS modified venous response: low frequencies (10 Hz) increased, and high frequencies (100 Hz) decreased sensitivity of α 1-adrenergic receptors. The authors have concluded that TENS changes venous tone which is confirmed by the change in venoconstriction reactions and α 1-adrenergic receptors. The data presents a new mechanism of TENS action on the cardiovascular system which can affect hemodynamical and inflammatory reactions in healthy or sick people.

Considering that TENS effect on blood pressure is of growing interest, Jacobsson et al. [43] examined the effect of low frequency TENS on BP level in 12 patients with essential hypertension refractory to drug therapy. The commercially available two-channel impulse low frequency electrostimulator Cefar, Lund (Sweden) (1.7 Hz) was used in 30-min. procedures twice a day (in the morning and evening) for 4 weeks regardless of BP level. Two pairs of rubber electrodes (50 mm x 35 mm) were located on the right and left forearms. One electrode was located in the proximal brachioradial muscle, the second – on the dorsal bone membrane between the first and second metacarpal bone. It is considered that such location of electrodes stimulates muscle nerve afferents. After 4 weeks of stimulation, the mean systolic BP was reduced in 24 hours on 6.3 mm Hg ($P < 0.05$), and the mean diastolic BP in 24 hours was reduced on 3.7 mm Hg ($P < 0.05$). One week after TENS treatment (5 weeks), the mean systolic BP in 24 hours and mean diastolic BP in 24 hours remained unaltered on the achieved level. During the study, there were no significant changes in mean heart rate. Therefore long-term BP decrease was shown (for 1 week after TENS completion) in refractory drug therapy of arterial hypertension. The authors conclude that if the results are confirmed in larger studies, TENS can be implemented to clinical practice in treatment of drug-resistant hypertension.

The randomized, cross-over clinical study lasting for 28 ± 4 days in 32 caucasian patients with I - II grade arterial hypertension (8 women: average age 55 years) was carried out with two aims: to assess anti-hypertensive effect of low frequency TENS in comparison with calcium channel blocker felodipine and assess TENS tolerability in patients [44].

Device TENS Primo Pro produced by CefarComplex (Sweden) was used. Two pairs of adhesive electrodes were located on bilateral forearms. The location of the electrodes was similar [42] which corresponded to the location of acupuncture points LI 4 and LI 10, however frequency 2 Hz was used in the study: two sets of 8 impulses a second alternates with biphasic waveform due to cathode polarity with greater activity. The stimulation was made during 30 min. in the morning and evening for 4 weeks. Current magnitude was set by study subjects with the recommendation to increase the magnitude gradually in order to induce the contractions of the main muscles not achieving tender levels.

The subjects were asked to keep the therapy diary, and the stimulator recorded total stimulation time. The patients tolerated the stimulation well, however, being asked whether they would accept TENS as a variant for further treatment, among them, 62% answered affirmatively, while 19% treated further treatment negatively due to a complex and long-term procedure, and 19% – negatively partially due to discomfort. TENS compared to felodipine reduced insignificantly BP level. The authors concluded that such use of TENS did not demonstrate any conclusive evidence of BP decrease either after 4 weeks of daily treatment or after 4 weeks of observation.

Nitz J.C. investigated hemodynamic values in forty healthy volunteers (11 men) [45]. He used the two-channel electrostimulator (Seal Systems™ Stimulator, Seal Systems, Australia) with frequency 85 Hz. Four electrodes from silicone rubbers were located in pairs on the back skin, paravertebrally from two sides 2 cm more laterally than spinous processes Th1 and Th5 (one channel from each side). High frequency stimulation on rate 85 Hz was performed as a biphasic spike wave attenuating exponentially with impulse form 0.8 msec. Recurrent measurements in a separate ANOVA group showed the significant decrease of heart rate ($p = 0.000$), systolic blood pressure ($p = 0.013$) and pressure measurement product ($p = 0.000$) in TENS group, meanwhile the control group at rest showed the significant decrease of only heart rate ($p = 0.04$). The author has concluded that TENS used per the certain method did not induce adverse hemodynamic effects in healthy people.

In another work [46], the same device, TENS parameters and method was used in patients with hardly curable angina pectoris. The results showed TENS is an effective method for decrease of incidence and severity of anginal episodes and improvement of hemodynamics in patients with chronic hardly curable angina pectoris. The authors suggest that the method should be considered as an adjunct to drug therapy for those patients which are not under satisfactory control of optimal treatment.

Cramp et al. [47,48] compared high frequency (110 Hz) and low frequency (4 Hz) TENS stimulation in healthy patients for 15 min. in the media nerve of the right forearm. Block TENS 120Z with self-adhesive electrodes (diameter 2 inches) was used for electrostimulation. While using low frequency TENS, the investigators revealed the significant increase of blood flow identified with laser Doppler fluormetry.

In the cross over, placebo controlled study [49], the effects of device “DENAS-Cardio” (once a day) on values of clinical measurements, self-control and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were examined in patients with uncomplicated resistant arterial hypertension; the possibilities of introduction of

“DENAS-Cardio” to the regime of management of uncomplicated hypertonic in inpatient settings were examined; the device effect on values of 5-minute heart rate variability was investigated in acute test and during 2-week administration, a tolerability of “DENAS-Cardio” introduction to complex AH therapy and its effect on quality of life values were examined. 60 persons took part in the study (30 in each group); the mean age was 53.7 years; there were 28 men, 32 women. Self-control of BP (BPSC) was performed, heart rate variability (HRV) was assessed, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed using the standard method, and dynamics of quality of life (QL) using Russian version of Medical Outcomes Study Short Form (SF-36). Anti-hypertensive therapy remained unchanged during the treatment. The statistical analysis was made using program Statistica 6.0 and parametric and non-parametric statistical methods. The incidence rates were compared using method χ^2 . For assessment of relationship between the values, Spearman correlation and stage-wise regression analysis were used. The data was expressed as $M \pm m$, where M – mean value, m – standard error of the mean. At $p < 0.05$, the differences were considered significant.

The coaxial electrode of device “DENAS-Cardio” was applied on the ventral surface of the distal third of the left arm (in the location of acupuncture point PC 5). The program provided 6-10 minute exposure to electric current with frequency 9.2 ± 2.5 Hz in “77 10” regime (alternating 77 ± 20 Hz and 10 ± 3 Hz, each set of impulses lasting for 0.25 ± 0.15 sec). The sham device was identical to active device “DENAS-Cardio” by external parameters and patients’ tactile sensations. The use of device “DENAS-Cardio” once a day in patients with uncomplicated AH not controlled with three-component drug therapy allows to achieve target BP in 73.3% of patients. Device “DENAS-Cardio” was well-tolerated. The device introduction to the treatment regime was well-tolerated by patients. Excessive BP decrease, symptomatic hypotonia were not reported during the use of the active device. One 59-year patient with baseline BP 139/98 mm Hg while using first the sham device, had BP decrease up to 95/64 mm Hg. It was decided not to enroll the patient to the study. The authors have concluded that anti-hypertensive effect of “DENAS-Cardio” is accompanied with the decrease of SBP variability in daily hours according to ABMP data and improvement of psycho-somatic parameters of quality of life. Anti-hypertensive therapy using “DENAS-Cardio” allows to decrease the contribution of the sympathetic nervous system to maintain high c BP. The use of active device “DENAS-Cardio” allows to manage uncontrolled hypertensive crises effectively and safely in 20% by the 1st hour, in 40% by the 2nd hour, to accelerate the terms for achievement of target BP values during hospitalization with more rapid elimination of clinical manifestations. The practical recommendations: it is appropriate to supplement drug therapy of AH with exposure to device “DENAS-Cardio” once a day in patients with uncomplicated AH not controlled with combined

anti-hypertensive therapy, with BP level АД >150/90 mm Hg. The course of the device treatment is 2 weeks; the management of uncomplicated hypertonic crisis in inpatient settings can begin from a single exposure to “DENAS-Cardio” to reduce the need of short-acting anti-hypertensive drug and more rapid achievement of target BP when switched to routine therapy.

Cipriano et al., having established in the previous work, that TENS in the stellate (sympathetic) ganglion increased blood flow in the lower extremities and attenuated cardiac sympathetic activity (assessed by heart rhythm variability) in volunteers with normal baseline sympathetic tone, tested the hypothesis that TENS in the stellate ganglion will reduce sympathetic hyperstimulation and improves femoral blood flow (FBF) after coronary artery bypass graft surgery (CABG) [50].

In the preliminary literature review, the authors state that significant attempts are made for development of the methods for restoration of the vegetative balance and functional load in patients of the group. TENS becomes a potentially useful strategy for decrease of angina pectoris intensity and improvement of local blood flow as it is mediated by myocardial release of β -endorphin also on the higher systemic level. I.e. TENS can be effective for attenuation of vasoconstriction induced by hyper-sympathetic activity in CHD patients after CABG surgery. Moreover, the authors concluded that these TENS effects will lead to the increase of analgesia and promote to restoration of post-operative functional ability of patients.

Thirty eight patients were randomized into the study for TENS (Graphpad StatMate, La Jolla, CA). TENS group consisted of 20 persons, the mean age was 62 years, 11 men. Sham TENS group – 18 persons, the mean age was 66 years, 9 men. 24–48 hours prior the surgery, all patients, to determine reaction of the sympathetic nervous system and functional ability, underwent “cold pressor” test and 6-minute walking test. TENS after the surgery began immediately after patient discharge from the intensive therapy unit (usually within 24–48 hours), provided that they were hemodynamically stable without access to the central venous canal. At the moment, post-operative clinical results were reported (pain, opiate dosage and β -endorphin levels). After 5 days of TENS stimulation or TENS simulation, physiological and clinical results were reviewed. In the same period, femoral blood flow (FBF) was measured using ultrasound Doppler (Logiq 7, GE Medical Systems, Milwaukee, WI), and femoral vascular conductance (FVC) was calculated as FBF/mean blood pressure (MBP, mm Hg) which was measured in the non-dominating shoulder using the calibrated oscillometric automatic device (Carescape V100, GE Healthcare). All measurements were made by blinded experts to exclude any interference. During the period, patients were followed by own physicians and took conventional medical care. The results were statistically processed sufficiently.

The electrostimulation course lasted for five days: patients received 30-minute TENS sessions or sham TENS daily, 4 times a day. Conventional или sham TENS was made using device Endomed 684 Device, Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, the Netherlands, GB 3004. Adhesive electrodes (MultiStick, Axelgaard Manufacturing, Fallbrook, CA) were located on the distance about 3cm to the right and left from the spinal midline on C7 and Th4 levels (projection area of the cervical-thoracic or stellate ganglion). TENS consisted of continuous flows, symmetrical and rectangular biphasic impulses calibrated at the rate 4 Hz and impulse duration 200 msec (1602 Gould Electronics, Instruments Systems). The stimulation rate was 80 Hz, and impulse duration was 150 msec. The intensity of stimulation (mA) was established on the maximum level in which the subjects did not report pain, and spontaneous muscle contraction was not observed. The frequency was selected in order to induce severe paresthesia sensations, but without pain or muscle contractions. To simulate simulation, time between impulses was changed from 330 msec to 33 sec to avoid any analgesic effect.

The investigators found that TENS was well-tolerated by all patients without adverse effects. Sham did not affect MBP, FBF and FVC significantly ($P > 0.05$). Conversely, MBP was decreased in TENS group (125 ± 12 versus 112 ± 10 mm Hg; $P < 0.05$). The finding due to constant FBF increase (95 ± 5 versus 145 ± 14 ml/min; $P < 0.01$) led to significant FVC improvements (0.85 ± 0.05 ml \cdot min $^{-1}$ mm Hg $^{-1} \times 100$ in comparison with 1.21 ± 0.11 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot mm Hg $^{-1} \times 100$; $P < 0.01$). It should be noted that 6-minute walking distance was significantly increased during TENS, but not during the simulation (postoperative – preoperative variations = 35 ± 12 versus 6 ± 10 m; $P < 0.05$). TENS rather than sham procedure reduced postoperative pain significantly (preoperative and postoperative (Borg scale unit): 7 ± 2 versus 1 ± 0.5 and 7 ± 2 versus 8 ± 3 , correspondingly] and intake of opioids (20 ± 9 versus 5 ± 3 and 25 ± 10 versus 28 ± 8 mg/day; $P < 0.01$). It was related to higher levels of circulating β -endorphin with TENS than to the simulation (478 ± 20 versus 589 ± 59 and 456 ± 26 versus 478 ± 27 pg/ml, correspondingly; $P < 0.01$). Therefore the randomized controlled study first showed that 5-day program of TENS administration after CABG, with bilateral location of electrodes on C7 and Th4 level, abated physiological effects of sympathetic stimulation on systemic blood pressure (hypertension) and perfusion of the lower extremities (vasoconstriction). Moreover, TENS led to the lower intensity of postoperative pains, significant decrease of opioid intake and greater ability to walk than sham stimulation. The results show that TENS is a safe and effective auxiliary therapy to attenuate hazardous consequences of hyper-sympatricotonia as TENS can promote recovery of postoperative functional ability after ABG surgery.

Moreover, the authors have stated that previously published works showed the improvement of segmentary blood flow as a result of the regional non-invasive TENS. Such procedure reduced sympathetic activity and improved blood flow up to 50% in patients with peripheral vascular diseases. But it is quite remarkable that physical sequelae of TENS on C7 and Th4 level (projection area of the cervical-thoracic or stellate ganglion of the sympathetic nervous system) were observed remotely from the anatomic regions of the stimulation, i.e. in arterial canals of the lower extremities. It leads to the logical assumption that effects of stimulation of stellate ganglions are not limited by a local-regional sympathetic blockade.

In the context, the investigators assume that the generalized effect is caused by the modulating exposure of high frequency TENS (80 Hz) on opioid body systems. The literature data provided by the authors shows that it can occur due to activation of μ - and δ -opioid receptors in the spinal cord, in particular, in the rostral ventromedial medulla. The receptors are related to the release of vasoactive substances such as endorphins which have a double effect: reduce pain and concurrent mediated vasoconstriction. It should be noted the higher β -endorphin levels were found in blood of the group after TENS than after the sham procedure. It should be stated that modern knowledge on the role of stimulation of peripheral nerves in the modulation of activity of the central sympathetic and cardiovascular reflexes are largely based on the acupuncture experiments which results should be necessarily applicable to TENS. Therefore additional are necessary to review a precise mechanism (mechanisms) underlying remote stimulation effects of stellate ganglions found in the present study. Moreover, the present study have several important limitations which can stimulate the interest to future studies.

It is reported in the conclusion that it the first published evidence that postoperative TENS over stellate (sympathetic) ganglion can neutralize partially negative effects of sympathetic hyperstimulation on MAR and FBF in CHD patients after CABG. TENS was also related to significant analgesic effects and greater functional load after the surgery. However, the results require additional randomized studies to examine therapeutic TENS role in other clinical scenarios in which the enhancement of additional blood flow can be additionally useful, for example, early phase (phase I) of cardiovascular rehabilitation and aggravation of the concomitant peripheral arterial disease.

In the randomized study of 24 healthy young men (12 aged 27.25 ± 5.53 years and 12 aged 54.83 ± 5.10 years), the effect of TENS or sham procedure was examined in the ganglion for 45 minutes to investigate the arterial stiffness) [51]. Prior and after TENS exposure, augmentation index (AI-x) and hemodynamic values [late systolic blood pressure (SBP), central blood pressure

(CBP), difference between P1 and P2 (ΔP) and tension time index (TTI)] were examined. TENS resulted in reduction of SBP in younger adults (TENS pre: 111 ± 2 ; post: 105 ± 2.2 mm Hg; Placebo pre: 113 ± 1.8 ; post: 114 ± 2.5 mm Hg; GEE, $P < 0.01$), whereas no difference was found in the middle-aged group. TENS also resulted in reduction of AI-x younger adults group (TENS pre: 56 ± 2.8 ; post: $53 \pm 2\%$; Placebo pre: 55 ± 3 ; post: $58 \pm 2.5\%$; GEE, $P < 0.01$). P and TTI were significantly decreased after TENS in both groups, but significantly greater reductions in TTI and the SBP/CBP ratio were found in the group of younger adults.

The authors concluded that the use of such TENS intervention protocol attenuated arterial stiffness in younger people, as well hemodynamic values in the group of middle-aged people. The method can be an effective therapy for BP control.

Considering the variety of the published data, the group of the investigators justified and offered the protocol of the comprehensive study on TENS used in resistant arterial hypertension (RAH) [52]. They affirm that RAH has become rather wide-spread and expensive for the previous decades. Adequate BP control requires administration of several drugs, and treatment in many cases is unsuccessful. It is related to the damage of the target organ or even to vegetative balance. The available surgical treatment methods are expensive and invasive. However, balance regulation of the autonomous nervous system can be achieved with non-invasive exposure of the electric current. Nevertheless, until now, there is no sufficient evidence of TENS effect on hemostasis (metabolic system). The authors published the control list of the study protocol data and corresponding documents in accordance SPIRIT (Standard protocol elements: Recommendations for interventional tests) and declared that the final report and its coverage of non-drug interventions will follow the main principles CONSORT 2010. In the randomized blind 30-day study with the parallel therapy, controlled by the sham therapy, RAH subjects aged 40 to 70 years were enrolled. The investigators planned to use TENS from device Endomed 684, Enraf Noniuns, Rotterdam, Netherlands in the cervical – thoracic ganglion located on C7 – Th4 level. The location of two electrode pairs (two exposure canals) will be parallel to the bilateral one on the level of vertebral spinal processes C7 and Th4. Electostimulation is made with rate 80 Hz, impulse duration 150 msec, for 40 minutes thrice a day totally for 4 weeks. The intensity in miliamperes will be increased from zero until the perceived sensation does not achieve the maximal sensory threshold without pain, discomfort or spontaneous muscle contractions depending on sensitivity of each individual patient. Self-adhesive electrodes 5×5 cm will be applied to the skin, after marking of the correct area with a dermatographic pencil and skin cleaning.

Considering the described full safety of TENS for healthy people, restoration of a vegetative balance in some pathological conditions and the problem in relation to management of chronic arterial hypertension, we made the data search on TENS effect on patients with arterial hypertension.

However, we managed to find only one source in the available literature [31], showing that TENS was used by the acupuncture-like method for prophylaxis of acute arterial hypotonia after spinal anesthesia due to cesarean section surgery. 36 recurrently parturient women with singleton and full-term pregnancy (38-39 weeks) took part in the randomized study. TENS stimulator NeuroTrax™ TENS & AcuStim; Verity Medical Ltd, Hampshire, UK was used. TENS was made prior the surgery, in the main group of parturient women, small cutaneous electrode areas (1.5 cm) were located bilaterally in the locations of points PC-6 and PC-5 (on the ventral (palm) size of both hands, between the tendon of the long palmar muscle and radial muscles of the wrist flexors).

Electrical stimulation was performed on rate 50 Hz, its intensity was regulated so that to perform the most intensive sensation tolerated without electric muscle contraction or uncomfortable sensations. The second group of patients received TENS with analogous parameters in non-acupuncture points on the skin of the dorsal proximal forearm, bilaterally. The control group did not receive TENS. The present study showed that TENS led in any case to the decrease of severity of arterial hypotonia after spinal anesthesia and cesarean section surgery, however TENS in the traditional points reduced even more the severity and incidence of hypotonia in parturient women.

Therefore TENS is used large-scale in healthcare for treatment of tender conditions as it is cheap, safe and can be used without a prescription by patients individually [e.c. 13,14, 50]. TENS success depends on the corresponding use, and therefore patients and therapists should understand the principles of the use and know recommendations on TENS stated in the instruction for the use.

General contraindications for TENS are known, and most of them are relative: undiagnosed pain (if TENS is not recommended by the physician); presence of a cardiac pacemaker (if TENS is not recommended by a cardiologist); cardiac diseases (if TENS is not recommended by a cardiologist); epilepsy (if TENS is not recommended by a physician); pregnancy: first trimester (if TENS is not recommended by a physician). TENS should be used (absolute contraindications) over the carotid sinus; on a damaged skin, on the area with impaired skin sensitivity; on the oral mucosa [e.c. 13,14].

Risks of TENS are also described. So patients can have skin irritation, for example, hematoma under and/or around electrodes. Usually, it occurs due to dermatitis in the site of the contact with electrodes being the result of the polarization of electrode components, electrode gel or adhesive tape [13,16]. The development of hypoallergenic electrodes reduced evidently incidence of contact dermatitis. Prior

and after TENS, patients should be recommended treatin the skin and electrodes (if it is stated by the manufacturer) and apply the electrodes daily on healthy and clean skin.

Therefore transcutaneous electrostimulation is widely used not only for the treatment of acute or chronic pain but serves as a therapeutic instrument for regulation of reactions from the cardiovascular systm. TENS causes vascular dilatation, increase of blood flow and decrease of peripheral vascular resistance, heart rate and systemic blood pressure which is related to modulation of vegetative balance. The results of the current review highlight the necessity to continue studies on TENS. The efficacy of TENS and its intensity differ depending on the location of the stimulation (skin area) which can be related to the segmentary and suprasegmentary or central variant of a response from the autonomous nervous system. Moreover, there is no uniform opinion in the literature on TENS parameters and duration which can promote with higher efficacy to the decrease/increase of activity of the sympathetic/parasympathetic nervous system and accompanying clinical symptoms.

Considering the information presented above, we have concluded that medical device “DENAS-Cardio” is more similar by all parameters stated in the instruction for the use of the autonomous physiotherapeutic device: Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP” (model “ABP-051”, “ABP-052”). They are similar in the following: 1) Portability, small size and self-containment; 2) Parameters of the electric impulse depending on the area under the electrode impedance (biofeedback); 3) The combination of low frequency and high frequency TENS; 4) Non-irritating – comfortable intensity of stimulation set automatically; 5) Technical solution of bipolar electrodes – coaxillary located (having one axis, originates from English. Coaxial, Lat. cum-“with, togethper”+ axis “deck, axis”, from Pre-Indo-Eurf. *aks - axis)[53]; 6) Exposure area – distal regions of dermatometers which correspond to spinal cord segments C5-Th1 are located on the left forearm; 7) The intended use – correction of systemic blood pressure disorder and accompanying symptoms. Other closely related analogous are not found in the available literature.

8 Comparative analogue analysis

Study medical device: Electrostimulator “ABP” (models “ABP-051”, “ABP-052”) has similar technical characteristics as Electrostimulator “DENAS-Cardio” manufactured by “TRONITEK” LLC, Russia, certificate of conformity CE №D1235500016 dated 2017-06-01 for compliace with MDD Directive 93/42/EEC as amended.

Table 2 – Comparative technical characteristics of devices “ABP” and “DENAS-Cardio”

Comparative Characteristics	Electrostimulator “ABP” (models: “ABP-051”, “ABP-052”)	Electrostimulator “DENAS-Cardio”
Dimensions (without the cuff), not more than, mm	(70x71.5 x 31.5) ± 0.5)	120 x 110 x 110
Weight of the devices with the cuff and built-in electrodes (without power supply cells), not more than, kg	0.072 ± 0.005	0.3
Maximum power consumption by the device, not more than mA	200	200
Power supply	3 ± 0.6 V	3 ± 0.6 V
Class of the risk depending on the potential risk during the use	IIa	II a
Per protection from electric current damage	Type BF	Type BF
Per biological compatibility	Based on the test results, “ABP” (models “ABP-051”, ”ABP-052”) The device meets the requirements to medical devices intended for a short-term contact with intact skin based on toxicological and sanitary-chemical values The tests were carried out in accordance with the following documents: ISO 10993 standards	Based on the test results , DENAS Cardio device meets the requirements to medical devices intended for a short-term contact with intact skin based toxicological and sanitary-chemical values. The tests were carried out in accordance with the following documents: ISO 10993 standards
	The following materials are used for production of the device: • Plastic HI 121 (device body); • Steel 12X18H10T	The following materials are used for production of the device: • ABS plastic (device

	<p>(electrodes - contacts);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elastic band (nylon) ПА66 (cuff). <p>The toxicological studies were carried out at the National Center for Toxicological and biological safety of medical devices (certificate of accreditation for technical competence and independence № ROSS RU.0001.21IM55), Moscow.</p>	<p>body);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steel 12X18H10T (electrodes - contacts); • Cotton-synthetic fabric (cuff). <p>The toxicological studies were carried out at the National Center for Toxicological and biological safety of medical devices (certificate of accreditation for technical competence and independence № ROSS RU.0001.21IM55), Moscow.</p>
Compliance of the product to the EMC provisions	EN 60601-1-1-2:2015	EN 60601-1-1-2:2015
Compliance of the product to the LVD provisions	EN 60601-1:2006/A1:2013 EN 60601-2-10:2015 EN 60601-1-6:2010	EN 60601-1:2006/A1:2013 EN 60601-2-10:2015 EN 60601-1-6:2010
Supply source	Battery type R03/AAA, 2 pcs.	Battery type LR6/AA, 2 pcs.
Electrode type	Bipolar coaxial electrode	Bipolar coaxial electrode
Intended use	The device is intended for therapeutic non-invasive course exposure for blood pressure correction and normalization of general health condition	The device is intended for therapeutic non-invasive course exposure for blood pressure correction and normalization of general health condition

Brief description of MD	Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP” is intended for exposure to electric current of various frequencies on the skin in the distal forearm: exposure to the area on the anterior (ventral) surface of the forearm, is used for decrease of blood pressure as an adjunct to the main drug therapy exposure to the area on the posterior (dorsal) surface of the forearm, is used for increase of blood pressure as an adjunct to the main drug treatment	Electrotherapeutic device “DENAS-Cardio” is intended for exposure to the back surface of the forearm. The exposure is used for decrease of blood pressure as an adjunct to the main drug therapy.
Working frequencies	3.3, 9.2, 9.4, 77, 140 Hz	3.3, 8.1, 9.2, 10, 20, 77 Hz
Producer	“Inferum” LLC, Ekaterinburg	“TRONITEK” LLC, Ekaterinburg

Based on the analysis, similar characteristics and used materials are established. There are differences in dimensions and weight which does not affect generally functional and operational characteristics. Efficacy and safety of the study medical device is confirmed.

9. Assumed mechanism of therapeutic effect of “ABP” device

9.1. Formula of the mechanism for correction of systemic BP

Systemic BP is corrected as a result of reconstruction of the body sanological functional system [54, 55,56] per the type of artificial stabile functional connection (ASFC) [57] via original exposure of signals by device “ABP” to nervous-vascular receptors in the distal segments in left forearm dermatometers which are connected segmentarily and suprasedgmentarily with cardiovascular and vasomotor centers.

9.2. Pathogenesis of the systemic BP disorder and its general treatment approach

Modern biomedical science reviews somaform dysfunction of the vegetative nervous system (SDVNS: ICD-10: F45.3), AH (ICD-10: I10-I15) and CAH (ICD-10: I95.0) as stress-induced psycho-vegetative cardiovascular (CV) disorders [58, 59, 60, 61, 62].

More than 100 years ago, W.B. Cannon was the first to describe somatic changes in negative emotions and introduced later the term “stress” to physiological and psychological practice (Eng. *stress* – “pressure, distress, strain”) [63]. Later H. Selye described the general adaptation syndrome [64] and specified two stress forms: positive and negative.

In a positive stress - eustress (ancient Greek εὖ – “good, genuine” and stress) –physiological functional system (PHFS, Fig. 4) formed by the body under external exposure provides restoration of normal human homeostasis; the stress ends with a positive adaptive result (UAR); and PHFS as no longer needed, is dissociated preserving the “functional system with the advanced UAR prediction” in the memory [54, 65, 66].



Fig. 2. Flow chart of the physiological functional system providing a metabolically optimal rate for systemic blood pressure (Sudakov K.V., 2006; modification). Digital symbols used show the number of attempts to achieve UAR (support).

In a negative stress – distress (Eng. *distress* – “grief, unhappiness, fatigue, exhaustion, need”), the body is unable to achieve UAR and stabilize homeostasis. In such cases, a focus of continuous nervous excitement arises in CNS – unsatisfied, pathological dominant (PD) which causes dysregulative pathology of the vasomotor center (VMC) and clinical picture of SDVNS [62].

If PD is not eliminated timely, it leads, sooner or later, to formation and consolidation of the pathological functional system (PFS) – a never-ending, vicious circle, a rigid cyclical program – chronic dysregulative disorder [6]. Each type of the systemic BP disorder and the clinical syndrome has its own PFS. The stressor impairing the general homeostasis ceased exciting nerve receptors, and PFS activity continues, and energy resources (biophysical) and material (biochemical) body resources are wasted strenuously in vain (fig. 3).

PFS is a permanent generator of irritations maintaining persistent imbalance in VNS and the hypothalamus-pituitary gland-adrenal gland system. This, in its own turn, leads to the impaired tone and geometry of resistant peripheral vessels (first, functional; afterwards, morphological re-modulation of arterioles, terminal arterioles, capillaries and venules); increase or decrease of peripheral blood flow resistance with the impaired microcirculation, lower perfusion rates and metabolic disorders in target organ tissues; centralized or decentralized blood circulation; and arterial hypertension or hypotension in the systemic circulation. AH or CAH form so up to drug-resistant and complicated disease forms [60,61, 68-71].

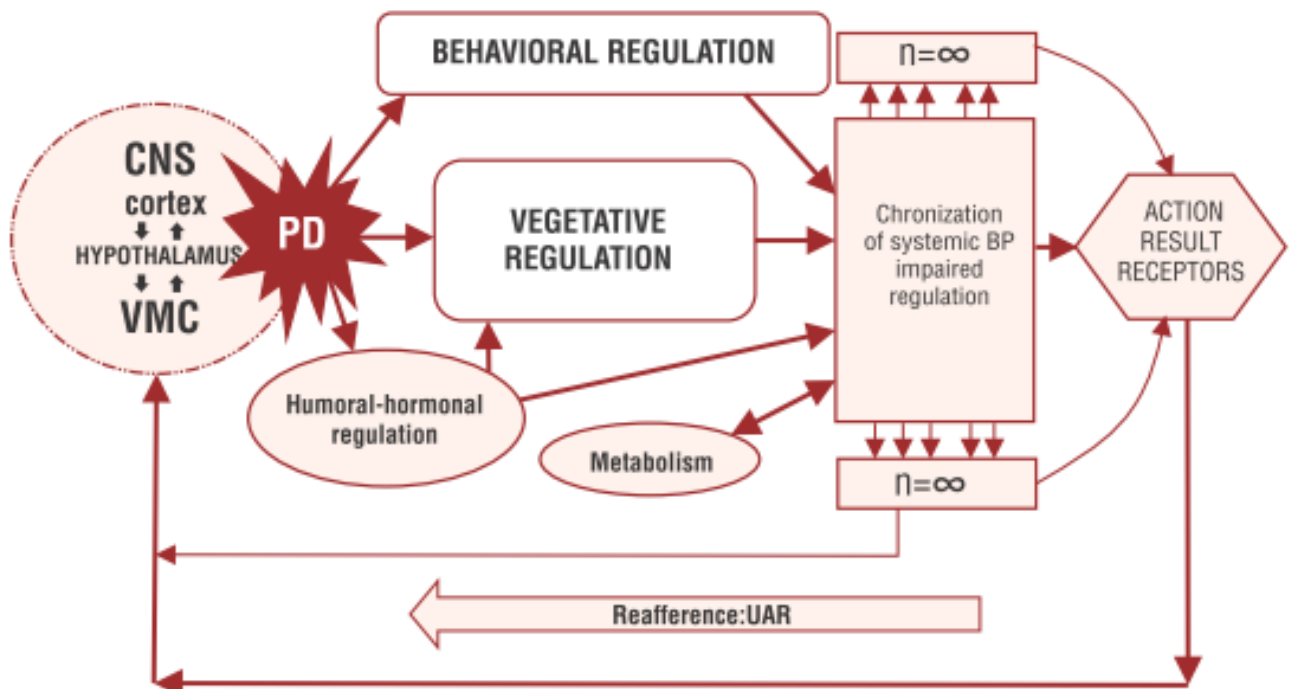


Fig. 3. General flow chart of the pathological functional system that excites systemic AP continuously: a vicious circle. The number of attempts to achieve UAR in the situation has no limit ($n=\infty$).

In such settings, the use of ABP-051 is pathogenetically warranted and associated with the universal biological categories and principles. Systemic BP is corrected with the introduction of ABP-051 device into external behavioral chain of the body self-regulation (Fig. 4). This provides PFS elimination, activation of the sanological system and restoration of the general integrative cerebral control [54,56,66,67,72] forming ASFC as result of which the brain restores its original capabilities to control homeostatic balance of systemic BP [57].

Such cerebral phenomenon was first discovered by V.N. Smirnov and Y.S. Borodkin [73] while using tagged-in electrodes to restore normal CNS balance (excitement-inhibition). The ASFC phenomenon shows mainly the rehabilitation of the previously existing but later impaired cerebral connections which provides opportunity for more comprehensive use of cerebral reserves and their control.

It is explained by the fundamental physiological principles: dual functional signaling and antagonistic regulation (any such event involves both activating and inhibiting structures), intermittent activity of the functioning structures and latent adaptation reserve (any activity is maintained by intermittent functioning of individual groups within the homogeneous structure) and the principle of long-term matrix memory (by which the first principles are maintained). The further studies showed that stimulation frequency and certain treatment exposure time are important to obtain the consistent reaction as the short-term exposure may end with the rapid ASFC attenuation [54-56, 66,67].

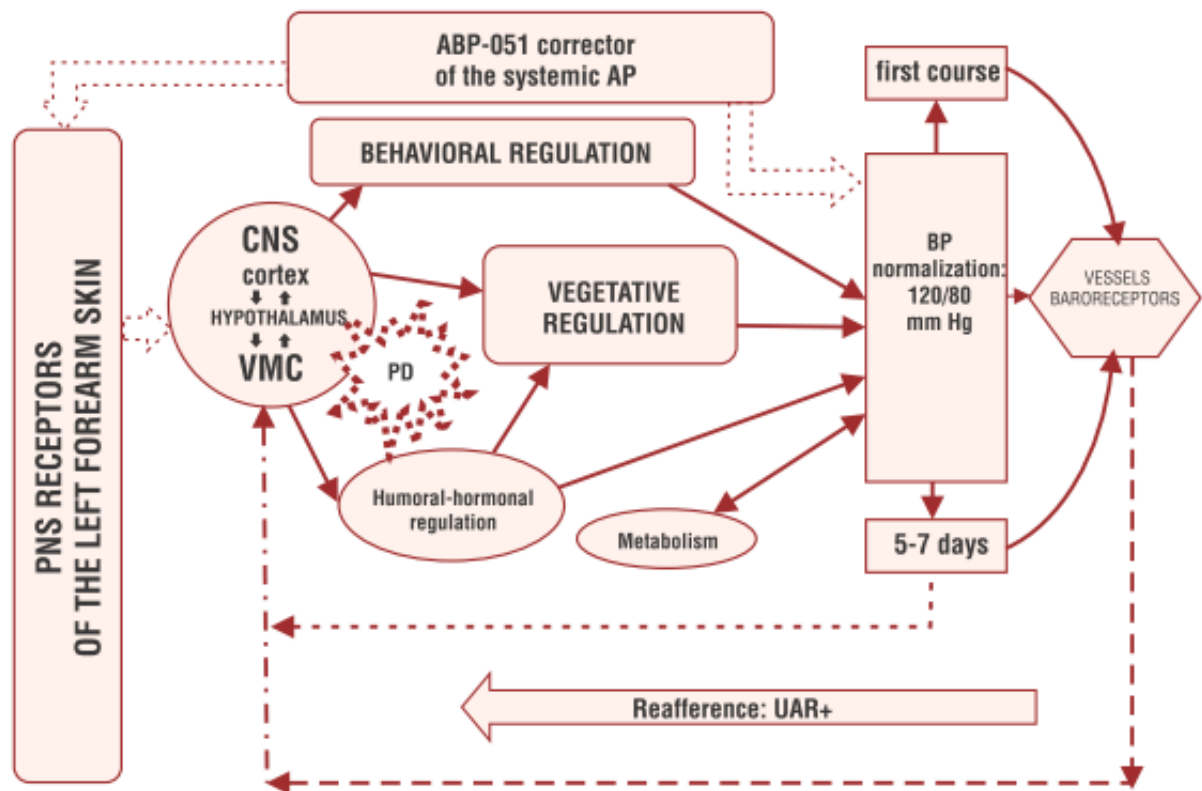


Fig.4 Flow chart of the artificial sanogenetical system for correction of systemic BP using device “ABP-051”

9.3. Selection of exposure area

Skin – one of the main members of processes homeostasis adaptation and self-regulation. All sensory skin receptors and free nerve terminals wiring microcirculation vessels as a network, react on electromagnetic irritations of various modality, modulate and transform various energy types of exposing factors. The skin has also a trans-receptor effect which the basis of universal response as formation of local, segmentary-reflective and suprasedimentary (central) body reaction on the physiotherapeutic procedure.

For effective formation of ASFC and obtaining expected body reactions in response to ABP-051 exposure in patients with systemic BP disorder, two exposure areas were selected (Fig.5). The areas were selected in accordance with the universal biogenetical metamerism principle, peculiarity of segmentary distribution of somato-visceral innervations and somato-vegetative integrations, and also availability of emergency care procedures with regards to exposure individualization and standardization.

The evolution-mediated particularities of the metameric structure of human upper extremities are known [74-77]. They are presented as the common

vegetative-segmentary innervation available for internal organs and for certain metameres: one

and the same spinal segments contribute to innervation (although dissimilar in its nature) of dermatometers of the arm and cardiovascular organs [21,78,79]. For instance, forearm skin is somatically innervated from segments C5-C8, Th1; sympathetical arm innervation from Th4-Th7; vegetative heart innervation from – C3-C5, C8, Th1-Th3; aorta – Th1-Th3 [21,74, 76, 77, 78, 80].

The cardiovascular center and vasomotor center are represented by network-connected, dynamic community of CNS structures, and they include sympathetic nervous system centers and pre-ganglion spinal neurons C6, Th1-Th3; parasympathetic nervous system centers represented by pre-ganglion neurons of the vagus nerve, by the higher VNS centers and individual nuclei of the hypothalamus, limbic system and cerebral cortex. The spinal intimal dynamic contacts make the concept of impulse switch from the somatic segment to the vegetative segment and vice versa and also on suprasegmentary-integrative levels. The cervix-thorax ganglion plays an important role in differentiation of exposure areas and communicative topology (C6-C8; n. vagus; n. vertebralis; n. cardiacus cervicalis inferior) [21,49, 78, 80-83].

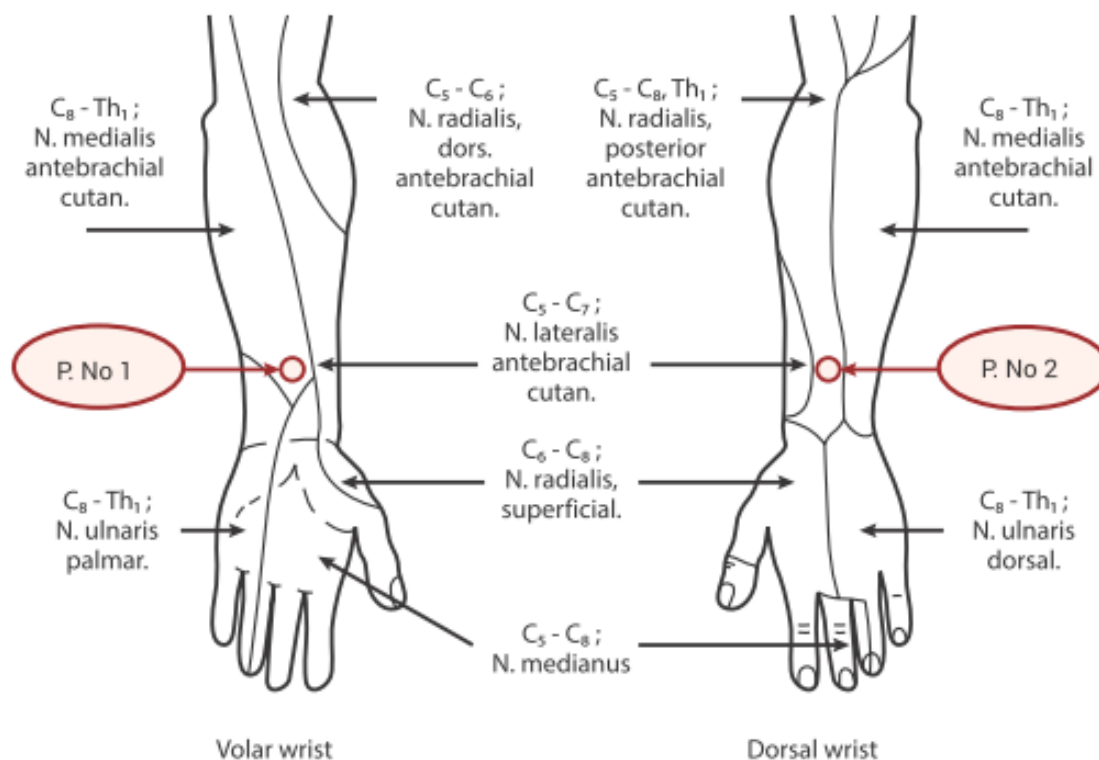


Fig. 5 Left forearm and hand. Segmentary innervation and skin sensitivity distribution in relation to peripheral nerves [74]. Positions of ABP-051 electrodes required for the treatment procedures using: Program № 1 (Pr. №1) and Program №2 (Pr. № 2).

Ipsilaterality of the device exposure was determined by location of the Zakharyin-Ged zone on the left arm which corresponds to the functional heart condition [78,79,83,84] and results of the experiential investigation showing that the impaired skin impedance persisted longer during treatment cardiovascular disorders in the healing dynamics, in the distal left forearm than in the same region of the right arm [21]. Moreover, distal parts of dermatomers on the forearm for TENS using programs №1 and №2 were selected by the principle of the increase of density gradient of innervation of receptive fields on the body skin. The forearm surface for TENS was determined depending on sensory modality of receptive fields of the central somatosensory neurone (zone SI of cerebral somatosensory cortex): ventral surface (program №1) – excitizing, dorsal – inhibitory receptor field (program №2) [82,84, 85].

9.4. Electrode selection

When two electrodes are dispersed in the body skin area [33-48] (fig. 6), electric current goes in the generated electric network depending on electrode distantness from each other (Fig.7). Electric field occurs between electrodes, and the movement of electrones, ions, protein molecules and water related to the potential given to the electrodes begins: electric current goes through the skin, internal tissues and again – is contained through the skin to the second electrode. The depth of the current flow is unknown as electric current goes by electric resistance pathway, and these are deep intecellular environments [21, 86]. Moreover, such current movement can generate electromagnetic field (J. C. Maxwell, 1864) with unknown parameters [23].

Meanwhile, using dispersed electrodes as a result of polarisation effect, there is always a risk of developing pathological changes in the skin closely attached to the electrodes [21,86]. Current as a result of sweat electrolysis and tissue fluids, can induce tissue damages – chemical burns, while a positive electrode develops hydrochloric acid (HCl), and the negative – alkaline sodium hydroxide (NaOH). A mild burn looks like a skin erythema under the electrode [13,16]. More severe burns can lead to formation of scar tissue.

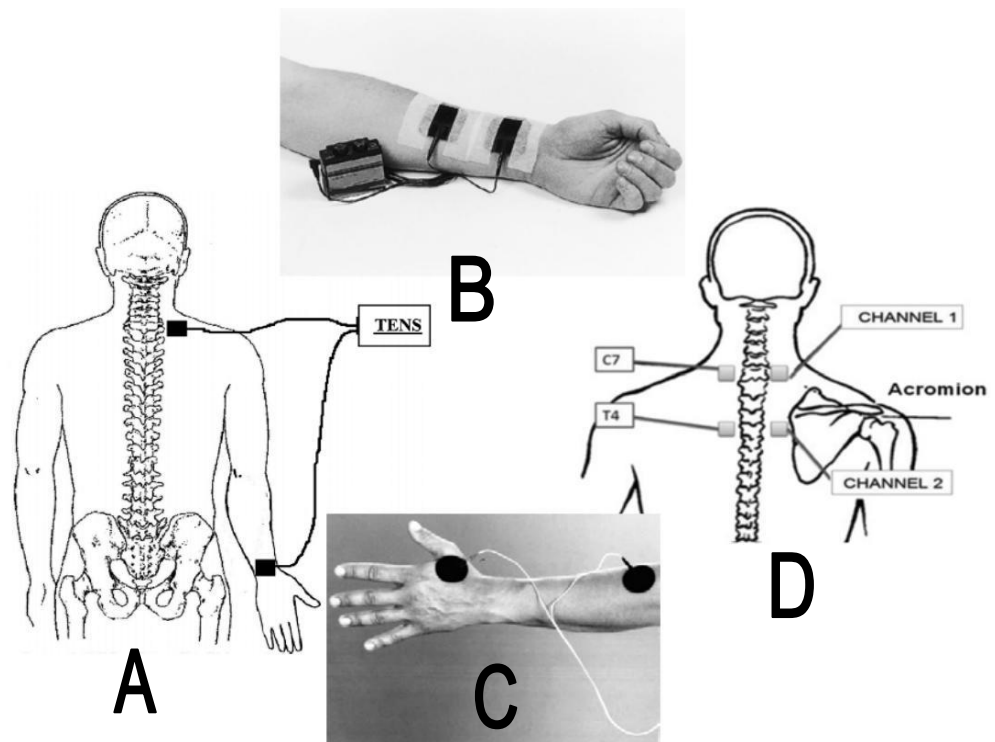


Fig 6. Location of dispersed electrodes when TENS is used for BP correction by different authors: A [42], B [13], C [43], D [50,51].

Coaxial electrodes [53] have been long used for TENS [22, 25, 26, 49, 87]. Unlike dispersed electrodes, the use of the coaxial electrode promotes the provision of electric safety, prevents uncontrolled diffusion of the electric current in essential organs and change of the endogenous electromagnetic field, makes polarization field negligible, increases specificity of the reflexory response to the stimulus and increases TENS efficacy simultaneously [23,86]. In device “ABP”, the bipolar coaxial electrode from hypoallergenic steel with the diameter of the internal round electrode – 30 mm is used (fig. 7A).

The total area of electrodes is 5.2 cm² and provides a mean square value of the current density which significantly lower than 2 mA/cm² [88]. The electrode sizes allow to locate it on narrow wrists, being attached fully and densely to the skin surface (fig. 7B), and give a patient to feel TENS as a comfortable monovalent exposure, the electrode sizes are beyond the two-point threshold of the forearm skin which is 3 mm[85]. The gap between the electrodes equal to 4 mm provides a reliable electric isolation and comfortable sanitation. The electrodes do not have sharp edges and therefore injury-safe.



Fig. 7. Device “ABP”: A – bipolar coaxial electrode, B – location of the device on the left device on the left forearm of a patient with a narrow wrist when BP is corrected in CAH.

9.5. Selection of stimulation parameters

Bipolar assymetrical impulses consisting of two phases are used for TENS, the first of them is rectangular, with manageable duration and serves for regulation of stimulus energy, and the second – as fading sinusoidal fluctuations which rate depends on space under the electrode (skin impedance) (biofeedback) [1,24,25,26]. Considering various mechanism of exposure on homeostatis, for stimulation of various afferents and combined segmentary and suprasedimentary results of the exposure, the main gradation of rates in device “ABP” was performed by the principle of low frequency TENS (< 10 Hz) and high frequency TENS (> 50 Hz) [13,14,17-20,24,36-52]. Meanwhile, TENS polymodality allows to avoid effect of adaptation of sensory receptors and free skin nerve terminals to electric exposure [89].

Moreover, depending on the type of BP disorders, for formation of stimulating impulse sets, specific rates were set which are aimed for correction of pathological condition of organs and systems involved in the pathogenesis. Specific rates of stimulating exposure impulses are long known [89,90,91]. For example, essential hypertension and atherosclerotic vascular disorder – 3.3 Hz, hypertension and hepatic disorder – 9.2 Hz, endocrine disorders – 9.45 Hz and 9.5 Hz, cerebral vascular disorders – 9.5 Hz, etc. The stimulation with rate 77 Hz with frequency modulation, as well – 200 Hz decreases strain index when heart rhythm variability is examined,

and, correspondingly, leads to BP decrease [26, 92]. The number of impulse sets corresponds to the number of selected frequencies.

In arterial hypotonia, stimulation regimes should be tonifying [26]. Such regimes include regimes with amplitude modulation of high frequencies – 77 Hz and 140 Hz, lower – frequency 4÷5 Hz which increases centralization of vegetative tone regulation and causes growth of exertion index HRV hereby inducing both the increase of systolic and diastolic BP [24,91, 92, 93].

The duration of impulses in the set was determined depending on intensity of the disorder, with regards to the fact that lower intensity requires lower exposure power, and consequently lower duration as duration of the impulse is equivalent to exposure power. Hereby the power used should not exceed a comfortable level of sensations as a high level of sensations as a high power level can induce stress which itself can cause BP increase [25, 92].

The set duration was established in accordance with the abovementioned approaches. The maximal and minimal set duration was established by dynamics of exertion index values of regulatory systems using the method of assessment of heart rhythm variability [84, 92, 93]. The approach of determination of the set duration is related to the fact that a positive clinical effect should be obtained with minimum duration, and growth of the exertion index should not be observed in the maximum one.

The use of the alternation regime of impulse polarity in device “ABP” allows to exclude electrolysis effect on the skin surface and does not require the use of hydrophylic (adhesive) interlayers [13,16, 89].

Effective current rate in device “ABP” in all regimes is programmed and determined by the ratio of impulse duration to its repetition period. The ratio for the complex signal form of device “ABP” is about 1000 which provides impulse current rate on the threshold of patient’s comfortable sensations but sufficient for efficient and safe BP correction. So during the procedure, BP decrease is provided in AH not more than 20 mm HG, but the allowable threshold of BP increase in CAH is not more than 10...15 mm Hg. [2,3]. The minimization of the device exposure intensity provides safety of correction of impaired BP in recurrent sessions both during the day and in course treatment. With a dry skin surface, the stimulation areas should be moistened with water, herewith sensations are smoothenes for any skin type regardless of climatic situation and the conditions are created for a reliable contact between the device electrodes and a patient’s skin [91].

10 Results of the additional pilot study (10.1) and clinical study involving humans carried out by the manufacturer (10.2)

10.1 In the end of 2018, the results of the small-scale pilot study were published in the peer-reviewed scientific Russian journal. The authors investigated

efficacy and safety of blood pressure (BP) correction using non-invasive transcutaneous electrostimulation in elderly patients [2]. Twenty patients aged 60 years and above with grade III, II and I arterial hypertension and highly probable senile asthenia syndrome took part in the study. All patients underwent correction of BP using transcutaneous electrostimulator “ABP-051” (arterial blood pressure) produced by “Inferum” LLC (Yekaterinburg) followed by BP assessment with 24-hour blood pressure monitoring (BPLab, Russia). Single TENS exposure was performed. Control points of the assessment were performed within 4 hours since the monitoring.

While using device “ABP-051” patients did not present any complaints, 3 (15%) patients described mild tingling in the exposure site which resolved spontaneously within several seconds. The described sensations are not the risk or adverse effect and refer to expected normal body reaction. Other complaints were not reported. When BP is corrected with transcutaneous electrostimulator “ABP-051”, the decrease of systolic BP on 19.8 mm Hg is observed in 2 h after the exposure, and significant decrease of diastolic BP on 16.6 mm Hg ($p=0.026$). BP values returned to baseline approximately by the 4th hour. The patients tolerated the procedure well and did not subjectively present any complaints. No cases of acute BP decrease were reported.

The authors conclude that non-drug treatment methods are also relevant for senile-aged patients, especially in the context of modern recommendations of more rigid BP control. Further studies are required to assess safety and efficacy of the more prolonged use of the method in elderly patients with arterial hypertension and probable senile asthenia syndrome.

10.2 Based on the immediate and remote results of the prospective randomized placebo-controlled study (March-November 2018), the efficacy of device “ABP-051” used in patients with arterial hypotension (CAH) was assessed; adverse effects were revealed, and risks of the use of TENS device were assessed [3].

The study carried out on 153 patients of both sexes (57 men and 96 women) aged 20 to 80 years (mean age – 62.5 ± 11.6 years), with mean BMI 26.6 ± 4.4 kg/m², with AH (baseline BP level 140/90 mm Hg and above) and CAH (baseline BP level less than 100/60 mm Hg). The mean disease duration was 20.3 ± 1.8 years.

The total set of participants was divided to 4 groups. The first group -

38 AH patients, took the treatment using device “ABP-051” per TENS program №1 during standard anti-hypertensive drug therapy. The second group – 39 AH patients, received procedures using sham-device “ABP-051” during standard anti-hypertensive therapy. Then groups 1 and 2 were divided to subgroups 1.1 (19 pers.) and 2.1 (19 pers.), patients had SDVNS (ICD-10: F45.3: neurocirculatory dystonia, vegetovascular dystonia) and/or 1 grade AH; as well to subgroups – 1.2 (20 pers.) and 2.2 (19 pers.) – patients with 2 and 3 grade AH, correspondingly.

The third group – 38 CAH patients, received the treatment using device “ABP-051” per TENS program № 2. The fourth group – 38 CAH patients, received the same course of procedures using sham-device “ABP-051”. The patients had four visits: the first – prior the treatment to determine baseline condition of patients; the second – on the third treatment day for control of procedure tolerability; the third – after the treatment (14th day) to assess treatment efficacy; the fourth – in the end of the 8-th treatment week to assess remote results of patients’ quality of life.

TENS procedures were performed in accordance with the recommendations [1, 97]. The following methods were used: clinical (complaints, general condition, objective symptoms); 10-score visual analogue scale (VAS) for assessment of clinical symptoms; general clinical for prescription of physiotherapeutic methods (complete blood count and urine analysis, ECG, fluorogram, for women – gynecologist examination); determination of office BP (semi-automatic tonometers

OMRON Compact, Japan-Russia); 24-hour ambulatory monitoring of blood pressure (device for 24-hour BP monitoring BPLab, Russia); ultrasound examination (US) of the heart, magistral vessels and kidneys to rule out symptomatic AH, congenital disorder, etc; demographic data (patient’s questionnaire, adverse reaction reporting form); assessment of treatment results (modified scale by L.A. Bogachyova, 2012); assessment of patient’s quality of life (SF-36; Short Form Health Survey).

The significance of identified differences was determined using parametric and non-parametric statistical methods. The material was processed using the standard pack of applied programs “SPSS 13.0 Mathematica 5.1”.

The second visit showed that all patients (with AH and CAH) tolerated TENS procedures using device “ABP” well. After the course of procedures in AH patients receiving the treatment using TENS program №1 of device “ABP” (third visit), the number of complaints and clinical disease manifestations was reduced. The significant decrease ($\chi^2=9.1-4.7$; $p<0.05-0.001$) in frequency of detection of all clinical AH symptoms was shown (general weakness, reduced working capacity, headache, dyspnea, sleep disorder), except for dizziness and vomiting (significance is not proven). It has been of interest that procedures using sham-device “ABP” resulted in significant decrease of intensity as headache scores and sleep disorders.

In general, course use of device “ABP” in complex AH and CAH therapy was tolerated by patients well. Any signs of transient destabilization and dramatic BP decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, ortostathic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions during the program use were not reported. In AH patients, after single “ABP” exposure, BP level was reduced on average: SBP – on 10.1 ± 2.5 mm Hg (6 mm Hg to 15 mm Hg); DBP – on 6.4 ± 1.2 mm Hg (3 mm Hg to 9 mm Hg). In CAH patients, after single exposure of active “ABP”, BP level

was increased on general: SBP – on 13.9 ± 3.5 mm Hg (7 mm Hg to 19 mm Hg); DBP – on 6.1 ± 2.8 (3 mm Hg to 11 mm Hg). When the sham-device was used, the mean BP change both in group 2 and group 4 was 1.2 ± 0.8 mm Hg.

In the end of the course, on the 14-th treatment day using device “ABP-051” during standard drug therapy of patients with hypertonic SDVNS and 1 grade AH (subgroup 1.1), SBP was reduced on 19.1 mm Hg ($p < 0.05$). The level of mean daily DBP in patients of the subgroup was also reduced evidently on 6 mm Hg, however did not achieve significance levels. In patients with 2 and 3 grade AH (subgroup 1.2), the use of TENS program ЧЭHC №1 during drug therapy led to significant SBP decrease on 24.1 mm Hg ($p < 0.05$). The level of mean daily SBP in patients of the subgroup tended clearly to decrease and was 6.4 mm Hg.

It should be noted that normalization of mean daily BP both in men and women was similarly recorded as early as day 6-7 from the start of the treatment. In AH subgroups 1.1 and 1.2, the patients having procedures with sham-device “ABP” during standard drug therapy in 14 days, had also the decreased SBP and DBP, but totally on 1-2- mm Hg. The target BP was achieved by the overwhelming number of AH patients in group 1 (84.6%) in comparison with the sham group.

And owing to significant improvement, 15 times more patients receiving the developed medical technology were discharged ($\chi^2 = 15.7$; $p < 0.0001$) in comparison with the sham group.

The assessment of the results of the fourth visit of AH patients (8 weeks from the start of the study) revealed a stable effect of BP correction using TENS program №1 with device “ABP” in 66.7% of patients from group 1 having positive immediate treatment results. It was not observed in group 2 – sham. The analysis of the positive dynamics of quality of life criteria in patients of group 1 showed significant improvement of all (except for viability) values covering both physical and psychoemotional status. And in the group of patients receiving the sham procedures, evident positive tendency was reported ($t = 1.8-2.0$) in some of them (Physical functioning, Role-playing, Social functioning, Mental health). Any remote cases of dramatic change and transient BP destabilization, adverse effects, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions were not reported.

After the course of procedures in CAH patients (third visit) receiving the treatment using device by TENS program № 2 (group 3), the significant decrease ($\chi^2 = 3.9-5.7$; $p < 0.05-0.01$) of frequency of detection of such clinical CAH symptoms as general weakness, headache, dizziness and sleep disorder. It should be noted that the group of patients receiving the sham procedures (group 4) did not also have a positive dynamics in relation to headache ($\chi^2 = 4.2$; $p < 0.05$), with clear tendency to the decreased number of subjects with sleep disorder ($\chi^2 = 3.2$; $p > 0.1$). However, in patients of group 3, the significant decrease ($p < 0.05-0.001$) of intensity of general weakness, increase of working capacity, decrease of headache,

dyspnea, and sleep improvement. When sham procedures are administered, the significant decrease of headache symptoms and sleep disorder. In patients with CAH on the 14-th treatment day using device “ABP-051, SBP was increased on 17.8 mm Hg ($p < 0.001$). The level of mean daily BP in the patients of the subgroup was also evidently increased on 7.2 mm Hg, but does not have statistical significance. In the control group of CAH patients (fourth group), the sham procedures did not have any therapeutic effect: SBP and DBP after the treatment course did not increase for more than 1-2 mm Hg. The obtained dynamics of BP value did not have any significant gender difference. The assessment of the effect of course use of device “ABP” per program № 2 revealed that overwhelming number of AH patients of the third group (81.6%) achieved the target BP, in comparison with the patients of the group receiving sham procedures (26.3%); ($\chi^2 = 7.2$; $p < 0.001$). And owing to significant improvement, 6.5 times more patients receiving the developed medical technology were discharged ($\chi^2 = 6.8$; $p < 0.01$) in comparison with participants of the sham group.

The analysis of dynamics of office BP, in 8 weeks after the start of the study (visit 4) in CAH patients receiving “ABP” procedures by 2-nd TENS program (group 3) established a consistent positive effect of reduced BP correction in 64.5% of cases, among persons with positive immediate therapy results.

It should be stated that residual effect of therapeutic exposure was not observed in any patient. Meanwhile, the analysis of dynamics of QL criteria in patients of group 3 showed the significant improvement of 5 from 8 values characterizing both as physical and psychoemotional status. Any remote cases of a dramatic change and transient BP destabilization, adverse effects, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous body reactions were not observed. In CAH patients receiving the procedures using sham-device “ABP” (group 4), while controlling BP in the observation diary, the investigators did not observe stable BP figures (they have the multidirectional nature both in groups of patients (third and fourth), weeks of observation, and achieved treatment effect (3 study stage). Any significant positive shifts of quality of life were not also reported.

Therefore the completed clinical study involving humans shows that in comparison with control groups (2 and 4) receiving sham procedures (sham-device “ABP-051”), the use of the active device using TENS programs №1 and №2 led to significant SBP stabilization on the level of target values both in AH and CAH patients. DBP was striving to the target value but the identified difference was not significant either in AH or CAH. The correction of BP value was accompanied with significant decrease of the number of patients with complaints and their score assessment, in this cases, according to patients’ self-assessment of health condition using VAS.

The achieved positive effect consistent for 6 weeks after the treatment course was reported, especially marked in AH patients. In 15.4% (6 pers.) of AH patients

and 18.4% (7 pers.) CAH patients after the course treatment, the ambiguous effect (insignificant improvement) was observed which was considered as the absence of a positive result. In 2 of 6 AH patients discharged with ambiguous results, the stabilization of target office BP was observed within 2 weeks after that, i.e. in 33.3% of cases, the effect of functional cumulation was established. In few patients, a positive effect may not be observed during course treatment using device “ABP-051”, but mostly probably (in 33.3% of cases), it can develop with some delay.

Final results of the 8-week study have shown that a positive effect of the use of device “ABP” for BP decrease in AH patients is 89.7% (35 pers.). I.e. in the total sample of AH patients in all the tests, the absence of a positive result is only 10.3 % (4 pers.).

The testing of device “ABP” per efficiency and safety (pass/fail) showed a moderate study result, full applicability and safety of device “ABP” for practical use.

A long-term therapeutic effect of the use can indicate the device influence on the main pathological chains of BP disorder which is confirmed by the dynamics of quality of life criteria in the patients. The phenomenon of cumulation of anti-hypertensive effect of electrostimulation from device “ABP” was established in AH treatment. The completed scientific studies and practical observations revealed high efficacy of electrostimulation from device “ABP” in AH and CAH treatment.

Therefore the clinical study involving humans has shown that medical device “ABP” for TENS to correct systemic BP in AH and CAH is considered by patients as comfortable and simple for the use, does not require special training, can be used individually in home settings. Getting familiarized with the attached instruction for the use, you can use the device correctly. During the device study (8 weeks), any cases of a dramatic BP change and transient destabilization, adverse effects, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions were not reported in any patient.

The investigators consider that medical device “ABP” can be considered safe for the use in AH and CAH treatment provided that it is used in accordance with the intended use recommended by the manufacturer or a seller stated in the operational instruction, with regards to medical indications and contraindications which allow/do not allow its administration. The medical technology for BP correction using TENS device “ABP” can be used effectively both in various healthcare facilities in complex treatment of AH and CAH patients and in home settings. Further studies of the methods are required (including monotherapy) in AH and CAH patients in various age and gender groups and investigation of homeostasis and longer catamnesis, as well for possibility of long-term BP correction in resistant AH, for assessment of remote effects, stability and duration of a positive effect and optimization of course and stage treatment.

11 Results of the additional search of adverse events

To investigate adverse events related to electrostimulators available on the market, the search was made in databases MAUDE (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>) and MHRA (<http://www.mhra.gov.uk>) from 20/11/2017 to 20/11/2018. The search was made on the inquiry: Transcutaneous electroneurostimulation; TENS; Transcutaneous peripheral nerve electrostimulation; Dynamic electroneurostimulation; DENS; Electrostimulation. The search of adverse events related to such devices did not reveal additional risks.

12 Conclusions

The results of the literature review of peer-reviewed sources, information in databases, post-production information, as well as clinical studies of the device allow to approve for the use and circulation of electrostimulator “ABP” on the market – for non-drug management of systemic blood pressure using TENS method – dynamic electroneurostimulation as an adjunct to complex drug therapy.

Medical physiotherapeutic device “ABP” can be considered safe for the use in AH and CAH treatment provided that it is used in accordance with the intended use recommended by the manufacturer or a seller stated in the operational instruction, with regards to medical indications and contraindications which allow/do not allow its administration.

The developed medical BP correction using device “ABP” can be effectively used both in various health facilities for complex treatment of AH and CAH patients, and for individual use by patients in home settings.

The advantages related to the use of transcutaneous electroneurostimulator “ABP-051” by the intended use and contraindications outweigh significantly adverse risks. Positive risks are maximally decreased. Medical device “ABP” passed the pass/fail criteria.

Prospective multicenter studies are necessary for assessment of safety and efficacy of the method (including monotherapy) in AH and CAH patients in various age and gender groups and investigation of homeostasis (biochemical methods, HRV, etc.) in a longer catamnesis. The aims of further studies can be the following: specifying protocols of the use and mechanisms of therapeutic TENS effect; detection of latent risks, adverse effects and reactions; differences in efficacy of various “ABP” types; comparison of economic efficacy of “ABP” and conventional drug therapy and other electrotherapies.

13 Information on the Device for a User

The complete set of the device consists of the operations manual containing comprehensive information necessary for a user for successful administration and application of the device.

14 Qualification of the person (or group) having carried out a clinical assessment.

The present clinical assessment was carried out by: Lipchenko A.A.

Investigator's curriculum vitae is presented in annex № 7.

15 Date of the next clinical evaluation

We declare that the Clinical evaluation for Electrostimulator “ABP-051” will be updated immediately with regards to the possible major design changes, innovations, changes in manufacturing procedures, relevant changes in clinical, material or other scientific evidence related to the Device, data resulting from the PMS and PMCF activities influencing the Device's safety and/or effectiveness.

16 Post-Marketing Clinical Surveillance

The analysis of post-production information (consumer surveys, product delivery to repair, number of identified disorders, satisfaction of medical personnel with the device work for the period May 2017 to May 2018 showed that the product remains stable in relation to quality, measures on the device elaboration are not required, the range of the device use remains unchanged since the release of the device. The high score of consumer evaluation of the medical device was shown per criteria “comfortable and easy” in instruction for the use.

The post-marketig report PMCF, edition 01 is written on 10 May 2018.

17 Declaration

As part of the unpublished/published documents, we declare that device Electrostimulator “ABP” (models “ABP-051”, “ABP -052”) is safe and suitable for the intended use. In accordance with the clinical use laid down in Medical Directive 93/42 /EEC as amended in Directive 2007/47/EC, the method for collection of clinical information on safety and efficacy resulting from the intended use of the device was selected: based on published and/or unpublished written documents on the clinical experience of the use of competitive devices using clinical, biological, technical comparisons.

The device meets the requirements determined in Annexes 1 MDD 93/42 / EEC to articles 1, 3 and 6a.

ANNEXES**Annex 1**

FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN HEALTHCARE
(ROSZDRAVNADZOR)

**MARKETING AUTHORIZATION OF
THE MEDICAL DEVICE**

Dated 31 March 2016

№ RZN 2016/3776

On the medical device

**Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP”
per TU 9444-005-12342964-2015**

The present marketing authorization is issued to

**Limited Liability Company “Inferum” (“Inferum” LLC), Russia,
6200266, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Belinsky Str., 86, office 487**

Manufacturer

**Limited Liability Company “Inferum” (“Inferum” LLC), Russia,
6200266, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Belinsky Str., 86, office 487**

Manufacturing site of the medical device

623417, Sverdlovsk Region, Kamensk-Uralsky, Mechanisatorov Str., 74

Number of the marketing authorization № **RD-9190/51522 dated 10.11.2015**

Type of the medical device **181480**

Class of the potential risk of the medical device **2a**

Code of the All-Russian Classifier of Products for the medical device 94 4410

The present marketing authorization has annex on 1 sheet.

By order of the Federal Service over Surveillance in Healthcare dated 31 March 2016 № 2560 is approved by the use on the territory of the Russian Federation

**Head of the Federal Service over
Surveillance in Healthcare**

[Signature]
Stamp here

M.A. Murashko

EC CERTIFICATE

Certificate No 1942/MDD

Full Quality Assurance System Approval Certificate

On the basis of our examination carried out according to Annex II, excluding section 4, of the Directive 93/42/EEC and its revised version, we hereby certify that:

Inferum LLC

620026 EKATERINBURG - Belinskogo Street 86 - 487 (RUS) - Russian Federation

manages in the factories of:

623417 Kamensk-Uralskiy City, Sverdlovsk reg. - Mekhanizatorov Street, 74 (RUS) - Russian Federation

620100 EKATERINBURG - Sibirsky Tract, 12, b.1, of. 206 (RUS) - Russian Federation

a quality assurance system ensuring the conformity of the following products:

Electrostimulators

Type ref. ABP-051; ABP-052.

with the relevant essential requirements of the aforementioned directive (from design to final inspection and testing) and it is subject to surveillance as specified in section 5 of Annex II.

Reference to IMQ files Nos:

DM16-0004708-01.

This Approval Certificate is issued by IMQ S.p.A. as Notified Body for the Directive 93/42/EEC and its revised version.

Notified Body notified to European Commission under number: 0051.

Date: 2017-09-01

Expiring Date: 2022-08-31



IMQ



IMQ S.p.A. - I-20138 Milano
Via Quintiliano 43
tel. + 39 0250731
www.imq.it

This Approval Certificate is subjected to the provisions laid down in the "Rules for managing the EC Certification of Medical Devices on the basis of the Directive 93/42/EEC".

This is a translation of the Italian text, which prevails in case of doubts.

Annex 3.1.**FEDERAL SERVICE OVER SURVEILANCE IN HEALTHCARE AND
SOCIAL DEVELOPMENT**

№ FS-2005/004

Dated 04 March 2005

Valid from 04 March 2010

Name of the method: Dynamic electroneurostimulation**Abstract:**

Dynamic electroneurostimulation (DENS) – the method for transcutaneous electroneurostimulation consisting in exposure to reflexogenic areas and acupuncture points by electric current impulses which form depends on values of total electric resistance (impedance) of the skin surface under the electrode.

During DENS, local exposure on the limited region, acupuncture point occurs, or extensive reflexogenic areas are treated by in-built and outer electrodes.

Indications, contraindications and material –technical balance are stated in the annex. It is not valid without the annex (1 sheet).

Developers:

“Regional center of adaptive-receptor therapy (Russian Federation, 620075, Ekaterinburg, Blukher Str. 16 B, tel. 349-40-91)

Federal Research Clinical and Experimental Center of Traditional Diagnostic and Treatment Methods

(Russian Federation, 127206, Moscow, Vichetich Str., 12, bld. 1, tel. 211-47-38

Medical technology is intended for:

Physicians having the training course on dynamic electrostimulation.

d Hea [Signature]
Stamp here

R.U. Habriev

Annex 3.2.**FEDERAL SERVICE OVER SURVEILANCE IN HEALTHCARE AND
SOCIAL DEVELOPMENT****ANNEX TO THE MARKETING AUTHORIZATION**

№ FS-2005/004

Dated 04 March 2005

Valid from 04 March 2010

Name of the method: Dynamic electroneurostimulation

Indications: Prophylaxis and symptomatic therapy of various diseases and syndromes for achievement of analgesic, spasmolytic, anti-inflammatory, immunomodulatory and general consolidation effect.

Contraindications:

- Intolerability of the electric current;
- Presence of an implanted pacemaker;
- Epileptic status
- Neoplasms (tumors) of any etiology or location;
- Fever of unknown origin;
- Vein thrombosis
- Acute psychotic, alcohol or drug-induced excitation conditions;

Material and technical method balance:

- Portable analgesic transcutaneous electrostimulator (ES) “DEBBAS” (MA of MoH of RF № 29.23020701/2051-01 dated 06.12.2001);
- Impulse ES ESI-032-1 “Proton” (MA of MoH of RF № 29.23020501/3939-02 dated 18.06.2002
- Portable analgesic transcutaneous ES with inner and outer electrodes: “DiaDENS-T” and “DiaDENS-DT (MA of MoH of RF № 29.23030902/2015-01 dated 26.06.2003).
- Portable ES with internal and outer electrodes “DiaDENS-PK” (MA FS 022a2004/1312-05 dated 03.02.2005).

Head

[Signature]
Stamp here

R.U. Habriev

Annex 4.**RUSSIAN
SOCIETY OF AUTHORS****CERTIFICATE****№ 6973**

On submission and registration of the invention –
intellectual property

Herewith it is certified that intellectual property is submitted and registered in the Russian Society of Authors – **the manuscript of the educational program with methodical development for teachers** titled “Dynamical electroneurostimulation using devices ESI-032 “Proton”, DENAS, DiaDENS T and DiaDENS DT” authored by, as they declare, are ***Chernyshev Valery Vladimiroich, Vlasov Andrey Alexandrovich, Malakhov Vladimir Vasilyevich, Umnikova Marina Viktorovna*** and ***Ivanova Nadezha Ivanovna***.

As the authors declare, all rights to the intellectual property invented on ***1 May 2002*** are owned excluded by the abovementioned persons.

Chernyshev V.V., Vlasov A.A., Malakhov V.V., Umnikoba M.V. and ***Ivanoa N.I.*** certify that they did not violate intellectual property of other persons while inventing the property.

The corresponding record is present in the Registry ***№ 6973*** dated ***23 December 2003***.

Copy of the invention is kept in the archive of the Russian Society of Authors.

As authorized by RSA

Head of the Intellectual Property Management

[Signature]

Stamp here

G. G. Zareev

Annex 5.1.**FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN HEALTHCARE
(ROSZDRAVNADZOR)****MARKETING AUTHORIZATION OF
THE MEDICAL DEVICE**

Dated 23 March 2016

№ FSR 2011/11772

On the medical device

**Transcutaneous electrostimulator for BAZ exposure DENAS-Cardio per
TU 9444-005-44148620-2006**

The present marketing authorization is issued to

**Limited Liability Company “TRONITEK” (“TRONITEK” LLC), Russia,
620146, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Academician Postovsky Str., 15**

Manufacturer

**Limited Liability Company “TRONITEK” (“TRONITEK” LLC), 620146,
Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Academician Postovsky Str., 15**

Manufacturing site of the medical device

620146, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Academician Postovsky Str., 15Number of the marketing authorization № **RD-149300/73544** dated **16.12.2016**Type of the medical device **181480**Class of the potential risk of the medical device **2a**

Code of the All-Russian Classifier of Products for the medical device 94 4410

The present marketing authorization has annex on 1 sheet.

By order of the Federal Service over Surveillance in Healthcare dated 23
December 2016 № 14761 is approved by the use on the territory of the Russian
Federation**Deputy Head of the Federal Service over
Surveillance in Healthcare**[Signature]
Stamp here

D.Yu. Pavlyukov

0028704

Corporation DENAS MS

Annex 5.2.**DECLARATION OF CONFORMITY**

Limited Liability Company “TRONITEK” (“TROTINEK” LLC)

name of the organization accepting the declaration of conformity

Registered by the Inspection Directorate of the Federal Tax Service in the Lenin District of Ekaterinburg, registration date 16.08.2012, OGRN: 1026605232334

details of the organization or sole proprietor (name of the registering authority, registration date, registration number)

Address: 620146, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Academician Postovsky, 15, telephone: (343)2166026, fax: (343)2672330, Email: corp@denacorp.ru

address, telephone, fax

Represented by General Director Ryakin S.Yu.

Position, name of the organization head of which behalf the declaration is admitted

declares that Transcutaneous electrostimulator for BAZ exposure DENAS-Cardio, TY 9444-005-44148620-2006

name, type, product brand which is covered by the declaration

Serial release, OKPD code 2 32.50.21.112, Customs tariff code 9018907500

Details on the serial release or batch (batch number, device numbers, agreement (contract) details, waybill, code OK 034-2014 and (or) Customs tariff code of the Customs Union or OK 002-93 (OKUN)

Manufacturer: Limited Liability Company “GRONITEK”, Address: 620146, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Academician Postovsky, 15.

Actual address: 620146, Russia, Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Academician Postovsky, 15, telephone: (343)2166026, fax: (343)2672330.

Name of the manufacturer, country, etc.

Meets the requirements of GOST R 50444-92, GOST R MEK 60601-1-2010, GOST R MEK 60601-1-2-2014

Designation of regulatory documents conformity to which is confirmed by the declaration

The declaration is admitted on the basis: - marketing authorization № FSR 2011/11772 dated 23.12.16, testing protocol № 18/B-038/16MT dated 15.09.16 by the Testing Center of VNIIFTRI of the Testing Laboratory B TS “VNIIFTRI-TEST”, Reg. № RA.RU.21ML42, address: 141570, Moscow Region, Solnechnogorsky district, working settlement Mendeleevo, FSUE “VNIIFTRI” – testing protocol №18/E-050/16 MT dated 15.09.16. Testing Laboratory of electromagnetic compatibility of technical devices at “VNIIFTRI-TEST”, Reg. № ROSS.RU.0001.21Aya50, address: 141570, Moscow Region, Solnechnogorsky district, working settlement Mendeleevo, FSUE “VNIIFTRI”

Information of the documents being the ground for the declaration admission

Date of the declaration admission: 14.01.2017

The declaration of conformity is valid up to 14.01.2022

Stamp here: TRONITEK

[Signature]

Ryavkin S.Yu
(initials, surname)

Registration details of the declaration of conformity

Registration number RA.RU.10AI16, the Certification body for products and services “Ural Center of Certification and Tests “Uralcertificate” LLC

Address: 62102, Ekaterinburg, Moscovskaya Str., 48B

Registration number of the declaration on conformity ROSS RU.AI16.D11340 dated 14.01.2017

(registration date and registration number of the declaration)

Stamp here: [Signature]

Strunkin A.V.

(signature, initials, surname of the head of the certification body)

CORPORATION
DENAS MS

Annex 5.3.FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN HEALTHCARE AND
SOCIAL DEVELOPMENT**MARKETING AUTHORIZATION OF**

№ FS-2007/163

Dated 07 August

007

Valid up to 22 December 2011

Name of the medical technology:**Dynamic electrostimulation using device “DiaDENS-Cardio” in treatment of hypertonic patients**

The method of physiotherapeutic exposure in hypertonic patients lies in transcutaneous dynamic electrostimulation (DENS) of reflexogenic areas and acupuncture points associated with the vascular tone regulation system. The course use of DENS as part of complex therapy schemes allows to increase efficacy of treatment of hypertonic patients due to correction of vegetative homeostasis (decrease of sympathetic activation, decrease of central regulation, enhancement of parasympathetic tone), to stabilize psychoemotional condition, to decrease drug load.

Indications, contraindications and material and technical balance are stated in the annex*.

Developer/applicant:

“Regional Center of Adaptive-Receptor Therapy” LLC
(620146, Ekaterinburg, Academician Postovsky, 15)

Level/scope of the use:

Health facilities of ambulatory-polyclinic and inpatient type, health resort facilities, centers of restorative medicine and rehabilitation.

Medical technology is intended for:

Physicians –specialists in restorative medicine, physiotherapists, cardiologists, therapists.

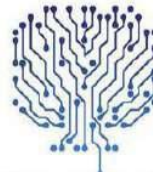
Head**[Signature]****N.V. Yurgel****Stamp here**

* Marketing authorization is not valid without the annex.

EC Certificate

mdc medical device certification GmbH

Notified Body 0483
herewith certifies that



**Tronitek
TRONITEK LLC.**

**15, Akademika Postovskogo str.
620146 Ekaterinburg
Russian Federation**

for the scope
**electrostimulators
(see attachment)**

has introduced and applies a

Quality System

for the manufacture of the products concerned and carries out a
final inspection as specified in Annex V, Section 3.

The mdc audit has proven that this quality system
meets all requirements according to

**Annex V – Section 3
of the Council Directive 93/42/EEC**

of 14 June 1993 concerning medical devices.

The surveillance will be held as specified in Annex V, Section 4.

Valid from	2017-06-01
Valid until	2018-10-13
Registration no.	D1235500016
Report no.	P16-01288-98747
Stuttgart	2017-06-01

Head of Certification Body



mdc medical device certification GmbH
Kriegerstraße 6
D-70191 Stuttgart, Germany
Phone: +49-(0)711-253597-0
Fax: +49-(0)711-253597-10
Internet: <http://www.mdc-ce.de>

For electronic publication only

Annex 6.2.

Annex to the Certificate	
№ D1235500016	dated 2017-06-01

Product category	Product	Class	Product code
Electrostimulators	Electrostimulator DENAS-PCM, Electrostimulator DENAS – Cardio, Electrostimulator DENAS- Vertebra	IIa	16-225

[Signature]
Head of the certification body

Annex 7**Curriculum Vitae**

1. Surname: **Lipchenko**
2. Name, Patronymic name: **Aleksandr Anatolyevich**
3. Date of Birth: **November 19, 1950**
4. Academic degree / title: **M.D., Ph.D., Associate professor of medical sciences**
5. Mobile phone: **89120513145**
6. Email: **lipa@newhospital.ru,
alex.lipchenko@gmail.com**
7. Knowledge of foreign languages (1 - poor, 3 satisfactory, 4- good, 5 - excellent):

<i>Foreign language</i>	<i>Speaking</i>	<i>Reading</i>	<i>Writing</i>
<i>Russian</i>	native		
<i>English</i>	4	4	4

8. Work experience (in reverse chronological order, including part-time employment at present time):

<i>Job title</i>	<i>Date (Month / Year)</i>		<i>Name of Institution Division (Department) Address</i>
	<i>since</i>	<i>till</i>	
Head of cardiology services, associate professor	2005	Present time	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina Str., Yekaterinburg. 620028. Department of Therapy at Faculty of Continuing Medical Education and Advanced Training, located at the Clinic of the Medical Association "New Hospital". Address: 29 Zavodskaya Str, Ekaterinburg
Chief of the department of cardiology	1986	2005	Medical Association "New Hospital" Address of the "New Hospital": 29 Zavodskaya st, Ekaterinburg
Cardiologist	1980	1986	Cardiological Center, Address: 78a, 8-Marta Str. Ekaterinburg
Resident Medical Practitioner	1978	1980	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina St., Yekaterinburg 620028.
Cardiologist	1975	1978	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1" (SBHI SR "SRCH № 1"), 185 Volgogradskaya Str., Yekaterinburg 620102, Russia.

9. Work experience:

General:41 in specialty: 39 years

Higher education, internship, residency, postgraduate, doctoral and upgrade training courses, certification examination (in reverse chronological order): Qualification	diploma number, certificate number, date of issue	Date (Month / Year)		Name of institution, Faculty (Department) Address
		since	till	
Associate professor of medical sciences	ДП №030560	20.10.2010		Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina St., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate 0166180315742	30.05.2018	30.05.2020	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training 2295	06.04.2015	30.05.2015	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training No.8214/13	05.10.2013	24.12.2013	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training No.7162/09	05.10.2009	05.11.2009	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training No. 6136/09	06.04.2009	30.05.2009	State Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (former USMU). Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training No. 2445/08	01.04.2008	24.05.2008	State Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (former USMU). Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate A No.107159	20.03.1998	20.03.2003	State Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (former USMU). Address: 3 Repina st., Yekaterinburg.
Cardiologist	Certificate of advanced training No.	01.12.1997	20.03.1998	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU)

Higher education, internship, residency, postgraduate, doctoral and upgrade training courses, certification examination (in reverse chronological order): Qualification	diploma number, certificate number, date of issue	Date (Month / Year)		Name of institution, Faculty (Department) Address
		since	till	
	2709/08-5957			Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg
Ph.D. in medical science	Diploma МД No.027230		06.05.1987	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg
Medical residency	Certificate No. 881	01.09.1978	01.08.1980	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg
Internship	Certificate No.1969	01.08.1974	01.07.1975	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg
Medical Doctor (General Medicine)	Diploma Я No.431452	09.1968	06.1974	Chita State Medical Institute, General Medicine, 39A Gorkogo St., Chita-city

10. Participation in seminars, trainings, courses on clinical trials:

Title	Date (Month / Year)		Name of educational institute / organization, address (city)
	since	till	
3 Good Clinical Practice Course	16.08.2007	18.08.2007	Szeged, Hungary
Training as part meeting of researchers "Beautiful"	18.03.2004	19.03.2004	Moscow, Russia
Brookwood International Academy	04.2014	04.2014	Online/5 Studley Court Mews, Studley Court/Guildford Road Chobham/ Surrey GU24 8EB

11. Participation in clinical trials (including current trials):

Code, No. of research	Sphere of research	Phase.	Role (main researcher (author) Co-researcher., etc.	Date (year)	
				since	till
ENO.RU 1/405	Cardiology	III	Main Researcher	2001	2001
XRP 4563 C/5003	Cardiology	III	subinvestigator	2001	2001
n/a	Cardiology	III	subinvestigator	2002	2004
n/a	Cardiology	III	subinvestigator	2004	2006
n/a	Cardiology	III	subinvestigator	2004	2006
n/a	Cardiology	III	subinvestigator	2005	2005
n/a	Cardiology	III	Main Researcher	2005	2005
CL3-16257-056	Cardiology	III	subinvestigator	2005	2007
39039039 AF3001	Cardiology	III	subinvestigator	2007	2010

CL3-16257-063	Cardiology	III	subinvestigator	2007	2010
D5130C05262	Cardiology	III	subinvestigator	2007	2009
AN-CVD2224	Cardiology	III	subinvestigator	2008	2010
GSK-LPL100601	Cardiology	III	subinvestigator	2009	2011
RIVAROX ACS3001	Cardiology	III	Main Researcher	2009	2011
SB 480848/033	Cardiology	III	subinvestigator	2010	2014.
AN CVD 2233	Cardiology	III	subinvestigator	2010	2014.
CACZ885M2301 (CANTOS)	Cardiology	III	Main Researcher	2012	2017
RIVAROXACS2002(G EMINI)	Cardiology	III	subinvestigator	2015	2017
Medically III Patient Assessment of Riviroxaban Versus Placebo in Reducing post-Discharge Venous Thromboembolism Risk (MARINER)	Cardiology	III	Main Researcher	2015	2018
PARALAX	Cardiology	III	Main Researcher	2018	Present time
PARADISE	Cardiology	III	Main Researcher	2018	Present time

12. General number of publications:

13. Scientific publications: (list of monographs, scientific articles etc.)

No.	Scientific publications: (list of monographs, scientific articles, etc.)
1	"Efficacy and safety of thrombolytic therapy in patients with a therapeutic profile with a submissive pulmonary embolism", Ural Medical Journal, 2007, No. 7, p. 41-45
2	"Thrombolytic therapy for thromboembolism of the pulmonary artery of medium risk: efficacy, safety, expediency", "Heart" 2009, №5, p. 291-294
3	«Age and gender features of intermediate risk pulmonary embolism» 7th International Meeting Acute Cardiac Care October 30-November 1, 2011 Tel Aviv, Israel, p.80
4	"Retrospective assessment of the risk of thromboembolism and analysis of antithrombotic therapy in patients with ischemic stroke with atrial fibrillation" Cardiovascular therapy and prevention, 2013; 12, p. 152
5	"Evaluation of informativeness of prognostic models GRACE and TIMI in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG and concomitant atrial fibrillation" Ural Medical Journal, 2013, No. 7, p. 80-86
6	"Combined pharmacoinvasive strategy for the treatment of myocardial infarction with ST segment elevation" Emergency Medical Aid, 2013, No. 3, p. 38-43
7	"Comparative evaluation of the informativeness of the GRACE and TIMI scales for determining indications for invasive treatment of patients with acute coronary syndrome

	without ST-segment elevation and concomitant atrial fibrillation" International Journal of Interventional Cardiology, No. 35, 2013. P. 56
8	"Efficacy and safety of Dabigatran for the prevention of thromboembolic complications in electrical cardioversion of atrial fibrillation", Abstracts collection of the XI International Congress "Cardiostim", February 27 - March 1, 2014, St. Petersburg, p. 13
9	"Practical issues of the use of the drug Pradax for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation" Guidelines, Yekaterinburg, 2014, 4.5 pp
10	"Antithrombotic Therapy for Acute Coronary Syndrome" manual for cardiologists, Ekaterinburg, 2014, p. 45
11	"Antithrombotic therapy of acute coronary syndromes at the prehospital stage" Manual for cardiologists and emergency doctors, Ekaterinburg, 2015, p. 34
12	"Clinical and functional features of patients undergoing ischemic stroke on the background of atrial fibrillation with a single score on the scale of CHA2DS2-VASC", Arrhythmology Bulletin, 2016, abstracts from the XII International Congress "Cardiostim", p. 30
13	Additional criteria for risk stratification of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and one non-sex-related score on a scale of CHA2DS2-Vasc, Heart Vol 16, No 3, 2017, pp.197-203
14	Additional criteria for risk stratification of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and one non-sex-related score on the scale of CHA2DS ² -VASC caused by arterial hypertension. Ural Medical Journal No. 3, 2018, pp.5-11

**Associate Professor,
Department of Therapy, Faculty of
Continuing Medical Education and
Advanced Training,
Ural State Medical University,
M.D., Ph.D. in Medical Sciences,
Head of the Cardiology Services, Clinic of the
Medical Association "New Hospital"**

_____ **A.A. Lipchenko**

Date July 02, 2019

Российская Федерация
Город Екатеринбург Свердловская область
Девятого июля две тысячи девятнадцатого года

Я, Рабцевич Олеся Ивановна, нотариус по нотариальному округу город Екатеринбург, свидетельствую подлинность подписи переводчика Никифоровой Наталии Юрьевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 66/460-п/66-2019-2-233

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 540 руб. 00 коп.



О.И. Рабцевич



Итого пронумеровано,
прошнумеровано и скреплено печатью
116 (шестьсотшестьдесятшесть) листа(ов)
Нотариус
Рабцевич О.И.