

Хронобиологические особенности состояния здоровья больных генитальным эндометриозом.

П.Г. Хетагурова, Л.В. Цаллагова, Л.Т.Урумова



Д.м.н., проф., директор
ИБМИ ВНЦ РАН
Л.Г. Хетагурова



Д.м.н., проф., зав. каф.
акушерства и гинекологии
СОГМА
Л.В. Цаллагова



Зав. отд. МСЧ 123
ФМБА РФ
Л.Т. Урумова

Одно из приоритетных направлений развития медицины последних десятилетий – хрономедицина изучает ритмические процессы в организме человека в условиях здоровья и при различных видах патологии (Н.А. Агаджанян, 1983; Н.А. Агаджанян с соавт., 1998; Н.Р. Деряпа с соавт., 1985; Ф.И. Комаров с соавт., 1966; Л.Г. Хетагурова с соавт., 2004; Aschoff J., 1985; Halberg F., 1969; Reinberg A., 1980 и др.). Изучение причин и механизмов развития отклонений в системе временной организации поврежденной физиологической системы, ее функции и роли этих нарушений в патогенезе развития дисрегуляционной патологии в целостном организме являются ключевой проблемой хронопатологии (Ф.И. Комаров, Ю.А. Романов, Л.Г. Хетагурова, 2002; Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт с соавт., 1996; Ю.А. Романов, 1989). Поиску новых путей оптимизации лечения и коррекции нарушений адаптации на новой хронобиологической основе посвящены частные разделы общей хрономедицины: хронопрофилактика, хроноадаптация, хронотерапия, хронореабилитация, экспериментальная и клиническая хронопатофизиология, возникшая на стыке хронобиологии, хрономедицины и хронопатологии (Н.А. Агаджанян с соавт., 1998; Б.С. Алякринский, 1985; В.А. Доскин, Н.Н. Куйнджи, 1989; Р.М. Заславская с соавт., 1996; Ф.И. Комаров с соавт., 1989; Л.Г. Хетагурова, К.Д. Салбиев и соавт., 2000).

Несмотря на явные успехи хрономедицины последнего десятилетия биоритмологические исследо-

вания в гинекологической практике весьма ограничены. Репродуктивная система, как всякая функциональная система, характеризуется устойчивой структурой, взаимодействует информационными связями с другими интегративными системами организма, являясь лишь частью целого (Е.М. Вихляева, 2000). Как и другие функциональные системы, репродуктивная система четко организована во времени, являясь частью общей циркадианной системы организма, синхронизирующей множественные ритмические нейроэндокринные процессы и обеспечивающей оптимальный режим их функционирования, сдвиги в которой являются первоначальными признаками патологических процессов (Н.А. Агаджанян с соавт., 1998 и др.). Хроноструктуру физиологических функций изучали у здоровых женщин и при беременности, у больных аднекситом и миомой матки в разные фазы овариально-менструального цикла, суточные, сезонные и лунные биоритмы показателей кардиореспираторной системы, аксилярной и базальной температуры, электролитного обмена, интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы (Н.А. Агаджанян с соавт., 1998; В.Д. Боровская, 1983; В.Г. Бугаев с соавт., 2000; Ю.Р. Вартанян с соавт.. 2000; Д.А. Кашкальды с соавт., 2004; С.И. Краюшкин, 2000; И.В. Радыш, 2000; О.Н. Харкевич, 2004; Л.В. Чопикашвили, Л.В. Цаллагова с соавт.. 2000 и др.).

К числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний женщин репродуктивного возраста относят эндометриоз, обнаруживающийся более чем у 50% страдающих бесплодием. В патогенезе эндометриоза особое значение имеют дисрегуляция нейро-эндокринной системы, нарушения иммунного гомеостаза, генетические и другие факторы нарушения механизмов адаптации (Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, 1998; Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян, 2004; В.П. Баскаков, 1990; Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков, 1985; И.Г. Ищенко, Е.А. Кудрина, 2002; Н.В. Старцева, 1983; А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, 1996; Л.Я. Супрун, 1983; А.Л. Тихомиров с соавт., 2004; P.R.Koninckx, D.Barlow, 1998; P.R.Koninckx, S.Kennedy, D.Barlow, 1998; D.B.Redwine, M.D., 1998 и др.). Однако, несмотря на длительный период изучения, патогенез эндометриоза продолжает оставаться неясным, роль биоритмов в механизмах формирования базового патологического процесса не изучена. В разные фазы менструального цикла у больных эндометриозом изучены циклотригантанные ритмы показателей иммунитета, факторов протеолиза, уровня суммарных цитоплазматических рецепторов в эндометрии и очагах эндометриоза, а также циркадианные ритмы гонадотропных, половых и тиреоидных гормонов, установлена десинхронизация циркадианных ритмов половых гормонов на фоне снижения иммунитета, расцененная как признак напряжения неспецифической адаптивной реакции организма (Л.Я. Супрун, Л.Е. Радецкая, Н.С. Дейкало, и соавт., 2002).

Цель исследования

Изучить особенности временной организации физиологических функций у больных генитальным эндометриозом, выявить лиц с патологическим десинхронозом и оценить роль последнего в патогенезе заболевания.

Материал и методы исследования.

В 2003-2005 г.г. мы обследовали 35 больных генитальным эндометриозом в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст составил 24,6 лет) на базе МСЧ 123 Федерального Медико-Биологического Агентства. Контрольную группу составили 50 практически здоровых женщин той же возрастной категории (сотрудники МСЧ 123 ФМБА России, сотрудники и студенты Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ РСО-А).

Большинство больных отмечали жалобы на боли внизу живота разной интенсивности, боли в пояснице, вагинальные кровяные выделения, слабость, головные боли, головокружение, нарушения сна,

аппетита. У 12 пациенток из числа обследованных – первичное бесплодие.

Клиническая картина и ультразвуковое исследование позволили установить эндометриоз матки у 14 пациенток (из них узловая форма у 2, диффузная – у 12), а эндометриоидную кисту яичника – у 21 больной. Эхографическое исследование органов малого таза осуществляли с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков (аппарат Aloka Flexus SSD 1100). Наличие генитального эндометриоза подтверждено гистологическим исследованием. Гормоны (эстрadiол, прогестерон, кортизол) определяли в сыворотке крови методом иммuno-ферментного анализа. Оценка функционального состояния центральной нервной системы проведена методом электроэнцефалографии. Результаты перечисленных исследований оценены методами вариационной статистики с помощью пакета Microsoft Excel.

Изучение временной организации физиологических функций у больных эндометриозом провели исследованием ритмов интегральных показателей: сердечно-сосудистой системы (частоты сердечных сокращений, артериального давления: систолического, диастолического, пульсового, среднего, справа и слева), аксилярной температуры справа и слева, базальной температуры и чувства времени по «индивидуальной минуте». Показатели ритмов физиологических функций измеряли у больных в стационаре в течение 3-х последовательных суток подряд через каждые 3 часа с 7.00 до 1.00 по 21 измерению в серии (с 6 часовым перерывом на ночной сон). Лица контрольной группы обследованы методом авториттометрии (после предварительного обучения) в течение 2-3-х последовательных суток по той же схеме. Результаты измерений вносили в хронокарты, которые подвергли косинор – анализу на ЭВМ нелинейным методом наименьших квадратов (анализ ритмов с неизвестным периодом при неравноотстоящих наблюдениях) (F. Halberg, 1969; Н.Л. Асланян, 1985). Хронотип у пациенток и лиц контрольной группы определяли по анкете Эстберга, самочувствие, активность, настроение – по тесту САН.

Результаты исследования и их обсуждение.

При среднегодовом анализе результатов биоритмологических исследований установлено, что у лиц контрольной группы (таб. 1) 61,5 % суточных ритмов физиологических функций представлены достоверными частотами. В спектре достоверных ритмов у обследованных превалируют циркадианные ритмы (65 %), в то время как ультра- и инфрадиан-

ные ритмы составляют 25 % и 10 % соответственно.

При сравнительном групповом анализе спектра биологических ритмов физиологических функций нами выявлены существенные различия в состоянии временной организации физиологических функций у больных эндометриозом по сравнению с контрольной группой лиц (*таб.1*).

У больных *превалируют недостоверные ритмы (51 %)* против 49 % достоверных) в отличие от лиц контрольной группы, что свидетельствует о наличии десинхроноза в основных системах

жизнеобеспечения. В спектре достоверных ритмов циркадианые ритмы у больных составляют всего 30 % против 65 % в контрольной группе, т.е. снижены более, чем вдвое. В то же время у больных генитальным эндометриозом *превалируют ультрадианные ритмы – 51 %*, составляющие в контрольной группе – 25 %, доля инфрадианных ритмов в группе больных соответствует 19 % против 10 % в контрольной группе. Полученные результаты указывают на *десинхронизацию* по признаку величины периода ритмов и свидетельствуют о *напряженном поиске успешной адаптации* у больных по признаку *удвоения доли ультрадианных частот* в системе временной организации физиологических функций.

При анализе параметров биологических ритмов физиологических функций не выявлено значимых различий мезоров у больных и лиц контрольной группы, кроме мезора *индивидуальной минуты*, который снижен у больных до 50,9 с против 57,6 в контрольной группе лиц, что подтверждает напряжение в системе временной организации и снижение емкости механизмов адаптации (Н.И. Моисеева с со-

Таблица 1.
Спектр биоритмов показателей физиологических функций у практически здоровых лиц и больных эндометриозом.

Синусоиды ритмов: САД, ДАД, ПАД, Ср.АД, справа и слева, ЧСС, t^o аксиллярная справа, слева и базальная, «индивидуальная минута»	Достоверные ритмы								Недостоверные ритмы	
	всего		ультрадианные		циркади- анные		инфради- анные			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Здоровые лица n= 650	399	61,5	100	25	239	65	40	10	251	38,5
Больные n= 450	220	49	112	51	66	30	42	19	230	51

Примечание: 1. ритм считается достоверным при $p=0,9-1,00$; 2. n – количество анализируемых синусоид; 3. Показатели: САД, ДАД, ПАД, Ср.АД, – системическое, диастолическое, пульсовое, среднее артериальное давление, ЧСС- частота сердечных сокращений, t^o – температура.

авт., 1981) больных генитальным эндометриозом.

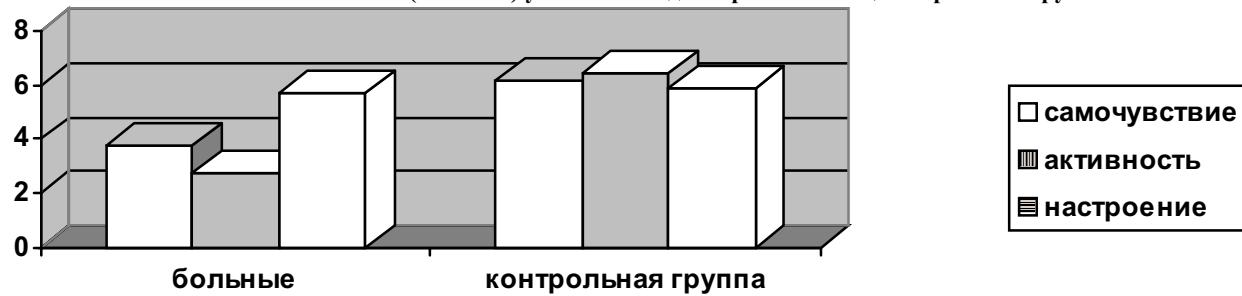
Амплитуда параметров биоритмов у больных снижена в сравнении с амплитудой показателей у лиц контрольной группы, что отражает нарушение динамики физиологических процессов и подтверждает снижение адаптивной емкости защитно-компенсаторных механизмов у больных (Н.А. Агаджанян с соавт., 1998; Л.Г. Хетагурова соавт., 2002, 2004 и др.).

Более, чем у половины больных установлен индифферентный хронотип (55 %), меньше доля лиц со слабо выраженным утренним хронотипом (34 %), доля лиц со слабо выраженным вечерним хронотипом – 12 %. Положение *акрофаз* биологических ритмов основных систем жизнеобеспечения у большинства больных не соответствует хронотипу – зона ее блуждания увеличена более, чем на 3 часа, что подтверждает наличие хронического межсистемного десинхроноза.

Нарушения временной организации физиологических функций у больных сопровождаются дизрегуляторными нарушениями в нейро-эндокринной системе: повышением концентрации прогестерона и

Диаграмма 1.

Показатели теста САН (в баллах) у больных эндометриозом и лиц контрольной группы



Примечание: С-самочувствие, А-активность, Н- настроение.

эстрадиола в крови в сравнении с контрольной группой, а также нарушениями электрической активности головного мозга по *регуляторному типу* с признаками *ирритации подкорковых структур*.

Одновременно, отмечается снижение баллов теста САН у больных эндометриозом в сравнении с контрольной группой лиц (*диаграмма 1*), более заметное при оценке самочувствия и активности.

Таким образом, сопоставительный анализ результатов хрономедицинского обследования больных генитальным эндометриозом с контрольной группой лиц выявил существенное нарушение временной организации основных систем жизнеобеспечения у больных эндометриозом в форме хронического патологического десинхроноза. Одинаковый возрастной состав обследуемых групп (лиц контрольной группы и больных) позволил исключить влияние возраста на временную организацию физиологических функций, что позволяет связать изменения в ритмической организации физиологических систем с основным заболеванием.

При индивидуальном хроноанализе результатов обследования больной С.Л.И. 26 лет (*рис. 1*) (№ истории болезни 7487, МСЧ 123 ФМБА России, 2003

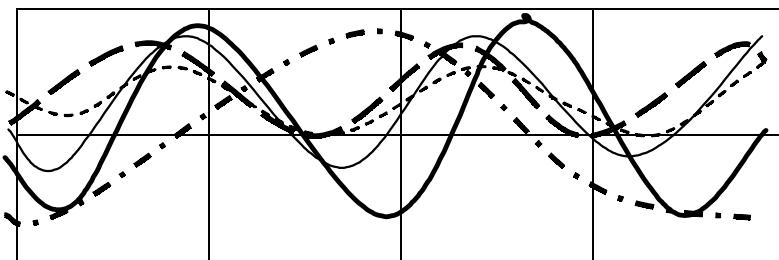
г.), индифферентного хронотипа, с диагнозом: «Эндометриоидная киста левого яичника. Хронический сальпингит» выявлено следующее: 8 из 13 ритмов показателей физиологических функций у больной - недостоверны. Достоверные ритмы (5) представлены циркадианным (1), инфрадианным (1)- и ультрадианными ритмами (3): циркадианный ритм - САД справа, ультрадианные ритмы – ДАД и Ср.АД справа и т° базальная, инфрадианный ритм – «ИМ».

Мезоры показателей САД, ДД, СрАД и ИМ снижены в сравнении с контрольной группой лиц, что свидетельствует о снижении емкости адаптации и ее напряжении. Мезор базальной температуры увеличен сравнительно с контролем.

Амплитуды ритмов снижены, кроме амплитуды ИМ, которая повышена, по сравнению с контрольной группой. Большинство акрофаз смещены на первую половину суток, кроме акрофазы ИМ, смещенной на ночь. Акрофазы ритмов показателей артериального давления (САД, ДАД и Ср. АД справа) синфазаны между собой и базальной температурой, противофазны с акрофазой ритма ИМ.

На электроэнцефалограмме у больной умеренно выраженные изменения по регуляторному типу и

Параметры	САДд	САДс	ДАДд	ДАДс	СрАДд	СрАДс	ПДд	ПДс	т°д	т°с	т°баз	ЧСС	ИМ
Период	28,22	19,32	19,59	18,64	18,49	18,84	22,36	36,12	17,2	44,1	18,7	24,5	52,7
Мезор	96,94	96,67	61	61,83	79,48	78,75	35,88	33,86	35,9	35,9	37,2	83,57	53,24
Ампл.	5,405	4,521	2,65	2,63	4,17	3,17	3,403	3,69	0,25	0,28	0,26	5,92	10,18
Акроф.	12ч22	10ч23	12ч34	11ч28	12ч19	11ч58	4ч49	14ч16	12ч3	34,3	9ч28	23,28	23,18
P	0,924	0,754	0,902	0,77	0,97	0,741	0,49	0,534	0,74	0,703	0,98	0,605	0,95



Примечание: ритм считается достоверным при $p = 0,9-1,0$.

Рис. 1. Индивидуальный хроноанализ ритмов показателей физиологических функций больной генитальным эндометриозом С.Л.И. с патологическим межсистемным десинхронозом.

признаки ирритации подкорковых структур мозга.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что у больной С.Л.И. наряду с общими чертами десинхроноза (*рис.1*): существенное (более 70%) повышение доли недостоверных ритмов, почти полное исчезновение достоверных циркадианых ритмов, снижение амплитуд, смещение акрофаз и противофазность ритмов физиологических функций, имеются индивидуальные особенности временной организации физиологических функций, сопровождающие генитальный эндометриоз, которые выражаются в резком *повышении доли ультрадианных достоверных ритмов* в общем спектре достоверных частот. Достоверно снижен *мезор «индивидуальной минуты»*, амплитуда показателя повышена.

Выводы

1. Временная организация физиологических функций больных генитальным эндометриозом находится в состоянии хронического патологического межсистемного десинхроноза.

темного десинхроноза по результатам группового и индивидуального хроноанализа и характеризуется:

- Значительным *снижением доли достоверных ритмов*, прежде всего, *циркадианных*;
- Существенным *увеличением доли недостоверных ритмов*;
- Смещением акрофаз ритмов по оси времени и несовпадением их с хронотипами больных;
- Асинхронностью ритмов сопряженных систем;
- Отклонением мезоров от нормальных величин;
- *Снижением амплитуд* ритмов большинства показателей.

2. Характерной особенностью *патологического десинхроноза*, одного из ключевых звеньев патологического процесса, лежащего в основе генитального эндометриоза является:

- Значительное *увеличение доли ультрадианных ритмов* в спектре частот временной организации физиологических функций.

Литература

1. **Агаджанян Н.А., Радыш И.В., Краюшкин С.И.** Хроноструктура репродуктивной функции. – М.: Изд. фирма «КРУК», 1998. 248с.
2. **Агаджанян Н.А.** Адаптация и резервы организма. – М.: Физ-ра и спорт, 1983. 176 с.
3. **Адамян Л.В., Гаспарян С.А.** Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2004. 228 с.
4. **Адамян Л.В., Кулаков В.И.** Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 320 с.
5. **Алякринский Б.С., Степанова С.И.** По закону ритма. – М.: Наука, 1985. 176 с.
6. **Асланиян Н.Л.** Автоматизированная система обработки медико-ритмологической информации // Медтехника. 1985. № 6. С.35–38.
7. **Баскаков В.П.** Клиника и лечение эндометриоза. – Л.: Медицина, 1990. 240 с.
8. **Боровская В.Д.** Суточные колебания кожной температуры у больных миомой матки // Акуш. и гинекол. 1974, № 12. С.37–44.
9. **Бугаев В.Г., Чурилова В.С., Руженкова И.В.** Суточные ритмы начала родовой деятельности в условиях низкогорья Ставропольского края // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации». – М.: Изд-во РУДН, 2000. С.45.
10. **Дворянский С.А., Арасланова С.Н.** Влияние сезонного ритма на частоту преждевременных родов // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации». – М.: Изд-во РУДН, 2000. С.45.
11. **Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С.** Проблемы медицинской биоритмологии. – М.: Медицина, 1985. 208 с.
12. **Доскин В.А., Куинджи Н.Н.** Биологические ритмы растущего организма. – М.: Медицина, 1989. 224 с.
13. **Железнов Б.И., Стрижаков А.И.** Генитальный эндометриоз. – М.: Медицина, 1985. 159 с.
14. **Заславская Р.М., Петухова Е.Ю., Кулкаева Ж.Д.** Хронотерапия ишемической болезни сердца. – М.: Научно-изд. объединение «Квартет», 1996. 252.
15. **Интегративная медицина и экология человека / Под ред. акад. Н. А. Агаджаняна.** – Изд. АГМА, 1998. 355с.
16. **Ищенко И.Г., Кудрина Е.А.** Эндометриоз. Диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. 104с.
17. **Кашкальды Д.А., Левенец С.А., Дынник В.А.** Сезонные колебания показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при ювенильных маточных кровотечениях // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации». – М.: Изд-во РУДН, 2000. С. 89.
18. **Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А.** Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. – Л.: Медицина, 1966. 200с.
19. **Комаров Ф.И., Раппопорт С.И., Малиновская Н.К.** К проблеме управления биоритмами организма / Клин. медицина. – 1996. № 8. С.4–6.

- 20.** Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Хетагурова Л.Г. Дизрегуляционная хронопатобиология // Дизрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов.– М.: Медицина, 2002. С.157–175.
- 21.** Краюшин С.И. Хронофизиологические особенности интенсивности перекисного окисления липидов у женщин // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации». – М.: Изд-во РУДН, 2000. С. III.
- 22.** Моисеева Н.И., Сысуев В.М. Временная среда и биологические ритмы.– М., 1981. 128с.
- 23.** Радыш И.В. Хронофизиологические особенности кардиореспираторной системы у женщин при физической нагрузке // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации». – М.: Изд-во РУДН, 2000. С.158–159.
- 24.** Романов Ю.А. Проблемы хронобиологии.– М.: Знание, 1989. 64 с.
- 25.** Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой.– М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2000. 768 с.
- 26.** Старцева Н.В. Иммунные механизмы возникновения и развития эндометриоза // Акуш. и гинекол. 1983, № 2. С.44–46.
- 27.** Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты.– М.: Медицина, 1996. 330с.
- 28.** Супрун Л.Я. Характеристика иммунологического статуса больных эндометриозом // Акуш. и гинекол. 1983, № 2. С.41–44.
- 29.** Супрун Л.Я., Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С. Роль нарушений биоритмов в возникновении гормонально зависимой патологии – эндометриоза матки. 2002 / www.newhost.ru.
- 30.** Тихомиров А.Л., Лубнин Д.И. Эндометриоз: этиопатогенез, диагностика и лечение /Фарматека, № 17. 2004. С. 50–56.
- 31.** Харкевич О.Н. Роль десинхроноза циркадианных биоритмов гормонов в патогенезе патологии беременных // Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации» – М.: Изд-во РУДН, 2000. С. 210.
- 32.** Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья. – Владикавказ, 2000. 175 с.
- 33.** Хронопатология /Л.Г.Хетагурова, С.Д.Беляев, Ф.С.Датиева, М.Р.Катаева, И.Р.Тагаева. – М.:Наука, 2004. 355 с.
- 34.** Хронобиологические аспекты репродуктивной функции по материалам женской консультации г.Владикавказа РСО-А /Л.В.Чопикашвили, Л.В.Цаллагова, Ф.К.Руруа и др. //Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации».-М.: Изд-во РУДН, 2000.- С.223.
- 35.** Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И.Комарова.- М.: Медицина, 1989.- 400с.
- 36.** Хроноструктура преждевременных родов /Ю.Р.Вартанян, А.Г.Бабаян, И.А.Петрова с соавт.// Материалы I Международной конференции «Хроноструктура и хроноэкология» репродуктивной функции и IX Международной конференции «Эколого-физиологические механизмы адаптации».-М.: Изд-во РУДН, 2000.- С.47.
- 37.** Aschoff J. Circadian systeme //PfluderecArch.-1985. – vol.403. –P.1.
- 38.** Halberg F. Chronobiology. Ann.Rev. of Physiol.-1969. – vol.31.- P.675.
- 39.** P.R.Koninckx, D.Barlow. Хирургическое лечение эндометриоза. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Материалы Международного конгресса. -М., 1998. - 536с.
- 40.** P.R.Koninckx, S.Kennedy, D.Barlow. Роль перitoneальной жидкости в развитии эндометриоза / Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы Международного конгресса. -М., 1998. -С. 238- 243.
- 41.** D.B.Redwine. Эндометриоз яичников: маркер распространенного эндометриоза таза и яичников / Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы Международного конгресса. -М., 1998. -C.225-229.
- 42.** Reinberg A. Chronobiologie et morbidite //Am. Med., Intern.-1980.- vol.131. – P.195-198.
- 43.** Chronopathology. Vol.II. /L.G.Chetagurova, K.D.Salbiyev, M.R.Katayeva et al.- Vladikavkaz, 2004.- 255p.

