

*Федотова Л.В.<sup>1</sup>, Новогрудская Е.В.<sup>2</sup>, Андреев А.Н.<sup>1</sup>, Коновалов В.И.<sup>1</sup>*

## **Сопоставление показателей вегетативного гомеостаза и состояния функции эндотелия у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими заболеваниями гениталий**

1 - ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - МУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург

*Fedotova L.V., Novogradskaya E.V., Andreev A.N., Kononov V.I.*

### **The association indexes of the vegetative homeostasis and condition of the endothelial dysfunction in women childbearing age with hyperplastic processes in genitals**

#### **Резюме**

У пациенток с гиперпластическими заболеваниями гениталий проведено изучение эндотелиальной регуляции тонуса сосудов в сопоставлении с показателями вегетативного гомеостаза. В исследование были включены 60 женщин с гиперпластическими процессами гениталий и 30 гинекологически здоровых женщин, составляющих контрольную группу. У женщин с гинекологической патологией выявлены дисфункция эндотелия, снижение адаптационных резервов организма и преобладание влияния симпатического отдела ВНС на деятельность сердца. Оптимальные результаты по достижению нормализации гормонального гомеостаза, параметров ВНС и показателей функции эндотелия у женщин с гиперпластическими заболеваниями гениталий достигнуты при включении в схему лечения А-ГнРГ (бусерелина).

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы гениталий, эндотелиальная дисфункция, вегетативный гомеостаз

#### **Summary**

The study of the endothelial dysfunction and the vegetative homeostasis have been made in patients with hyperplastic processes in genitals. The examination included 60 women with hyperplastic processes in genitals and 30 gynaecologically healthy volunteers. The endothelial dysfunction, prevalence influence sympathetic nervous system have been detected in women with hyperplastic processes in genitals. The optimum results of the therapy have been obtain by inclusion clinical use buserelin.

**Key words:** the endothelial dysfunction, the hyperplastic processes in genitals, the vegetative homeostasis

#### **Введение**

Несмотря на снижение во многих европейских странах на протяжении последних десятилетий показателя смертности от заболеваний сердца, распространенность их растет вследствие улучшения методов лечения, повышения выживаемости и других факторов [1]. На протяжении жизни риск развития заболеваний сердца и сосудов для мужчин и женщин различен. Причиной более низкого риска ССЗ для женщин обычно считают защитный эффект эстрогена. Доказательством этого служат наблюдения заболеваемости среди мужчин и женщин [2], влияние ранней менопаузы или удаления яичников на риск возникновения заболеваний данной группы, изучение факторов риска [3] и наблюдения за женщинами, принимающими эстрогены, у которых вероятность заболеть ишемической болезнью сердца (ИБС) на 35 – 50% меньше [4]. С наступлением менопаузы женщины теря-

ют свои гендерные защитные факторы – биосинтез половых стероидов снижается, это способствует нарушению гормонального баланса с определенными клиническими проявлениями (артериальная гипертензия, ИБС, метаболические нарушения и др.). Каким же образом избыток половых стероидов – эстрогенов влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, на функцию эндотелия у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими заболеваниями гениталий в анамнезе?

#### **Материалы и методы**

Проведено рандомизированное, клиническое, открытое, контролируемое исследование, в котором принимали участие 60 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими заболеваниями гениталий (гиперплазия эндометрия, миома матки и эндометриоз). Больные были разделены на 2 группы по 30 человек каждая:

пациенткам 1 группы терапия проводилась бусерелином (А-ГнРГ), пациенткам 2 группы был назначен диогестерон (дюфастон) (прогестаген). Третью (контрольную) группу составили 30 гинекологически здоровых женщин. Все пациентки были сопоставимы по возрасту. Исследование проводилось на базе гинекологических отделений МУ ЦГКБ № 6 и № 24 г. Екатеринбург. Критериями включения в 1 и 2 группы являлись: репродуктивный возрастной период пациенток, информированность больных о проводимом исследовании, наличие диагностированной гинекологом патологии - железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, фибромиомы матки, наружного генитального эндометриоза (I – II степ., малые формы эндометриоза), гистологически подтвержденный диагноз (биопсийный материал эндометрия (при лечебно-диагностическом выскабливании), миомы матки, очагов эндометриоза). К критериям исключения из исследования относились следующие: несоответствие критериям включения, эндокринопатии негинекологической этиологии (в том числе, сахарный диабет), наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, тяжесть состояния которой не позволяет провести исследования.

Всем пациенткам был проведен комплекс традиционных физических, лабораторных и инструментальных методов исследования, по результатам которых были рекомендованы немедикаментозные методы коррекции эндотелиальной дисфункции: диетотерапия, направленная на снижение уровня холестерина в сыворотке крови, и употребление в пищу продуктов, содержащих антиоксиданты (витамины Е и С), систематическая физическая нагрузка и отказ от чрезмерного потребления сигарет и алкоголя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistika 6.0, SPSS 12 для Windows. Для всех статистических критериев ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность ( $p$ ) не превышала  $\alpha$ . В начале статистического анализа все количественные параметры оценивались на нормальность их распределения критерием Д'Агостино-Пирсона. При обработке материала использованы непараметрические методы, такие как критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью критерия Крускала-Уоллиса (непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа) с последующим поиском межгрупповых различий критерием Коновера. Сравнения качественных признаков проводились точным критерием Фишера с последующим поиском межгрупповых различий сравнением групп по парам с поправкой Бонферрони ( $\alpha = \alpha/n$ , где  $n$  - количество сравнений). Данные представлены в виде медианы и в скобках - границ межквартильного интервала [5, 6].

Для исследования вегетативного гомеостаза был использован прибор Рео-Спектр (Программа анализа «Поли-спектр»). Оценивались такие показатели, как вариационный размах (ВР) – разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов

R – R, которая в данном массиве кардиоциклов отражает уровень активности парасимпатического звена ВНС, функциональное состояние (ФС) организма, индекс напряжения (ИН) и адаптационные резервы (АР) организма, которые наиболее полно информируют о степени напряжения регуляции, связанной с мобилизацией функциональных резервов организма, учитывая прирост ЧСС (в %) при проведении ортостатической пробы.

Исследование функции эндотелия проводили по методу D.S.Celetmajer et al. с использованием ультразвука высокого разрешения (УЗВР). [7, 8, 9, 10]. Измерение диаметра плечевой артерии (ПА) осуществляли с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом сканере SSD - 1400 «Аloka» (Япония, г.Осака).

## Результаты и обсуждение

Проблема гиперпластических заболеваний гениталий является одной из актуальнейших в гинекологической эндокринологии. Существуют различные теории происхождения данной группы заболеваний. Особый интерес представляет теория о хроническом воспалительном процессе матки [11] и теория эндокринных нарушений (дефицит прогестерона, сочетающийся с относительной или абсолютной гиперэстрогемией). Всем обследуемым женщинам проводилось определение базальной секреции эстрадиола (Е2) и прогестерона на 5 – 7 день менструального цикла или произвольно (при отсутствии менструации). При изучении содержания половых стероидов в сыворотке крови эндокринный дисбаланс выявлен у пациенток первых двух групп – гиперэстрогемия (596,7 (582,55 – 601,55) пмоль/л) наблюдалась у 66,6% больных (63,3% (595,7 (578,7 – 601,7) пмоль/л) и 70% (596,7 (586,4 – 601,2) пмоль/л) соответственно в 1 и 2 группах), гипопрогестеронемия (0,4 (0,2 – 0,95) нмоль/л) – у 58,3 % женщин (у 60% (0,4 (0,2 – 0,9) нмоль/л) и у 56,6 % (0,4 (0,3 – 1,1) нмоль/л) больных в 1 и 2 группах соответственно). У пациенток контрольной группы значения эстрогенов (391,9 (227,6 – 448,6) пмоль/л) и прогестерона (3,9 (3,4 – 4,7) нмоль/л) находились в пределах нормальных значений.

При проведении кардионтервалографии выявилось ( $p=0,001$ ), что у 63,3 % пациенток первых двух групп параметр ВР был  $< 0,15$  с (0,1 (0,05 – 0,13)) (у 56,7 % - в 1 группе (0,11 (0,09 – 0,14)) и у 70 % - во 2 группе (0,1 (0,05 – 0,12))), что говорит о преобладании влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на деятельность сердца, у 15 % женщин наблюдалась умеренная ваготония (ВР  $> 0,3$  с) (1,03 (0,63 – 1,18), (13,3 % (0,71 (0,37 – 2,39)) и 16,7 % (1,08 (0,86 – 1,18)) в 1 и 2 группах соответственно), и лишь у 21,67 % больных наблюдалась вегетативное равновесие (0,19 (0,17 – 0,24)), где параметр ВР находился в пределах: 0,16 – 0,29 с (в 30 % случаев в 1 группе (0,18 (0,16 – 0,24)) и в 13,33 % случаев - во 2 группе (0,23 (0,21 – 0,24)), в сравнении с пациентками 3 группы, где у 53,3 % женщин параметр ВР находился в пределах значений, соответствующих вегетативному равновесию (0,19 (0,18 – 0,23)), у 23,3 % пациенток наблюдалась умеренная ваготония (0,43 (0,33 – 0,46)), что говорит о незначительном увеличении активности парасимпатического отдела вегетативной нерв-

ной системы, и лишь у 23,3 % женщин наблюдалась умеренная симпатикотония (0,11 (0,09 – 0,12)), согласно нормативам гомеостаза по вариационной пульсограмме Баевского Р.М. [12]. Кроме того, у женщин, включенных в исследование, были найдены достоверные различия по следующим параметрам: ФС, ИН и АР организма. В соответствии с концепцией Парина В.В. и Баевского Р.М. функциональное состояние можно оценить с помощью вариабельности сердечного ритма, потому что сплещифика его регуляции обеспечивает возможность получения информации об изменениях всего организма [13]. По данным статистической обработки определено, что пациентки контрольной группы имели достоверно большее значение параметров ФС (8,5 (7 – 11)), ( $p=0,0007$ ) и АР организма (5 (4 – 7)) при проведении ортостатической пробы, ( $p=0,0003$ ) в сравнении с пациентками первых двух групп, где показатель ФС составил лишь (3 (-2 ÷ 11)) условных единиц (усл.ед.) – (1,5 (-3 ÷ 8)) – в 1 группе и (5,5 (-1 ÷ 15)) – во 2 группе, а АР – (-0,5 (-4 ÷ 5)), (-1 (-4 ÷ 5)) и (0 (-4 ÷ 5)) в 1 и 2 группах соответственно. Снижение адаптационных возможностей организма у пациенток первых двух групп служит прогностически неблагоприятным признаком и является одной из ведущих причин возникновения и развития различных заболеваний. В данном случае хорошим примером может быть влияние длительно воздействия на организм психо-эмоционального напряжения, имеющегося у женщин первых двух групп. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) отражает степень централизации управления ритмом сердца, наиболее полно информирует о напряжении компенсаторных механизмов организма и характеризует, в основном, активность симпатического отдела ВНС. У пациенток первых двух групп ИН составил (548 (91 – 639,5)) усл. ед. (в 1 группе - (367,5 (90 – 607)), во 2 группе – (600 (105 – 687))) в сравнении с пациентками контрольной группы, где ИН составил (63 (24 – 254)), ( $p=0,0032$ ), что соответствует нормальным показателям.

Ухудшение функции эндотелия у женщин с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенной направленностью, может объясняться влиянием дисбаланса женских половых гормонов. Вероятно, наличие вазоконстрикторной реакции связано с тем, что в условиях нарушения баланса эстрогенов и прогестерона происходит снижение выработки и избыточное разрушение одного из основных вазодилататоров – оксида азота (NO). При проведении пробы с реактивной гиперемией патологическая реакция – вазоспазм выявлена у пациенток первых двух групп в 56,6 % случаев (у 17 человек в каждой из групп) в сравнении с женщинами 3 группы, где лишь в 20 % случаев (6 человек) наблюдалась дисфункция эндотелия ( $p=0,0014$ ). Медiana диаметра плечевой артерии (ПА) после пробы составила: в 1 группе - 0,375 см (0,3 – 0,4), во 2 группе - 0,295 см (0,25 – 0,39), в 3 группе – 0,35 см (0,31 – 0,39). У здоровых людей при проведении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии должен быть более 10%. Если данный показатель составляет менее 10%, это свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия. У пациенток первых двух групп, этот показатель снижен: в 1 группе он составил: - 0,75 %, во 2 группе: - 1,66 %, в 3 (контрольной) группе: 11,86 %. Вазоконстрикторная реакция, которая сви-

детельствует о выраженной дисфункции эндотелия, определялась в первых двух группах, у женщин контрольной группы дисфункция эндотелия не выявлена.

Пациентки находились под наблюдением в течение 7 месяцев. Лечение больных 1 группы проводилось на основании IV-этапного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, разработанного на кафедре Акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА д.м.н., профессором Коноваловым В.И., с включением в схему лечения А-ГнРГ бусерелина. Больные 2 группы получали прогестагены (дюфастон), схема лечения назначалась индивидуально.

Содержание половых стероидов в сыворотке крови после лечения составило: Е2 – (406,45 (341,5 – 441,9)) пмоль/л, ( $p=0,000034$ ) в 1 группе и (476,8 (441,4 – 505,1)) пмоль/л, ( $p=0,001036$ ) во 2 группе; значения прогестерона в 1 группе – (3,55 (2,4 – 4,5)) нмоль/л, ( $p=0,000004$ ), во 2 группе – (3,15 (2,4 – 4,0)) нмоль/л, ( $p=0,0000003$ ); в 3 группе также повторно проведено исследование баланса половых гормонов: Е2 – (351,25 (227,5 – 428,7)) пмоль/л, ( $p=0,097773$ ), прогестерон (4,0 (3,2 – 5,4)) нмоль/л, ( $p=0,221022$ ). При сравнении показателя Е2 среди пациенток первых двух групп после лечения получено ( $p=0,000153$ ), что показатели эстрогенов нормализовались у 29 человек (96,67%) в 1 группе и у 26 человек (86,67 %) во 2 группе, при сравнении значений прогестерона достоверных различий в первых двух группах не получено ( $p=0,406289$ ) (показатели прогестерона в первых двух группах нормализовались у 100 % женщин). У пациенток контрольной группы показатели эстрогенов и прогестерона находились в пределах нормальных значений как в начале исследования, так и через 7 месяцев после него. Динамика содержания половых стероидов в сыворотке крови представлена на рис. 1 и 2.

После повторного исследования параметров КИГ выявлены следующие изменения у пациенток первых двух групп: изменились показатели - ФС, ИН и АР организма. ФС у больных 1 группы достоверно улучшилось, этот параметр составил (7,7 (5 – 10)), ( $p=0,007822$ ), т.е. на 6,2 усл.ед. больше, чем до лечения, а вот у женщин 2 группы показатель ФС ухудшился на 1,5 усл. ед. и составил (4 (-1 – 6)), ( $p=0,010508$ ). Параметр ИН в 1 группе значительно улучшился, он понизился до нормальных показателей и составил (123,5 (88 – 145)) усл.ед., ( $p=0,000453$ ), во 2 группе этот показатель после лечения тоже понизился и составил (157,5 (115 – 537)), ( $p=0,004775$ ), но не достиг нормальных значений. АР организма повысилась у пациенток 1 группы на 6 усл. ед., этот параметр после лечения составил (5 (4 – 8)) усл. ед., ( $p=0,000036$ ); а у больных 2 группы этот показатель практически не изменился - (0 (-3 ÷ 2)), ( $p=0,754794$ ). У женщин 3 группы показатель ФС незначительно улучшился - (9 (7 – 12)) усл. ед., ( $p=0,367622$ ), параметр ИН практически не изменился ( $p=0,138836$ ) и составил (67 (45 – 127)) усл.ед., что соответствует нормальным значениям, АР организма у пациенток 3 группы несколько улучшились, этот показатель составил (7 (6 – 8)) усл.ед. против (5 (4 – 7)) усл. ед. – показателя, который определялся в начале исследования,

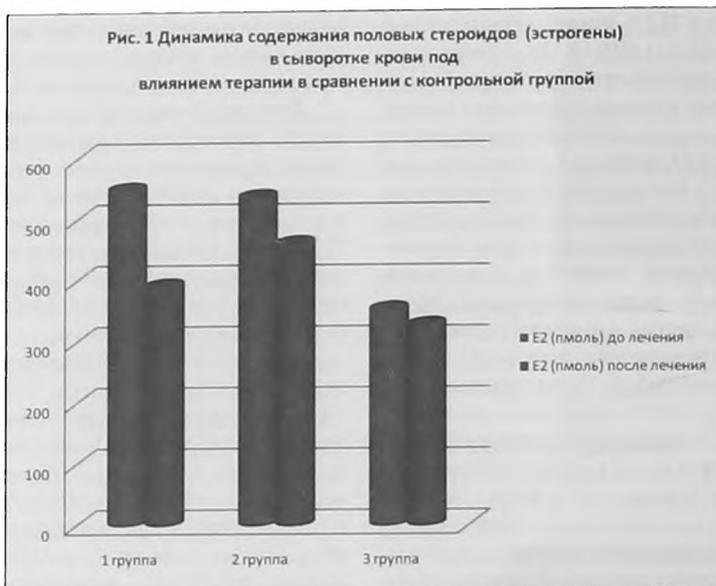


Рис. 1. Динамика содержания половых стероидов (E2) в сыворотке крови под влиянием терапии в сравнении с контрольной группой

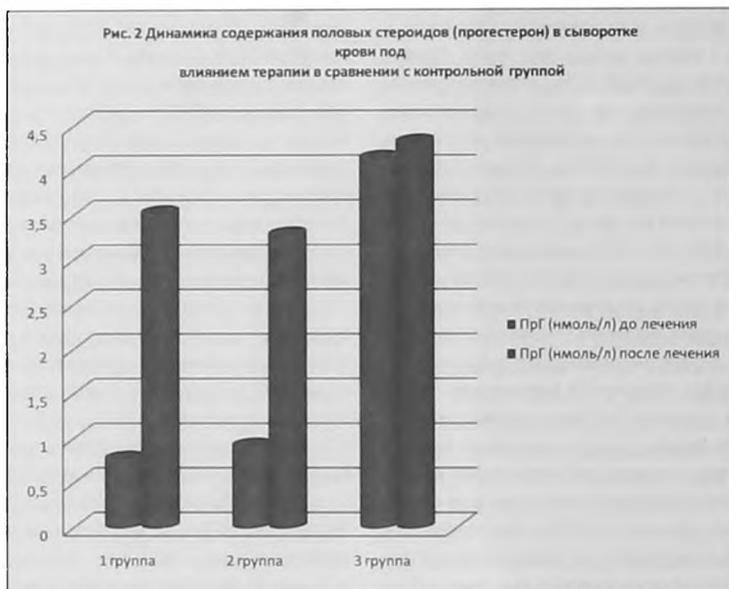


Рис. 2. Динамика содержания половых стероидов (прогестерон) в сыворотке крови под влиянием терапии в сравнении с контрольной группой

( $p=0,000121$ ). Параметр ВР практически не изменился и составил (0,146 (0,11 – 0,2)) с в 1 группе, ( $p=0,163485$ ), (0,12 (0,08 – 0,24)) с – во 2 группе, ( $p=0,54809$ ), (0,245 (0,19 – 0,3)) с – в 3 группе, ( $p=0,155837$ ).

В первых двух группах после лечения и реабилитационного периода и у женщин 3 группы вновь была исследована функция эндотелия. В результате проведенного эксперимента определено, что дисфункция эндотелия претерпела заметное изменение – улучшение функции эндотелия в значительной степени наблюдалось у пациенток 1 груп-

пы, медиана диаметра ПА после пробы составила 0,4 см (0,35 – 0,42), ( $p=0,020686$ ), при проведении пробы с реактивной гиперемией патологическая реакция выявлена лишь у 5 больных в 1 группе (16,7 %), что лучше предыдущего показателя на 39,9 % ; во 2 группе значительно в меньшей степени улучшилась эндотелиальная функция, медиана диаметра ПА после пробы составила 0,3 см (0,28 – 0,35), ( $p=0,584713$ ), вазоспазм после пробы выявлен у 14 больных (46,7 %), лишь у 3 пациенток 2 группы (10 %) функция эндотелия улучшилась; в 3 группе ( $p=0,027709$ ) медиана ди-



Рис. 3. Прирост диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией в первых двух группах после лечения в сравнении с контрольной группой

аметра ПА после пробы – 0,36 см (0,31 – 0,39), у 5 пациенток контрольной группы (16,7 %) проба была положительной (вазоспазм), у 1 женщины из 6 нормализовались показатели пробы с реактивной гиперемией. Резюмируя, можно отметить тот факт, что улучшение функции эндотелия в 1 группе по сравнению с большими 2 группы больше на 30 %, на 3,3 % улучшились результаты в контрольной группе. Прирост диаметра ПА после проведения пробы с реактивной гиперемией в 1 группе составил 9,31 %, что является прогностически очень хорошим показателем (улучшился на 8,56 % по сравнению с исходной цифрой), хотя всего на 0,69 % не достигает нормальных показателей, во 2 группе показатель прироста диаметра ПА составил минус 0,8 %, по сравнению с исходным уровнем он ухудшился на 0,86 %, в контрольной группе этот показатель несколько улучшился (на 2,04 %) и составил 13,9% (рис. 3). Важно, что на ранних стадиях дисфункция эндотелия является частично обратимой [14], при условии исключения неблагоприятного фактора, например, курения [15]. Исследования последних лет доказали, что эндотелий - это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ИБС, который также участвует и в воспалительных реакциях [16], а поскольку доказана роль хронического воспалительного процесса в развитии гиперпластических заболеваний гениталий [11], а также учитывая, что потенциальным механизмом эндотелиальной дисфункции является увеличение уровня провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), подавляющих синтез NO [16], становится не удивительным, что дисфункция эндотелия имеет место у женщин репродуктивного возраста. Существенно увеличенное влияние симпатического отдела ВНС на деятельность сердца у больных с гиперпластическими заболеваниями гениталий повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям, что имеет немаловажное значение в патогенезе дисфункции эндотелия. Кроме того, наличие дис-

баланса половых стероидов (гиперэстрогемия и гипопрогестеронемия) в условиях патологии системы органов репродукции, имеющей основой развития в большинстве своем нейро-эндокринный дисбаланс, несомненно, оказывает и экзогенитальное влияние.

## Выводы

1. Ухудшение функции эндотелия у больных с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенной направленностью, объясняется комплексом причин, характеризующимся влиянием дисбаланса женских половых гормонов, преобладанием влияния симпатического отдела ВНС на деятельность сердца, снижением АР организма.

2. Оптимальные результаты по достижению нормализации гормонального гомеостаза, параметров ВНС и показателей функции эндотелия у женщин с гиперпластическими заболеваниями гениталий достигнуты при включении в схему лечения А-ГнРГ (бусерелина).■

*Федотова Л.В., аспирант кафедры внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Новоградская Е.В., врач ультразвуковой диагностики МУ ЦГКБ № 24 г. Екатеринбурга; Андреев А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Коновалов В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Федотова Лариса Валентиновна, 620034, г. Екатеринбург, ул. Готвальда, д.б, кор. 1, кв. 79. medlight65@mail.ru*

## Литература:

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Москва. Изд. Группа «ГЭ-ОТАР - Медиа». 2011 - С. 403.
2. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart J.* - 1986. - Vol. 111. - P. 383-390.
3. Kuh D., Langenberg C., Hardy R. et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study // *BJOG.* - 2005. - Vol. 112. - P. 476-485.
4. Grodstein F., Manson J.E., Colditz G.A. et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease // *Ann. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 133. - P. 933-941.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. Медиа Сфера. 2002. 312 с.
6. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. Практика. Москва. 1999. 459 с.
7. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // *Lancet.* 1992. Vol. 340, п 8828. P. 1111 -1115.
8. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 Suppl. 3. P. 29-32.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. // *J. Amer. Coll. Cardiology.* 1994. Vol. 24, п 2. P. 471-476.
10. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J.E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.* 1995. Sep;74(3). P. 247-253.
11. Лукач А.А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2010.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *European Heart Journal.* - 1996. - п 17. - P. 354-381.
13. Баевский Р. М. Проблема оценки и прогнозирования функционального организма и ее развитие в космической медицине / Р. М. Баевский / *Успехи физиологических наук.* - 2006. - Т. 37. - п 3. - с. 42-57.
14. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997 Aug;30(2):325-3340.
15. Raitakari O.T., Adams M.R., McCredie R.J., Griffiths K.A., Celermajer D.S. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann. Intern. Med.* 1999 Apr 6;130(7):578-8141.
16. Хабибулина М.М., Серебренников Р.В., Иорданиди Я.С., Гришина И.Ф. Процесс ремоделирования левых камер сердца и дисфункция эндотелия периферических сосудов у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы. *Журнал "Кардиология"* п2, 2009.