

«Кратал для дітей» у монотерапії синдрому вегетативної дисфункції

*Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан,
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ*

На сьогодні проблема синдрому вегетативної дисфункції (СВД) (G.90 за МКХ-10) у дітей залишається досить актуальною, його частота коливається від 29,1 до 82,0% [2-4, 9, 15]. Так, за даними офіційної статистики, розповсюдженість даної патології серед дітей у м. Києві за останні 5 років збільшилася на 20,7%, а захворюваність – на 19,3% [6]. У третини хворих СВД зберігається і надалі, а у 17-20% прогресує та виступає фактором ризику виникнення гіпертонічної і гіпотонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та атеросклерозу у молодому віці [9, 11].

Своєчасна корекція даних розладів у дитячому віці дозволяє зберегти здоров'я і запобігти можливому їх прогресуванню [8, 12, 14, 16]. Концепція терапії СВД базується на необхідності збалансування двох морфофункціональних відділів вегетативної нервової системи (ВНС) – симпатичного та парасимпатичного, а також включає застосування різних груп препаратів (седативних, ноотропних, анксиолітиків та ін.). Проте у дитячій практиці при лікуванні СВД перевагу слід віддавати лікарським засобам, які мають полівалентну дію, з мінімальними побічними ефектами, багатоконпонентним, зі складовими різнонаправленою, комбінованою дією, що можуть використовуватися як у моно-, так і в комплексній терапії. Особливу увагу приділяють розробці та апробації медикаментів у дитячому віці, а також наявності їх дитячої форми. Одним із таких препаратів на вітчизняному ринку є препарат «Кратал для дітей», розроблений спеціалістами ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Одна таблетка препарату «Кратал для дітей» вміщує 21,5 мг густого екстракту плодів глоду, 43,5 мг густого екстракту кропиви собачої та 433,5 мг таурину. В ході експериментальних і клінічних досліджень встановлено помірно виражену кардіотонічну дію, а також антиангіальний, антиагрегантний і седативний ефекти препарату. Саме цей комплекс біологічно активних речовин у складі препарату «Кратал для дітей» приводить до синергізму терапевтичної дії окремих компонентів, що зумовлює широкі можливості для його використання і дозволяє віднести до групи цитопротекторів, які активно впливають на порушені процеси обміну речовин в організмі [5].

Важливим і унікальним компонентом препарату «Кратал для дітей» є таурин – небілоква β-амінокислота, що містить сірку. Таурин може синтезуватися ендогенно із метіоніну та цистеїну у присутності вітаміну В₆. У людини відмічаються низькі можливості синтезу таурину, і основним його ресурсом залишається їжа (птиця, біла риба, яловичина, свинина, молочні продукти). Широкий спектр дії таурину пов'язаний з його метаболічною природою та регулюючим ефектом на функціональний стан органів і систем організму, а також на різні види обміну речовин. Так, він регулює вуглеводний, білковий і ліпідний обмін, синтез фосфоліпідів, має потужну цитопротекторну, вазодилатуючу, нейро модулюючу, нейропротективну дію, допомагає боротися з наслідками стресу, володіє гіпотензивними, гіпохолестеринемічними, антиагрегантними та антиатерогенними властивостями [7].

На додаток, таурин регулює внутрішньоклітинний рівень іонів кальцію шляхом модулювання активності потенціалзалежних кальцієвих каналів і регуляції роботи кальій-натрієвих каналів, тим самим відіграє важливу роль у підтримці життєдіяльності клітини та серцевої діяльності. Внаслідок інгібування швидких натрієвих, кальцієвих і АТФ-чутливих калієвих каналів він чинить антиаритмічний ефект. В експерименті на тваринах Е.І. Чазов та співавт. у 1974 р. показали, що таурин може усувати зміни сегменту ST, інверсію зубця Т і екстрасистоли. Також він є потужним

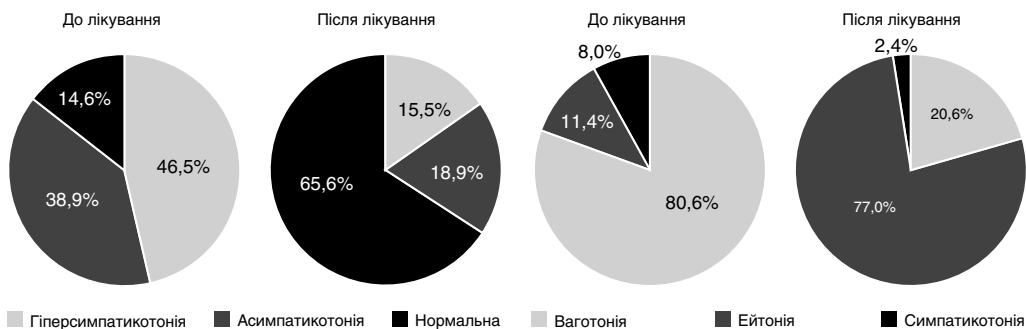


Рис. 1. Показники вихідного вегетативного тону до та після лікування препаратом «Кратал для дітей»

Рис. 2. Показники вегетативної реактивності до та після лікування препаратом «Кратал для дітей»

цитопротектором, регулює метаболізм фосфоліпідів – основного компоненту клітинної мембрани і здійснює прямий вплив на стабільність мембрани. Окрім того, таурин послаблює ліпідну пероксидацію у біомембранах. Виявлено, що таурин частково блокує ефект ангіотензину II у кардіоміоцитах, зменшує викликану ним гіпертрофію міокарда за рахунок інгібування активації протеїнкінази C та мітоген-асоційованої протеїнкінази. Також він посилює біотрансформацію холестерину у жовчні кислоти та підвищує виведення холестерину з організму. В ході експерименту встановлено, що таурин гальмує секрецію аполіпопротеїну В – одного з факторів ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, який є складовою ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів дуже низької щільності. Клінічно показано, що пероральний прийом 3 г/добу таурину протягом 7 тижнів покращує ліпідний обмін і суттєво знижує вагу, рівень тригліцеридів у крові та індекс атерогенності. У більшості експериментальних досліджень продемонстровано, що він може здійснювати прямий вплив на стан та функцію судинної стінки. Так, прийом таурину запобігає виникненню ендотеліальної дисфункції, яка є початковим етапом формування атеросклеротичного ураження. Покращання кровообігу при його застосуванні пов'язане з антиагрегантним ефектом. Окрім того, таурин здійснює нейротрансмітерний і нейромодуляторний ефекти, а також діє супресивно на симпатичну нервову систему, нормалізуючи підвищену серцеву діяльність. У зв'язку із тим, що таурин є ендогенною субстанцією, він не асоціюється з токсичністю або лікарською залежністю і добре переноситься при клінічному використанні, що дуже важливо у дитячому віці.

Другим важливим компонентом препарату «Кратал для дітей» є глід – цінний лікувальний засіб для системи кровообігу, що вважається одним із кращих кардіотоніків. Флавоноїди, ацетилхолін, дубільні речовини та фітостерини, які містяться у препараті «Кратал для дітей», зумовлюють антиоксидантний ефект, нормалізують сон та сприятливо діють на загальний стан. Вживання плодів глуду позитивно впливає на серце та судини, а саме чинить кардіопротекторну, гіпотензивну, гіпохолестеринемічну дію (знижує рівень загального холестерину у сироватці крові, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів), а також усуває біль та відчуття важкості у ділянці серця, покращує коронарний і мозковий кровообіг.

Третій компонент препарату «Кратал для дітей» – кропива собача. Трава кропиви собачої містить алкалоїди, дубільні речовини, ефірне масло, сапоніни та ін., які посилюють процеси гальмування і зниження збудливості ЦНС. Таким чином, кропива собача зумовлює седативну, протисудомну, антиангінальну, гіпотензивну, спазмолітичну, сечогінну дію.

В Інституті педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України було проведено дослідження, присвячене оцінці клінічної ефективності й безпеки препарату «Кратал для дітей» при лікуванні СВД у дітей та підлітків.

Під спостереженням протягом 45 днів знаходилося 156 дітей віком від 6 до 18 років з різними формами СВД, контрольну групу склали 30 здорових дітей. Усі діти пройшли

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів у дітей із СВД в процесі лікування препаратом «Кратал для дітей»

Скарги	До лікування, %	Після лікування, %
Головний біль	85,7	18,3
Запаморочення	36,7	12,2
Порушення сну	57,1	24,5
Відчуття серцебиття	51,0	14,3
Зниження працездатності, підвищена стомлюваність	59,2	38,7
Дратівливість, емоційна лабільність	75,5	36,7
Метеочутливість	46,9	6,1
Абдомінальний синдром	65,3	22,4

клініко-лабораторні й інструментальні обстеження. Діагноз СВД визначали відповідно до класифікації В.Г. Майданника та співавт. (1999, 2000). Вегетативний гомеостаз оцінювали за допомогою системи експрес-аналізу ритму серця «Кардіо-Спектр» (АОЗТ «Солвейг»). Стан мозкового кровообігу визначали за допомогою реоенцефалографії (РЕГ) на апараті «CARDIO» та транскраніальної доплерографії (ТКДГ) на ультразвуковому сканері «SIEMENS ACUSON X 300». Добовий стан артеріального тиску вивчали за допомогою апарату «BAT 41» з програмним забезпеченням «Аріадна». З метою виявлення різних видів порушень ритму серця та провідності проводилося добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) та частоти серцевих скорочень на апараті «Аріада».

На основі аналізу клінічної симптоматики після проведеного лікування було встановлено стійку позитивну динаміку: зменшилися прояви цефалгічного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилася прояви кардіального синдрому (відчуття серцебиття, кардіалгії), регресували явища дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, стомлюваність) і абдомінального синдрому (біль у животі, метеоризм) (табл. 1).

У ході аналізу показників вегетативного гомеостазу встановлено, що у 80,6% дітей переважала вихідна ваготонія, у 11,4% – ейтонія та у 8% – симпатикотонія. При цьому показники вегетативної реактивності були іншими: в 46,5% випадків виявлено гіперсимпатикотонічну та в 38,9% – асимпатикотонічну вегетативну реактивність. Така різноспрямованість вегетативного гомеостазу зазвичай потребує використання комплексних засобів для більш ефективного лікування. Після прийому препарату «Кратал для дітей» у 77% дітей із СВД нормалізувався вегетативний тонус та у 65,6% відзначалася нормальна вегетативна реактивність, тобто у процесі лікування спостерігалася стійка нормалізація вегетативного гомеостазу (рис. 1, 2).

При проведенні аналізу спектральних показників серцевого ритму були виявлені деякі особливості. Як видно з даних, наведених у таблиці 2, у дітей з вихідною ваготонією та проявами СВД відмічалася підвищення показників ΔX , зниження АМо та індексу напруги (ІН), значне збільшення усіх складових спектра (сумарна потужність спектра (TP), високочастотні складові спектра (HF), низькочастотні складові спектра (LF), значно низькі складові спектра (VLF). Інтегральний показник LF/HF знижений, тобто мало місце превалювання низькочастотних хвиль над високочастотними, що свідчило про дисбаланс ВНС з активізацією парасимпатичної ланки.

Деякі особливості виявлені у дітей з вихідною симпатикотонією, а саме незначне превалювання потужності дуже низьких хвиль над потужністю високочастотних та низькочастотних (табл. 3). Окрім того, мало місце значне підвищення ІН, а загальна потужність та потужність високочастотних хвиль були дещо знижені.

Таблиця 2. Динаміка показників варіабельності ритму серця в процесі лікування у дітей з вихідною ваготонією

Показник	Значення показника	
	до лікування	після лікування
ΔX	$(691,20 \pm 53,11)^*$	$371,00 \pm 40,00$
ІН, ум.од.	$(23,13 \pm 2,24)^*$	$45,00 \pm 4,00$
Мо, мс	$679,67 \pm 32,41$	$681,00 \pm 40,00$
АМо%	$(17,00 \pm 0,97)^*$	$22,00 \pm 1,00$
ТР, мс ²	$(24642,33 \pm 4028,05)^*$	$6470,00 \pm 1553,00$
HF, мс ²	$(14048,07 \pm 2480,42)^*$	$3042,50 \pm 691,50$
LF, мс ²	$(6840,27 \pm 1267,16)^*$	$2265,50 \pm 109,50$
VLF, мс ²	$(3654,03 \pm 525,82)^*$	$1161,50 \pm 247,50$
LF/HF	$(0,51 \pm 0,04)^*$	$1,05 \pm 0,55$
BP	$(0,86 \pm 0,39)^*$	$1,74 \pm 0,52$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з показниками до та після лікування.

Таблиця 3. Динаміка показників варіабельності ритму серця в процесі лікування у дітей з вихідною симпатикотонією

Показник	Значення показника	
	до лікування	після лікування
ΔX	$155,50 \pm 15,50$	$172,60 \pm 19,27$
ІН, ум. од.	$(410,50 \pm 113,50)^*$	$268,80 \pm 66,29$
Мо, мс	$501,00 \pm 100,00$	$537,00 \pm 27,13$
АМо,%	$55,00 \pm 15,00$	$45,00 \pm 6,04$
ТР, мс ²	$(808,00 \pm 241,00)^*$	$1077,60 \pm 130,26$
HF, мс ²	$(241,00 \pm 90,00)^*$	$385,80 \pm 82,78$
LF, мс ²	$219,00 \pm 91,00$	$339,40 \pm 90,45$
VLF, мс ²	$347,50 \pm 19,50$	$351,80 \pm 80,88$
LF/HF	$(1,12 \pm 0,02)^*$	$0,81 \pm 0,11$
BP	$1,06 \pm 0,35$	$0,97 \pm 0,23$

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з показниками до та після лікування.

У дітей з вихідною ейтонією відзначали зниження ІН, підвищення АМо, достовірне зниження VLF та тенденцію до збільшення потужності високочастотних хвиль (табл. 4). Після лікування у групі дітей з вихідною ваготонією достовірно підвищилися показники АМо та ІН, а також показник вегетативної реактивності (табл. 2).

У дітей з симпатикотонією нормалізувалися не лише АМо, ІН та ΔX , але й спектральні показники (VLF, LF/HF). У пацієнтів з ейтонією виявлено нормалізацію потужності всіх хвиль варіабельності ритму серця та співвідношення LF/HF, що свідчить про рівновагу парасимпатичної та симпатичної ВНС і нормалізацію процесів регуляції.

Таблиця 4. Динаміка показників варіабельності ритму серця в процесі лікування у дітей з вихідною ейтонією

Показник	Значення показника	
	до лікування	після лікування
ΔX	463,80 ± 84,78	333,67 ± 64,16
ІН, ум. од.	(57,60 ± 4,02)*	73,33 ± 7,13
Мо, мс	502,40 ± 121,59	601,00 ± 69,28
АМо, %	(59,00 ± 3,50)*	26,67 ± 2,91
TP, мс ²	5732,20 ± 1074,72	6355,67 ± 830,11
HF, мс ²	3351,20 ± 956,06	2945,67 ± 789,14
LF, мс ²	1705,00 ± 337,98	2351,00 ± 509,26
VLF, мс ²	(676,20 ± 156,98)*	1059,33 ± 132,29
LF/HF	0,67 ± 0,03	0,75 ± 0,04
BP	2,06 ± 0,25	1,44 ± 0,23

Примітка: * – різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з показниками до та після лікування.

При оцінці мозкового кровообігу за даними ТКДГ у дітей із СВД зафіксовано зміни в каротидному басейні середньої мозкової артерії (СМА) та у вертебробазиллярному – задньої мозкової артерії (ЗМА) (табл. 5) [13]. При цьому в дітей на тлі вегетативної дисфункції спостерігалися зміни церебральної гемодинаміки за спастичним типом. На додаток, відмічалось збільшення коефіцієнта асиметрії лінійної швидкості кровообігу. У процесі лікування вже через 2 тижні було виявлене покращання мозкового кровообігу як у каротидному, так і у вертебробазиллярному відділах у 67,8% дітей, венозний відтік покращився в 74,1% випадків. Ці дані підтверджуються також іншим методом діагностики церебральних порушень – РЕГ. За методом РЕГ у дітей із СВД виявлені чотири типи реограми, три з них патологічні (гіпертонічний, гіпотонічний, ангіодистонічний) з переважною кількістю гіпертонічного типу.

У динаміці лікування у 75,9% дітей покращився кровотік у судинах середнього та дрібного калібру басейну сонної артерії та венозному басейні.

За даними різних авторів, у дітей зустрічаються безсимптомні порушення ритму та провідності серцевого ритму. В обстежених дітей із СВД у 95,5% виявлені різні порушення серцевого ритму. На сьогодні прогресивним методом є добова оцінка змін на ЕКГ у стані спокою та при фізичному навантаженні при збереженні звичайного режиму дня. Зміни на ЕКГ у дітей із СВД відображені у таблиці 6. Порушення серцевого ритму мають певні особливості залежно від віку. Так, для дітей від 6 до 11 років більш характерні одиночні надшлуночкові екстрасистоли та надшлуночкові бігеїнії, епізоди непароксизмальної тахікардії, брадиаритмія. У дітей від 12 до 18 років частіше реєструвалися одиночні шлуночкові екстрасистоли, надшлуночкові та шлуночкові алоритмії, групові та аберантні екстрасистоли, брадикардія, синдром СЛС. Під час лікування препаратом «Кратал для дітей» спостерігалось зменшення кількості епізодів екстрасистолії в 40,2% випадків на 2-му тижні та у 60,8% на 6-му тижні лікування, групові екстрасистоли не відмічались. Окрім того, знизилася кількість надшлуночкових і шлуночкових алоритмії. На додаток, спостерігалось зменшення епізодів брадиаритмії та приступів непароксизмальної тахікардії. У цілому виявлені порушення пов'язані з інгібуванням симпатичних впливів на серце складових препарату, а також його антиаритмічною дією, седативним впливом на нервову систему, кардіопротекторним ефектом.

За даними добового моніторингу артеріального тиску (АТ), при оцінці середніх показників АТ у 4,4% дітей виявлені високі значення систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ),

Таблиця 5. Показники ТКДГ у дітей із СВД до та після лікування препаратом «Кратал для дітей»

Показники ТКДГ		До лікування		Після лікування	
		локалізація змін кровообігу у півкулях головного мозку			
		справа	зліва	справа	зліва
СМА	PI	(0,91 ± 0,02)*	(0,92 ± 0,03)*	0,80 ± 0,02	0,82 ± 0,02
	IR	(0,60 ± 0,01)*	(0,61 ± 0,02)*	0,55 ± 0,01	0,56 ± 0,02
	КА	(13,00 ± 1,25)*		7,00 ± 1,47	
ЗМА	PI	(0,73 ± 0,06)*	(0,74 ± 0,05)*	0,83 ± 0,01	0,83 ± 0,01
	IR	(0,48 ± 0,03)*	(0,49 ± 0,04)*	0,52 ± 0,01	0,52 ± 0,01
	КА	(11,5 ± 1,32)*		6,20 ± 1,26	

Примітка: * – різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з показниками у здорових дітей.

Таблиця 6. Види порушень ритму серця у дітей з вегетативною дисфункцією за даними добового моніторування ЕКГ

Показник	Частота зустрічальності, %
Одиночні надшлуночкові екстрасистоли	48,8
Одиночні шлуночкові екстрасистоли	14,2
Надшлуночкова бігемінія	8,4
Надшлуночкова тригемінія	10,4
Шлуночкова бігемінія	6,7
Групові надшлуночкові екстрасистоли	4,2
Аберантні надшлуночкові екстрасистоли	5,2
Міграція водія ритму серця	26,5
Брадیکардія та брадіаритмія	24,5
Синусова непароксизмальна тахікардія	16,4
Синдром CLC	8,9
Синдром ранньої реполяризації шлуночків	36,5

тобто вище 95-го перцентиля, що дозволило віднести їх до групи ризику з розвитку артеріальної гіпертензії. У 13% випадків характерне ізольоване підвищення САТ вище 95-го перцентиля при нормальних середніх значеннях ДАТ. У 13% дітей показники САТ та ДАТ знаходилися на верхній межі норми, тобто у межах 90-95-го перцентиля, так званий «нормальний високий тиск». Характерним для пацієнтів із СВД було підвищення варіабельності АТ в активний період часу, коли діти знаходяться у школі та відвідують позакласні заняття, тобто знаходяться під впливом стресової ситуації. У нічний час варіабельність показників САТ, ДАТ та середнього АТ нормалізувалася. При цьому у 75% дітей відзначалася підвищена варіабельність ДАТ, у 60% – середнього АТ та у 50% – САТ. Також у денний час характерним було підвищення навантаження (індекс часу) САТ у 25,0% дітей та ДАТ – у 10,0% дітей, що свідчило про ризик ураження органів-мішеней.

Що стосується вікових особливостей, у дітей старше 12 років частіше реєструвалися «нормально високі» та високі цифри АТ і підвищення індексу часу переважно для САТ; для дітей від 6 до 11 років характерною була підвищена варіабельність АТ у денний період переважно для ДАТ.

Складові препарату «Кратал для дітей» під час лікування нормалізували АТ, у зв'язку із чим кількість дітей з нормальним циркадним типом АТ протягом 45 днів лікування (88,5%) збільшилася. Крім того, відмічалось стійке зниження варіабельності ДАТ та САТ у 74,3% дітей.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що препарат «Кратал для дітей» добре переноситься, не має токсичного впливу та не викликає алергічної реакції, є ефективним і безпечним у лікуванні різних варіантів СВД у дітей та підлітків. Шеститижневий курс терапії препаратом «Кратал для дітей» дозволив значно знизити або нівелювати клінічні прояви, покращити вегетативний гомеостаз і показники функціонального стану мозкового кровообігу та серцево-судинної системи. Аналіз динаміки вегетативних показників і основних параметрів варіабельності ритму серця у обстежених пацієнтів із СВД підтверджує ефективність використання препарату «Кратал для дітей» для нормалізації стану вегетативної нервової системи.

Враховуючи практичний досвід різних науковців, за необхідності лікування препаратом «Кратал для дітей» можна продовжувати до 2-3 місяців залежно від клінічної картини та тяжкості захворювання [1, 7, 10].

Література

1. Бабушкина А.В. Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Український медичний часопис. – 2010. – №4 (78). – С. 60-66
2. Белоконь Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. – М.: Медю, 1987. – 480 с.
3. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. / Е.К. Хрусталева. – Минск: Амадрея, 2000. – 208 с.
4. Волосовець О.П. Актуальні проблеми сучасної дитячої кардіоревматології // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – №1. – С.8.
5. Горчакова Н.А. Кратал - новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием // Еженедельник Аптека. – 2001. – № 293.
6. Звіт згідно даних статичної форми 12 за 2008-2013 рр. в динаміці показників по м. Києву.
7. Клиническая эффективность препарата Кратал при амбулаторном лечении больных с нейрорегуляторной дистонией / И.С. Чекман, Л.Н. Гущина, Н.В. Гуцин, С.Г. Коренкова// Український медичний часопис.- 2002.- №4.- С. 127-130.
8. Коваленко О.Є., Рощина Л.П. Клінічна оцінка оптимізації лікування вегетативних порушень у студентів з використанням препарату «Ноофен» // Український вестник психоневрології. – 2012. – №2. – С. 97-101.
9. Медведовська Н.В., Романов В.Ю. Сучасний стан здоров'я підлітків України // Современная педиатрия. – 2010. – №6. – С.14-16.
10. Митченко Е.И., Романов В.Ю. Оптимизация антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом с использованием препарата Кратал // Мистецтво лікування : журнал сучасного лікаря. – 2005. – №6. – С. 66-69.
11. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / под. ред. В.Г. Майданика, В.Ф.Москаленка. – Київ, 2007. – 389 с.
12. Ізюмець О.І., Л.Л. Віннічук Л.Л., О.І. Марчук О.І. та інші. Синдром вегетативної дистонії у дітей, порівняльний ефект нейротропної терапії / О.І. Ізюмець, Л.Л. Віннічук, О.І. Марчук [та інші.]/Перинатологія і педиатрія. – 2012. – №4 (52). – С.101-103.
13. Скобенко О.В. Діагностика та диференційована корекція порушень терморегуляції у дітей молодшого шкільного віку з вегетативною дисфункцією : автореферат дис. на здобуття наук. ступеня кан. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія»/ О.В. Скобенко. – Київ, 2013. – 24 с.
14. Бережний В.В, Козачук В.Г, Орлюк І.Б. та інші. Сучасні принципи ефективного лікування вегетативної дисфункції у дітей // Перинатологія і педиатрія. – 2007. – № 2(30). – С. 75-80
15. Appenzeller O. The Autonomic Nervous System: An Introduction to Basic and Clinical Concepts (P.1) 5th ed. Eesieder Science B.V. / O. Appenzeller, E. Orife: Amsterdam, 1997. – 225 p.
16. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of agigand gender on hert rote variability/ H. Bonnemerier, G. Richadt, S. Potratz [et al.]//Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – № 8(14). – P. 794-799.

①