

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ С ФОКУСОМ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Владимирский В.Е.¹, Хассабалла Фахрельдин Мохамед¹, Владимирский Е.В.¹, Думлер А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: vladimirskii_v@mail.ru

Целью исследования было провести клиническое исследование влияния сульфидной бальнеотерапии на клинические проявления, гемодинамику, микроциркуляцию и функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Обследовано 82 пациента с артериальной гипертензией (АГ) и предиабетом, которые методом рандомизации разделены на две группы - сравнения (42 пациента) и наблюдения (40 пациентов). Все пациенты, включенные в настоящее исследование, получали стандартизованную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям. Пациенты группы наблюдения дополнительно получали комбинированную сульфидную бальнеотерапию в течение 14 дней. Лечебный комплекс состоял из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера. Исследовательская программа (исходно и на 14-18 день бальнеологического лечения) предполагала оценку жалоб пациентов, качества жизни (КЖ) по шкале SF 36; проведение суточного мониторинга артериального давления (АД), оценку гемодинамики (импедансометрическим способом) на аппаратном комплексе «Эскулап», состояния микроциркуляции по данным Микротеста (ФМ Диагностика, Пермь, Россия). Комплексное лечение с включением сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и предиабетом привело к уменьшению балла по шкале клинических проявлений, связанных с АГ и увеличению интегрального балла КЖ. На фоне тестового лечения у больных АГ и предиабетом наблюдается уменьшение индекса времени гипертензии по систолическому АД за сутки, по систолическому и диастолическому АД в ночные часы, а также по среднему значению диастолического АД ночью, значимое увеличение показателей, характеризующих податливость аорты, отмечается улучшение состояния эндотелиального и нейрогенного контура регуляции кожного микротока. Таким образом, сульфидная бальнеотерапия - эффективный метод лечения АГ и предиабета, который может быть использован в дополнение к медикаментозной терапии.

Ключевые слова: сульфидная бальнеотерапия, артериальная гипертензия, предиабет, микроциркуляция, артериальное давление

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF SULFIDE BALNEOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND PREDIABETES WITH A FOCUS ON THE STATE OF HEMODYNAMICS AND MICROCIRCULATION

Vladimirskiy V.E.¹, Hassaballa Fakhreldin Mohamed¹, Vladimirskiy E.V.¹, Dumler A.A.¹

¹Perm State Medical University named after. academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia, Perm, e-mail: vladimirskii_v@mail.ru

The aim of the study was to conduct a clinical study of the effect of sulfide balneotherapy on clinical manifestations, hemodynamics, microcirculation and endothelial function in patients with arterial hypertension and prediabetes. We examined 82 patients with arterial hypertension (AH) and prediabetes, who were randomized into two groups - comparison (42 patients) and observation (40 patients). All patients included in this study received standardized medical therapy according to clinical guidelines. Patients in the observation group additionally received combined sulfide balneotherapy for 14 days. The medical complex consisted of 8 general baths and 7 sessions of applications of silt sulfide mud of the Suksun Lake. The research program (initially and on the 14th-18th day of balneological treatment) included an assessment of patient complaints, quality of life (QoL) on a scale of SF 36; daily monitoring of blood pressure (BP), assessment of hemodynamics (by the impedance method) on the Esculap hardware complex, the state of microcirculation according to Microtest (FM Diagnostics, Perm, Russia). Complex treatment with the inclusion of sulfide balneotherapy in patients with hypertension and prediabetes led to a decrease in the score on the scale of clinical manifestations associated with hypertension and an increase in the integral score of QoL. Against the background of test treatment in patients with hypertension and prediabetes, there is a decrease in the time index of hypertension in terms of systolic BP per day, in terms of systolic and diastolic BP at night, as

well as the average value of diastolic BP at night, a significant increase in indicators characterizing aortic compliance, and there is also an improvement in the state of the endothelial and neurogenic circuit of the regulation of skin microcurrent. Thus, sulfide balneotherapy is an effective method for the treatment of hypertension and prediabetes, which can be used in addition to drug therapy.

Keywords: sulfide balneotherapy, arterial hypertension, prediabetes, microcirculation, blood pressure

АГ и предиабет — широко распространенные заболевания, которые очень часто сосуществуют и связаны с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. До трети людей с АГ инсулинорезистентны и соответствуют диагностическим критериям метаболического синдрома [1].

Существующие медикаментозные методы лечения АГ и предиабета не могут рассматриваться как единственная основа терапии данной категории пациентов. Создание многоэтапной системы реабилитации больных АГ с предиабетом позволит во многом решить эту проблему. Одним из основных этапов лечения следует рассматривать организацию реабилитационных центров на базе санаторно-курортных учреждений, где возможно проведение комплексного лечения, в том числе с использованием региональных природных факторов. Бальнеотерапия – это эффективный, хорошо переносимый дополнительный подход к лечению нескольких патологий, таких как сердечно-сосудистые, респираторные, желудочно-кишечные, эндокринные, ревматические и неврологические заболевания [2]. Преимуществом данного вида лечения является также тот факт, что осуществляется воздействие на все составляющие коморбидной патологии.

Сероводород (H_2S) является третьим эндогенным сигнальным газотрансмиттером после оксида азота и монооксида углерода. Он физиологически вырабатывается цистатионин-гамма-лиазой, цистатионин-бета-синтазой и 3-меркаптопируватсертрансферазой. H_2S привлекает все большее внимание как важная эндогенная сигнальная молекула из-за его значительного воздействия на сердечно-сосудистую и нервную системы.

Биологические роли эндогенного H_2S многочисленны. H_2S является основным гиперполяризующим фактором эндотелия (EDHF), который вызывает гиперполяризацию и вазорелаксацию сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток, активируя АТФ-чувствительные калиевые каналы средней и малой проводимости посредством цистеин S-сульфгидратации [3]. Сероводород может предотвратить вызванное цитокинами или окислителем-индуцированное повреждение через антиоксидантные эффекты [4]. H_2S может подавлять экспрессию провоспалительных факторов, ингибируя активацию NF- κ B или повышая экспрессию гемоксигеназы 1 [3]. Кроме того, H_2S может регулировать различные функции человеческого тела за счет цитопротекторного, антифибротического, антиапоптотического и ангиогенного действия [5]. Эти регуляторные функции охватывают центральную и периферическую нервную систему, регуляцию клеточного метаболизма,

иммунологических/воспалительных реакций и различные аспекты физиологии сердечно-сосудистой системы.

В сердечно-сосудистой системе основными эффектами сероводорода являются кардиопротекция, снижение частоты сердечных сокращений, инотропный и проангиогенный эффекты, а также снижение артериального давления и вазодилатация [6].

Цель исследования – провести клиническое исследование влияния сульфидной бальнеотерапии на клинические проявления, гемодинамику, микроциркуляцию и функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом.

Материалы и методы исследования

Выполнено сравнительное проспективное рандомизированное исследование на курорте «Ключи» Суксунского района Пермского края. Предварительно был определен объем выборки для достижения мощности исследования 95%, которая составила 84 пациента.

На подготовительном этапе проанализировано 150 медицинских карт пациентов (сотрудников курорта и местных жителей) с артериальной гипертензией (АГ), из которых случайным образом выбраны 84 пациента для участия в исследовании.

Критерии включения в исследование следующие:

1. Наличие АГ.
2. Возраст от 40 до 65 лет.
3. Признаки предиабета устанавливались согласно критериям представленным в

методических рекомендациях «Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи» утвержденных директором ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, член-корреспондентом РАН, профессором, главным внештатным специалистом по терапии и общей врачебной практике Минздрава России Драпкиной О.М. «16» февраля 2021 г.

Критерии невключения в исследование представлены ниже.

1. Анамнестические, клинические и инструментальные признаки ишемической болезни сердца (ИБС);
2. АГ III стадии и 3 степени (на момент включения в исследование);
3. Наличие сведений о перенесенном ранее остром нарушении мозгового кровообращения;
4. Выявление лабораторных критериев и анамнестических сведений о наличии сахарного диабета (СД);
5. Любое хроническое заболевание в стадии обострения;
6. Диспансерное наблюдение у онколога;
7. Перенесенная новая коронавирусная инфекция в ближайшие 6 мес.;

8. Клинические показания для постоянного применения антитромбоцитарной и антикоагуляционной терапии;

9. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2а, 2б и 3 стадии, II, III и IV функционального класса по NYHA.

В дальнейшем методом рандомизации с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в STATISTICA, пациенты были разделены на 2 группы - наблюдения и сравнения по 42 пациента. Однако во время исследования выбыли по причине заболевания ОРВИ 2 пациента группы наблюдения. В итоге группа сравнения составила 42 пациента, а наблюдения – 40.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, получали стандартизованную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям.

Пациенты группы наблюдения дополнительно получали комбинированную сульфидную бальнеотерапию в течение 14 дней. Лечебный комплекс состоял из 8 общих ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера.

Физико-химическая характеристика примененных бальнеологических методов воздействия следующая:

1. Общие ванны с использованием низкоминерализованной сероводородной воды «Ключи» (скважина 2/28) из водоносного горизонта, расположенного на глубине 90-220 метров, с концентрацией сероводорода 120 мг/л, температура 36⁰С, экспозиция 8-10 минут, через день. Гидрохимическая формула воды: (H₂S+HS)120,0М 2,96 SO₄ 56 Cl 28 HCO₃ 16 T°-6 рН 7,8 (Na+K) 48 Mg 27 Ca 25.

2. Аппликации маломинерализованной иловой сульфидной грязи температурой 37-38⁰С, экспозиция 10-15 минут, через день. Химическая формула грязевого раствора: М 1,7 HCO₃ 91 SO₄ 8 рН 7,4-8,3 Ca 60 Mg 26 (Na+Ca) 14.

Исследовательская программа (исходно и на 14-18 день бальнеологического лечения).

1. Жалобы пациентов. Оценка выраженности клинических проявлений АГ проводилась по шкале с максимальным баллом 13.

2. Оценка качества жизни - SF 36.

3. Суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) с оценкой среднесуточных, дневных, ночных и суточных значения систолического и диастолического АД, индекса времени гипертензии, суточного индекса АД.

4. Оценка гемодинамики (импедансометрическим способом) на аппаратном комплексе «Эскулап».

5. Исследование диагностических ритмов колебаний кровотока в микроциркуляторном русле (миогенных колебаний, колебаний в нейрогенном диапазоне,

эндотелиальной активности) проводилось на аппарате «Microtest LTN-100WF» (РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175). Действие прибора основано на регистрации низкоамплитудных колебаний кожной температуры, вызванных изменением тонуса микрососудов кожи.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены пациенты АГ преимущественно II стадии и I степени повышения АД, при этом достижение целевых значений АД в группе наблюдения наблюдалось в 20% случаев, а в группе сравнения - в 17%, что говорит о плохом контроле течения АГ. Среди включенных в исследование пациентов преобладали лица с ожирением I и II степени, имеющие коморбидную патологию (средний индекс коморбидности Чарлстона в группе наблюдения и сравнения - $2(2/3)$, $p > 0,05$). Включение в исследование местных жителей и персонала, а не отдыхающих на курорте людей, позволило решить проблему, связанную с тем, что в современных бальнеологических исследованиях чаще вынужденно изучается комплексное воздействие лечебных факторов – природных и искусственных, так как пациенты предпочитают получить комплексное лечебное воздействие. В нашем исследовании в качестве тестового воздействия была использована только сульфидная бальнеотерапия, включавшая общие ванны и иловые сульфидные аппликации на зоны жировых депо.

Выявлено, что комплексное лечение больных АГ и предиабетом с включением общих сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций на зоны жировых депо способствует улучшению клинического статуса (см. рисунок 1: в группе наблюдения отмечено статистически значимое уменьшение балла по шкале клинических проявлений после курса бальнеотерапии с 8 (6/10) до 6(3/8), кроме того, отличия были статистически значимы от группы сравнения в конце курса лечения), качества жизни (см. рисунок 2: статистически значимое увеличение интегрального среднего балла по шкале SF-36 с 67 (47/83) до 79(45;85) у пациентов группы наблюдения и отсутствие значимой динамики в группе сравнения).

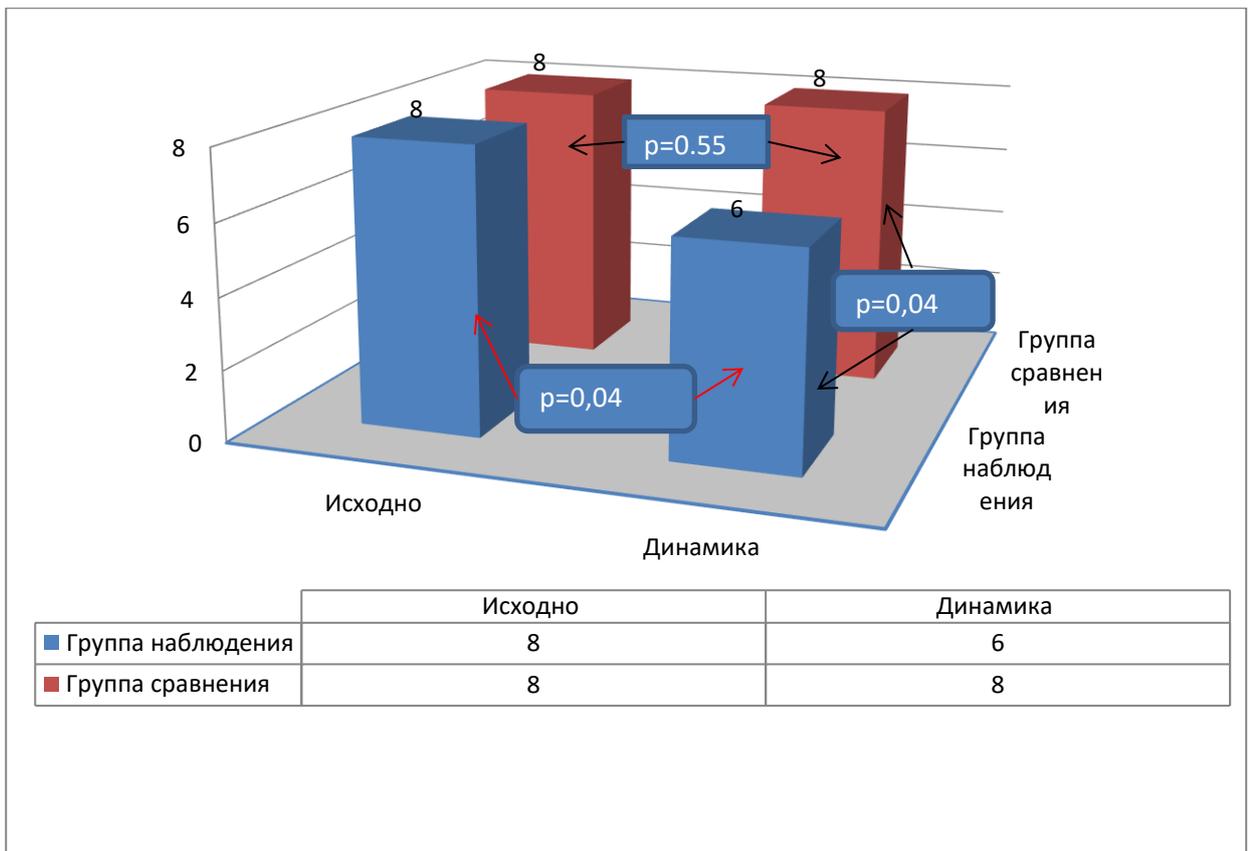


Рис. 1. Динамика бальной оценки клинических проявлений связанных с АГ у пациентов группы наблюдения и сравнения

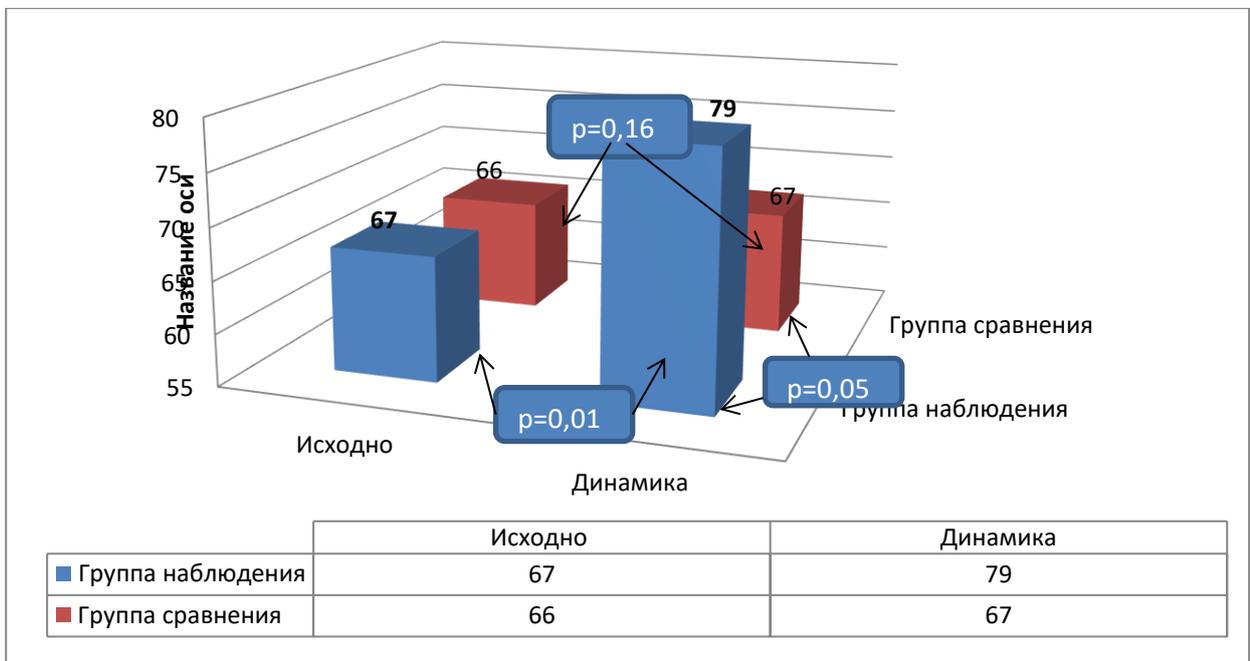


Рис. 2. Динамика бальной оценки качества жизни больных АГ и предиабетом группы наблюдения и сравнения

Динамика бальной оценки клинических проявлений, связанных с АГ и интегрального

балла по шкале SF36 в группах наблюдения и сравнения показала, что комбинированная сульфидная бальнеотерапия способствует улучшению качества жизни и уменьшает выраженность субъективных проявлений АГ. Данный факт согласуется с результатами других исследователей [7].

При анализе показателей суточного мониторинга артериального давления (АД) установлено, что достоверных изменений средних значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД) днем и ночью, а также процента их ночного снижения в течение 2-х недельного периода лечения не выявлено, однако индекс времени гипертензии по САД и ДАД днем и ДАД ночью достоверно уменьшился в группе наблюдения (см. рисунок 3).

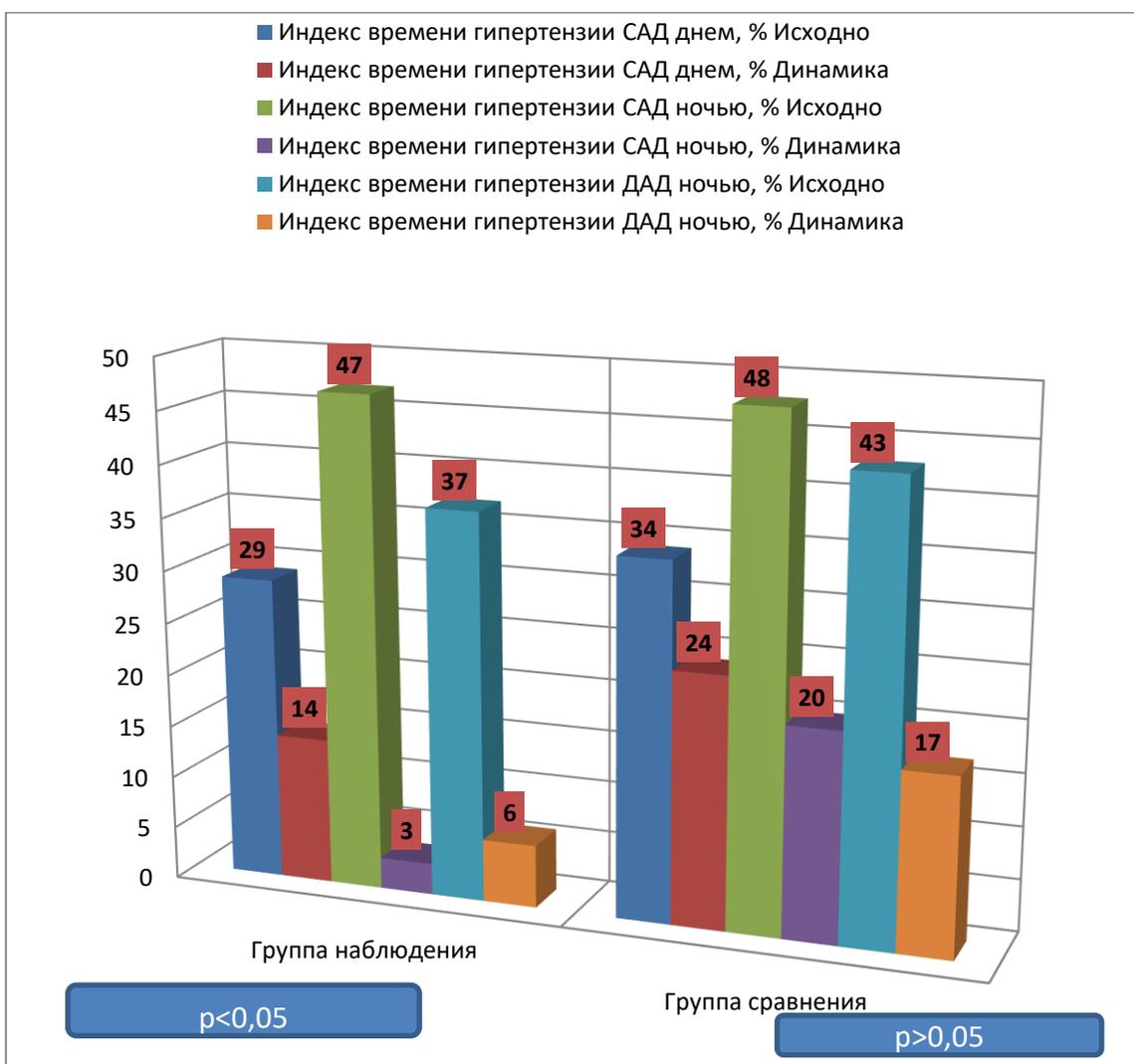


Рис. 3. Динамика показателей СМАД в ходе бальнеологического лечения пациентов с АГ и предиабетом

В нашем исследовании подтверждены гипотензивные эффекты сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ, связанные с уменьшением индекса времени гипертензии в дневные и ночные часы. Гипотензивные эффекты сульфидной бальнеотерапии показаны

также в исследовании других пермских ученых [8], которые подчеркивали, что данный эффект ванн обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики и гуморальный гомеостаз.

В представленном нами исследовании у пациентов с АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеотерапии отмечалось значимое улучшение импедансометрических показателей гемодинамики, характеризующих податливость аорты (максимальная объёмная скорость оттока крови (МОСО) и конечная систолическая податливость артериальной системы (КСПА)) и контрактильность миокарда (максимальное объёмное ускорение изгнания (МОУИ), пиковая мощность изгнания (ПМИ)) на фоне снижения среднего АД (среднее артериальное давление (СрАД)) (аппарат Эскулап, метод – модифицированная грудная тетраполярная реополикардиография) [9] (табл. 1).

Таблица 1

Динамика полиреокардиографических показателей гемодинамики после сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ и предиабетом

Фаза исследования	Показатель	Медиана (25-ый;75-ый перцентиль)	P (Вилкоксон)	Медиана (25-ый;75-ый перцентиль)	P (Вилкоксон)	P (Уитни-Манн)
		Группа сравнения		Группа наблюдения		
Динамика	КСПА (гемо), см ³ /с/кПа	0,35 (0,29;0,44)	0,09	0,45 (0,34;0,57)	0,33	0,02
Исходно	КСПА (гемо), см ³ /с/кПа	0,29 (0,25;0,38)		0,43 (0,33;0,49)		>0,05
Динамика	МОСО (гемо), см ³ /с	43,87 (33,28;45,75)	0,33	56,5 (39,27;68,53)	0,95	0,02
Исходно	МОСО (гемо), см ³ /с	34,46 (31,38;46,82)		52,02 (38,6;57,55)		>0,05
Динамика	МОУИ (гемо), л/с ²	1,43 (1,38;1,56)	0,09	1,9 (1,85;2,31)	0,35	0,05
Исходно	МОУИ (гемо), л/с ²	2,66 (1,4;2,01)		3,11 (2,23;3,12)		>0,05
Динамика	ПМИ (гемо), Вт/с	26,73 (22,41;28,55)	0,38	35,49 (24,27;41,63)	0,45	0,04
Исходно	ПМИ (гемо), Вт/с	28,52 (23,93;36,08)		38,74 (29,77;44,82)		>0,05
Динамика	СрАД (гемо), кПа	14,3 (13,91;15,02)	0,27	12,86 (12,52;14,08)	0,5	0,02
Исходно	СрАД (гемо), кПа	14,3 (12,52;14,96)		14,08 (13,91;14,52)		>0,05

Примечание: МОСО - максимальная объёмная скорость оттока крови, КСПА - конечная систолическая податливость артериальной системы, МОУИ - максимальное объёмное ускорение изгнания, ПМИ – пиковая мощность изгнания, СрАД – среднее артериальное давление.

Оценка состояния кожного микротока проводилась по протоколу измерения ответа системы микроциркуляции (МЦ) на локальный нагрев. Во время первых 3–5 минут кожа разогревалась до 42°C, после этого разогрев продолжался 10 мин, а в последующие 10 мин нагреватель отключался. Все это время непрерывно с частотой опроса 1 Гц происходила

регистрация кожной температуры $T(t)$. Амплитуда пульсаций определялась как стандартное отклонение в выбранном диапазоне частот i за интервал времени k . Обработка полученного материала проводилась с помощью компьютерной программы с применением математического метода вейвлет-анализа и получением вейвлет-спектрограмм.

Частота колебаний кровотока близкая к 0,1 Гц определяется синхронной активностью миоцитов [10]. Диагностическое значение собственно миогенных колебаний с частотой 0,07–0,145 Гц заключается в оценке состояния колебательного компонента мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло [11].

Нейрогенный диапазон колебаний (0,021-0,052 Гц по одним источникам и 0,02–0,046 Гц по другим) в спектре пульсаций кожного кровотока определяется активностью симпатического нервной системы [11]. Диагностическое значение этого диапазона частот - оценка осцилляторной компоненты симпатической адренергической регуляции артериол и анастомозов [12].

Эндотелиальный (NO-зависимый) частотный диапазон, связан с продукцией оксида азота (NO) [13,14]. Диагностическое значение эндотелиальных колебаний заключается в оценке эндотелиальной функции по изменению нормированных амплитуд колебаний в диапазоне - 0,007 и 0,01 Гц (NO-зависимый диапазон) [15].

Данные состояния кожного микротока представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты оценки кожной микроциркуляции у пациентов групп сравнения и наблюдения

Фаза исследования	Параметр	Медиана (25-ый;75-ый перцентиль)	P (Вилкоксон)	Медиана (25-ый;75-ый перцентиль)	P(Вилкоксон)	P(Уитни-Манн)
		Группа сравнения		Группа наблюдения		
Динамика	Ке	2,83 (1,74;4,86)	0,85	1,77 (1,24;3,16)	0,04	0,04
Исходно	Ке	2,95 (1,4;4,09)		1,33 (0,76;2,49)		0,29
Динамика	Км	1,79 (1,47;3,69)	0,06	2,17 (0,89;3,72)	0,28	0,73
Исходно	Км	3,21 (1;5,26)		1,68 (0,89;2,94)		0,83
Динамика	Кп	2,65 (1,9;3,74)	0,55	2,71 (1,33;4,96)	0,001	0,05
Исходно	Кп	3,74 (1,35;5,72)		2,56 (1,29;3,89)		0,70

Примечание: Ке – соотношение амплитуды колебаний кожной температуры на нагрев и охлаждение в диапазоне частот эндотелиальной регуляции, Км - соотношение амплитуды колебаний кожной температуры на нагрев и охлаждение в диапазоне частот миогенной регуляции, Кп - соотношение амплитуды колебаний кожной температуры на нагрев и охлаждение в диапазоне частот нейрогенной регуляции.

У больных АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сульфидной

бальнеотерапии отмечается улучшение состояния эндотелиального и нейрогенного контура МЦ, что подтверждается результатами оценки динамики кожной температуры – увеличение коэффициентов K_e и K_n (см. таблицу 2), величина которых напрямую связана с эффективностью регуляции микротока.

Выводы

1. Комплексное лечение с включением 2 недельного курса общих сульфидных ванн и сульфидных иловых аппликаций на зоны жировых депо у больных АГ и предиабетом уменьшает выраженность клинических проявлений и улучшает качество жизни, что подтверждается уменьшением балла по шкале клинических проявлений, связанных с АГ и увеличением интегрального балла по шкале SF36.

2. На фоне двухнедельного курса сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и предиабетом наблюдается уменьшение времени гипертензии по САД и ДАД днем и ДАД ночью по данным суточного мониторирования АД.

3. На фоне комплексного лечения с включением сульфидной бальнеотерапии у пациентов с АГ и предиабетом отмечается значимое увеличение показателей, характеризующих податливость аорты (МОСО и КСПА) и контрактильность миокарда (МОУИ, ПМИ), а также снижение среднего АД (САД) на основании импедансометрических методов оценки гемодинамики.

4. На фоне сульфидной бальнеотерапии у больных АГ и предиабетом наблюдается улучшение состояния эндотелиального и нейрогенного контура регуляции кожного микротока, что подтверждается результатами оценки динамики кожной температуры – увеличение коэффициентов K_e и K_n .

Список литературы

1. Ritsinger V, Tanoglidis E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015. no.12. P. 23-32. DOI: 10.1177/1479164114551746
2. Forestier R., Erol-Forestier F.B., Frankon A. The modern role of spa therapy in rheumatology. *Jt. Bone Spine*. 2017. vol. 84. P. 9-13.
3. Liu J., Mesfin F.M., Hunter C.E., Olson K.R., Shelley W.C., Brokaw J.P., Manohar K., Markel T.A. Recent Development of the Molecular and Cellular Mechanisms of Hydrogen Sulfide Gasotransmitter. *Antioxidants (Basel)*. 2022. vol. 11. No 9. P. 1788. DOI: 10.3390/antiox11091788.

4. Chen H.J., Ngowi E.E., Qian L., Li T., Qin Y.Z., Zhou J.J., Li K., Ji X.Y., Wu D.D. Role of Hydrogen Sulfide in the Endocrine System. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. no. 12. P. 704620. DOI: 10.3389/fendo.2021.704620.
5. Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020. no 10. P. 1568. DOI: 10.3389/fphar.2019.01568.
6. Sun C, Yu W, Lv B, Zhang Y, Du S, Zhang H, Du J, Jin H, Sun Y, Huang Y. Role of hydrogen sulfide in sulfur dioxide production and vascular regulation. *PLoS One*. 2022. vol. 17. no.3. P. e0264891. DOI: 10.1371/journal.pone.0264891.
7. Антьурьев В.Ф. Оценка улучшения качества жизни больных метаболическим синдромом. *Проблемы эндокринологии*. 2004. Т.50. №3. С.16-21. DOI: 10.14341/probl11407.
8. Владимирский Е.В. Гемодинамические и гормонально-гуморальные механизмы формирования гипертонической болезни и ее амбулаторная бальнеотерапия: дис. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 1994. 417 с.
9. Zubarev M., Dumler A. Shutov V. Popov N. Assessment of left ventricular systolic function and diastolic taim intervals by bioimpedanse polyrheocardiographic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. vol. 873. no. 1.P. 191-196. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09467.x.
10. Hodges G., Pozzi A. T. D. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation. *Microvascular Research*. 2014. vol. 93. P. 87–91. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.04.002.
11. Крупаткин А.И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Том 13. № 1. С. 83-99. DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.
12. Hodges G.J., Mallette M.M., Tew G.A. Effect of age on cutaneous vasomotor responses during local skin heating. *Microvascular Research*. 2017. vol. 112. P. 47-52. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.002.
13. Silva H, Šorli J, Lenasi H. Oral Glucose Load and Human Cutaneous Microcirculation: An Insight into Flowmotion Assessed by Wavelet Transform. *Biology (Basel)*. 2021. vol. 10. no.10. P. 953. DOI: 10.3390/biology10100953.
14. Sera T, Kohno T, Nakashima Y, Uesugi M, Kudo S. Low-frequency oscillations of finger skin blood flow during the initial stage of cold-induced vasodilation at different air temperatures. *J Physiol Anthropol*. 2020. vol. 39. no. 1. P. 37. DOI: 10.1186/s40101-020-00248-4.
15. Houben A.J.H.M., Martens R.J.H, Stehouwer C.D.A. Assessing Microvascular Function in Humans from a Chronic Disease Perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2017. vol. 28. no. 12.P. 3461-3472. DOI: 10.1681/ASN.2017020157.