## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ХАРьКоВСКИЙ государственный МЕДИцинский УНиВЕРСИТЕТ

МиНиСТЕРСТВо ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

На правах рукописи

**Гузь Ирина Анатольевна**

УДК: 616-006. 363.03:577.153:577.17:616-056.52.

Роль нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции в развитии фибромиомы матки на фоне ожирения

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**доктор медицинских наук, профессор** Ю.С. Паращук

Харьков-2007

Содержание

|  |  |
| --- | --- |
| Список сокращений  | 4 |
| Введение | 5 |
| Глава 1. Современное состояние проблемы фибромиомы матки (обзор литературы) | 11 |
| 1.1.Этилогия, патогенез и лечение больных с фибромиомой матки | 11 |
| 1.2.Значение липидного обмена и функции эндотелия в поддержании гомеостаза организма | 24 |
| Глава 2. Биологические свойства озона и его применение в медицине | 41 |
| Глава 3. Материалы и методы исследования | 52 |
| Глава 4.Общая клиническая характеристика больных с фибромиомой матки | 58 |
| Глава 5.Показатели гомеостаза у больных с фибромиомой матки | 71 |
| 5.1. Состояние гемостаза у больных І группы | 71 |
| 5.2. Состояние гемостаза у больных ІІ группы | 74 |
| 5.3. Состояние гемостаза у больных ІІІ группы | 78 |
| Глава 6.Показатели системы гомеостаза в отдаленном периоде после лечения | 83 |
| 6.1. Состояние обмена веществ, активности ферментов печени и системы гемостаза у больных I группы | 83 |
| 6.2. Состояние обмена веществ, активности ферментов печени и системы гемостаза у больных II группы | 86 |
| 6.3. Состояние обмена веществ, активности ферментов печени и системы гемостаза у больных IIІ группы | 90 |
| Глава 7.Эндотелиальная дисфункция в динамике лекарственной терапии больных с фибромиомой матки | 95 |
| 7.1. Особенности эндотелиальных механизмов вазорегуляции и липидного обмена у больных с фибромиомой матки  | 95 |
| 7.2. Клиническая эффективность лекарственной терапии у больных с фибромиомой матки |  103 |
| Анализ и обобщение полученных результатов | 109 |
| Выводы | 120 |
| Практические рекомендации | 121 |
| Список литературы | 122 |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы**

Фибромиома матки – доброкачественная и гормональнозависимая опухоль. Она относится к числу наиболее распространенных заболеваний женских половых органов и отмечается у 10-15% женщин, в том числе у 20-25% женщин репродуктивного возраста [19,69].

Эпидемиологические исследования показывают, что риск заболевания возрастает после 40 лет. Основными симптомами, проявления фибромиомы матки, является кровотечение, боли, ощущение тяжести и давления внизу живота, клинические проявления обусловленные вторичными изменениями в ткани опухоли и общие изменения в организме, связанные с ее развитием. Частота сопутствующих заболеваний у больных фибромиомой матки довольно высока – 61,9-89,7%. В отношении же встречаемости отдельных нозологических форм отмечены большие колебания. Так патология сердечно-сосудистой системы обнаружена - у 22,0-60,0% больных, гипертоническая болезнь - у 7,0-50,0%, неврозы и неврозоподобные состояния – у 11,0-84,%, эндокринопатии – у 4,0-19,0%, ожирение - у 84% [21,68].

Данные литературы и многочисленные исследования общих отклонений в организме больных с фибромиомой матки позволяют считать, что это новообразование формируется в условиях нарушения микроциркуляции, тканевой и клеточной гипоксии. Одновременно с этим у больных обнаруживаются изменения функционального состояния сердечно-сосудистой, эндокринной системы с нарушением практически всех видов обмена [13].

На основании фундаментальных исследований установлено, что узлы фибромиомы матки формируются из “зоны роста” – своеобразного морфологического образования, располагающегося вокруг мелких сосудов миометрия. Такими чаще бывают мелкие артериолы с зоной гиперплазии гладкомышечных клеток [68,70]. Гистологические исследования “зоны роста” обнаруживают “тонкостенный” сосуд, в котором хорошо различима только эндотелиальная выстилка, а мышечный адвенстициальный и переадвенстициальный слои, как бы исчезают, превращаясь в клеточные скопления с обнаруживаемыми крупными эпителиоидными клетками и миобластами. По мере формирования растущей опухоли образуется особый вид сосудов, в котором собственно от первичного сосуда остается только одна эндотелиальная выстилка, вокруг которой хаотично располагаются гладкомышечные пучки фибромиомы с полностью сокращенными гладкомышечными волокнами. Все это, создает особые условия гемодинамики фибромиомы матки [69,81].

На сегодня, очевидно, что эндотелий играет решающую роль в регуляции сосудистой стенки при физиологических состояниях [115]. Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают дисбаланс между следующими факторами – вазоконстрикторами (эндотелин-1) и вазодилататорами (эндотелиальный фактор релаксации). Большинство факторов, которые влияют на тонус сосудов, вызывают синтез и освобождение из эндотелия NO, он, в свою очередь, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов. Уменьшение синтеза ЭФР в клетках эндотелия имеет место при артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, курении, сахарном диабете, которые в тоже время являются факторами риска развития атеросклероза. Поскольку дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе и клинических проявлениях атеросклероза, ее выявление имеет большое значение [145,128].

Большой интерес представляют данные о влиянии разнообразных лекарственных препаратов на функциональную характеристику эндотелия.

В механизмах противогипоксического действия озона важную роль играет вазодилатация, которая относится прежде всего к артериолам и посткапилярным венулам. Вазодилатационный эффект озона связан с эндотелиоцитами так называемых ЭФР, к которым относится NO [75,95].

Значение эндотелиальной дисфункции в развитии фибромиомы матки, исследование влияния лекарственных препаратов на состояние эндотелиальной функции имеет научное и практическое значение для совершенствования понимания патогенеза фибромиомы матки и оптиматизации лечения.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры акушерства и гинекологии №2 Харьковского государственного медицинского университета который направлен на реализацию программы «Разработка и внедрение эффективных методов и способов профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний и травм». Номер государственной регистрации № 0198U002627. Соискатель самостоятельно выполнял фрагмент работы по изучению функции эндотелия и обмена липидов и больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.

**Цель и задачи исследования.**

Целью работы являлось улучшение результатов лечения больных с фибромиомой матки на фоне ожирения, на основании изучения состояния эндотелия и обмена липидов.

Поставленная цель предполагала решение следующих **задач**:

1. Определить состояние системы гемостаза у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.
2. Изучить показатели обмена липидов, активности ферментов у обследованных больных.
3. Изучить функцию эндотелия у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.
4. Исследовать взаимосвязь между активностью эндотелиальных факторов, обмена липидов у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.
5. Изучить динамику активности показателей функционального состояния эндотелия при проведении медикаментозной терапии больных с фибромиомой матки с применением прогестагенов, озонотерапии.

***Объект исследования***: фибромиома матки на фоне ожирения.

***Предмет исследования***: состояние эндотелия, обмен липидов, параметры системы гемостаза, активность ферментов у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.

***Методы исследования***: для изучения состояния дисфункции эндотелия проведено изучение уровней эндотелина-1 и циклического 3′ – 5′ –гуанозинмонофосфата иммуноферментными методами. Для исследования липидного спектра крови проведено изучение содержания ОХ, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП ферментативным методом с типированием гиперлипидемии по Фредериксону. Инструментальные методы исследования УЗИ ОМТ, лечебно-дигностическое выскабливание полости матки – для диагностики и лечения больных. Статистические методы исследования использованы для оценки достоверности полученных результатов.

**Научная новизна полученных результатов**.

Впервые на современном уровне изучены параметры системы гемостаза при фибромиомах матки на фоне ожирения различной степени. Установлены основные патологические изменения, которые приводят к нарушению равновесия в гемокоагуляционном гемостазе, к эндотелиальной дисфункции. Оценены показатели липидного обмена и их взаимоотношение с патогенезом нарушений в свертывающей системе крови, с развитием эндотелиальной дисфункции при фибромиоме матки. Впервые установлено функциональное состояние эндотелия у больных с фибромиомой матки на фоне ожирения.

Усовершенствован метод проточно-аспирационного дренирования полости матки при лечении больных с фибромиомой матки с использованием озонированных растворов.

Научно обоснована целесообразность использования медицинского озона в комплексном лечении больных с фибромиомой матки.

**Практическое значение полученных результатов.** В результате проведенных исследований усовершенствован алгоритм обследования больных, направленный на раннюю диагностику фибромиомы матки у женщин с ожирением и оценкой функции эндотелия. Рекомендовано, для нормализации эндотелиальной дисфункции и липидного обмена включать в комплекс лечебных мероприятий гестагенный препарат «Дуфастон» и озонотерапию.

Полученные автором данные, касающиеся обследования и лечения больных с фибромиомой матки на фоне ожирения внедрены в работу гинекологических отделений Харьковской областной клинической больницы, родильного дома №1 г. Харькова, родильный дом №3 г. Харькова, родильный дом №6 г. Харькова, родильный дом №7 г. Харькова, городского клинического родильного с неонатологическим стационаром г. Харькова, Ново-Водолажской ЦРБ. Теоретические положения и практические рекомендации используются в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии Харьковского государственного медицинского университета.

**Личный вклад диссертанта.** Диссертантом самостоятельно проводилось клинико-лабораторное обследование больных с использованием УЗИ ОМТ, иммуноферментного анализа. Лично разработана комплексная схема лечения женщин с фибромиомой матки на фоне ожирения. Проведена статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, сформулированы научные положения и выводы диссертации. Соавторы работ, которые были опубликованы, оказывали консультативную помощь по методическим и теоретическим вопросам.

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертации докладывались и обсуждались на заседании научного общества акушеров-гинекологов Харьковской области (Харьков, 2002, 2004), на конференции молодых ученых ХГМУ «Медицина третього тисячоліття» (Харьков, 2001, 2003), ІІІ Украинской научно-практической конференции с международным участием «Местное и парэнтеральное использование озонотерапии в медицине» (Харьков, 2003).

**Публикации.** Результаты диссертационных исследований опубликованы в 9 научных работах, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Украины.

**Выводы**

Предложенные в работе методы диагностики и лечения больных с фибромиомой матки на фоне ожирения с использованием прогестагенов, озонотерапии демонстрируют новое решение научной задачи, которая заключалась в решении особенностей эндотелиальных факторов, параметров гемостаза, обмена липидов.

1. Клиническими проявлениями фибромиомы матки на фоне ожирения являются увеличение размеров матки, наличие болевого синдрома (53,7% больных), метроррагии (49,0% больных), не зависящие от степени ожирения, в анамнезе позднее менархе у 52,8% больных.
2. У больных с фибромиомой матки на фоне ожирения изменяются показатели свертывающей и противосвертывающей системы крови (снижение уровня общего белка 63,66±1,78г/л, фибриногена 2,56±0,07г\л), сопровождающиеся нарушением белкового, пигментного видов обмена.
3. У женщин с фибромиомой матки на фоне ожирения отмечается значительное нарушение обмена липидов. Преобладает гипердипидемия ІІ а и ІІ б степени за счет повышения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов, увеличением концентрации биллирубина в сыворотке крови за счет обеих его фракций, повышение активности АсАТ (0,91±0,05млмоль).
4. При наличии фибромиомы матки на фоне ожирения в организме женщин выявляется выраженная эндотелиальная дисфункция, которая является одной из причин развития гипоксии, о чем свидетельствует наличие четкой корреляционнной зависимости между повышением содержания эндотелина-1 в плазме крови и снижением цГМФ, возрастающей при увеличении степени ожирения.
5. Нарушение обмена липидов способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в усугублении дисбаланса между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодитятаторами.
6. Использование озонотерапии для лечения фибромиомы матки при ожирении является научно обоснованным методом, воздействующим на патогенетические аспекты локальной эндотелиальной дисфункции и способствует нормализации свертывающей и противосвертывающей функции с 5 дня (увеличение протромбинового индекса 92,38±0,77%, снижение уровня фибриногена 3,27±0,11г/л, общий белок находился в пределах нормы 72,38±1,63г/л).
7. Лечение озонированными растворами методом внутриматочного орошения и препаратами прогестагенов («Дуфастон») при фибромиоме матки нормализует показатели функционального состояния эндотелия, параметры гемостаза и обмен липидов.
8. Клиническая эффективность озонотерапии при фибромиоме матки на фоне ожирения составляет 72,2% (уменьшение болевого синдрома на 32,0%, нормализация менструального цикла на 21,4%, уменьшение размеров миоматозных узлов на 8,8%). Использование этой методики способствует остановке кровотечения, нормализации биохимических показателей и не сопровождается побочными реакциями и осложнениями.

**Список литературы**

1. Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Фотеева И.И., Баранов И.И., Бакуридзе Э.М. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии // Акушерство и гинекология.- 2002.- №1.- С.54-57.

2.Акушерство и гинекология / Пер.с англ. доп//гл.ред.Савельева Г.М.- М. ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.- 719с.

3. Алексеева Л.М., Родинова А.А., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Влияние озона на некоторые биохимические системы организма крыс// Озон в биологии и медицине: Тез.докл.I Всерос. науч.-прак. конф.- Н.Новгород.- 1992.- С.19-20.

4. Балаболкин М.И. Эндокринология М.: « Универсум кабмешинг», 1998.- 581с.

5. Баранов Н.Г. Ожирение (причины, проявления заболевания, осложнения, предупреждение и лечение) М.: Знание, 1972.- 187с.

 6. Берштейн Л.М., Гершанович М.Л., Гамаюнова В.Б. и соавт. Влияние ингибитора ароматазы на уровень эстрогенов в крови у женщин в постменопаузе // Проблемы эндокринологии.- 1998.- №4.- С.29-31.

7. Биологически активные вещества и регуляция функций мозга: Сб. науч. тр.- Харьков: ХМИ, 1990.- С.66-68.

8. Бобков Ю.П., Лебкова Н.П., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Гомеостаз лабораторных животных при введении озонированного физраствора // Озон в биологии и медицине: Тез. докл. I Всерос. науч.-прак. конф.- Н.Новгород-1992.-С.18.

9. Бобровский А.В., Гаврилов М.А. Некоторые клинические аспекты изучения методов психологической защиты у пациенток с избыточной массой тела // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1998.–№2 – С.54-56.

10. Болгов В.Ф., Мирошин С.И. Состояние функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в раневом отделяемом на фоне озонотерапии // Тез. докл. II Всерос. науч.-прак. конф.- Н.Новгород, 1995.- С.9-10.

11. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение. Н.Новгород.-1999- С.24-32. (эксперементальное обоснование и результаты клинического применения).

 12. Беюл Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение М., 1986.- 190с.

13. Брехман Г.И., Мазарчук Б.Ф., Масиброда Н.Г. Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика. Иваново- Винница, 2000.- 220с.

14. Брокерхов Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты М. 1978.- 182с.

15. Бурлакова Е.Б., Хракова Н.Т. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Тез. II Всесоюз. конф. «Биооксидант», Т.1.- Черноволовка, 1986.- С.40.

16. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Ожирение // Междунар. мед. журн.- 2000.- №1. -С.90-93.

 17. Венцковский Б.М. Роль заместительной гормональной терапии в гинекологической практике // Мат. конф. « Актуальные вопросы заместительной гормонотерапии».- Киев.- 2000.- С.3-4.

18. Вильям М. Кеттайл, Рональд А.Арки. Патофизиология эндокринной системы Москва, 2001.-535с.

19. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. М. Медицина: 1981. 159с.

20. . Вихляева Е.М., Железнов Б.М., Запорожан В.Н. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. М: Медицинское информационное агенство 1997-786с.

 21. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. Кишинев. Штиница.:-1982.-300с.

 22. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- 1972.- С.243.

 23. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Российской Академии мед. наук.- М.: «Медицина».- 1998.- №7.- С.43-51.

24. Вовк І.Б., Корнацька А.Г. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / Сб. науч. статей лаборатории Безен.-Интернасьональ.-Киев.- 2000.- С.8-10.

25. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П., Кузнецова О.А. // Вестник, 1999.-№2.- С.56-58.

 26. Генес С.Г. Гипоталамус, тучность, сахарный диабет и секреция инсулина // Клин.мед.- 1977.- №4.- С.14-20.

27. Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение Самара –2000.- 160с.

28. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Пробл.эндокрин.- 1996.- Т.42.- №6.- С.30-34.

29. Говорухина Е.М., Петухова Л.В., Оганезова М.А. Клинические варианты и симптоматическое лечение климактерического синдрома // Пробл.эндокринол.- 1992.- №3.- С.25-27.

30. Гончаренко М.С., Латинова А.Н. Методы оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело, 1985.- №1.- С.60-62.

31. Гречканев Г.О., Качалина О.В. Использование озонотерапии в лечении неспецифического кольпита и бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология.- 2001.- №6.- С.59-60.

32. Гречканев Г.О. Экпериментальное обоснование озонотерапии при акушерских кровотечениях// Российский вестник акушера-гинеколога.- Т1.- 1999.=№3(5).- С.7-11.

33. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов : М,: Мед., 1992.- 256с.

34. Депутатов В.П. Применение озона в медицине / научно-практический обзор/.- Иваново, 1992.- 56с.

35. Егоров М.Н., Левитский Л.М. Ожирение М., 1964.- 234с.

36. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е. Озонотерапия в хирургической клинике // 2002.- С.107-118.

37.Жарова Е.А., Горбачева О.Н., Насонов Е.Л., Карков Ю.А. Эндотелин. Физиологическая активность. Роль в сердечно-сосудистой патологии // Тер. архив. – 1990.- №8.- С. 140-141.

38. Зезеров Е.Г., Северин Е.С.// Вест. РАМН.- 1998- №5- С29-35.

39. Зуев Б.М., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. Озонотерапия в гинекологии // Акушерство и гинекология.-1998.- №3.- С.3-5.

40. Иванченко С.А. Современное обоснование применения озона в медицине // Врачебное дело.- 1998.- №3.- с.40-41.

41. Идов И.Э. Аспекты применения озона в медицине// Анестезиология и реаниматология.- 1997.- №1.- С.90-93.

42. Качалина Т.С., Конторщикова К.Н. Влияние озонотерапии на состояние свертывающей системы крови больных с ОПГ-гестозами// Озон в медицине : Тез.докл.II Всерос. науч.-прак. конф.- Н.Новгород, 1995.- С.66.

43. Качалина Т.С., Сошников А.В., Гречканев Г.О. Влияние медицинского озона на течение беременности и родов у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением // Акушерство и гинекология. – 2002. - №3. – С.21-25.

44. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Невмятуллин А.Л. Применение медицинского озона в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний внутрених половых органов женщин // Акушерство и гинекология. – 2000. - №6. – С.20-23.

45. Камышова Е.П., Спесивцева В.Г. Ожирение Горький, 1988.- 84с.

46. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкотемпературных оксидантов при окислительном стрессе// Успехи современной биологии.- 1993.- Т113-№4.- С.456-470.

47. Козлов Д.В., Конторщикова Н.Н. Дозозависимый эффект на структурно- функциональные свойства мембран эритроцитов// Тез. докл. III Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине».- Н.Новгород, 1998.- С.14.

48. Колесова О.Е., Фролова Т.М., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Стимулирующий эффект озонированного физиологического раствора на антиоксидантную систему организма// Озон в биологии и медицине: Тез. докл. I Всерос. науч.-прак. конф. - Н.Новгород, 1992.- С.18-19.

49. Калер Г.Б., Мельникова А.М., Матус В.К., Конев Э.Ф. и др. Взаимодействие озона и мембран эритроцитов// Биология мембраны. - М.: Наука. 1989.- Т6.- С.1164-1169.

50. Касумьян С.А., Лемянов А.Д., Гусева Е.Д. и др. Озонотерапия острой гнойной инфекции // Озон в биологии и медицине: Тез. докл. II Всерос. науч.-прак. конф. - Н.Новгород. 1995.- С.26-27.

51. Климов А.Н., Никульгева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения Руководство для врачей, - СПб, 1999.

52. Кочуев Л.К., Рудакова-Суворова Ф.Ф. Оценка эффективности разгрузок голодом в лечении ожирения // Актуальные вопросы клинической медицины - 1972.- С.191-193.

53. Луценко Н.С. Акушерские аспекты ожирения: Запорожье. Просвіта, 2000.- 160с.

54. Макаров О.П., Николаев Н.Н., Попова Л.Р. Применение озонотерапии в комплексе профилактики и лечения плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. – 2002 - №2 - С.48-52.

55. Мирзоян Ж.В. Применение озона в акушерско-гинекологической практике // Акуш. и гин. - 2000.- №5.- С.45-47.

56. Морозов В.В. Клиническое значение оценки массы опухоли при фибромиоме матки. Автореф.дисс…. канд.мед.наук. Л., 1980. - С.20.

57. Морозов Г.В. Руководство по психиатрии: М.: 1988. - С.274-275.

58. Неймарк М.И., Калинин А.П. Анастезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии М.: Барнаул, 1995.- 174с.

59. Новикова Ю.И., Аминов В.И. Некоторые факторы риска при операции искусственного аборта.- В сб.: материалов Х акушеров-гинекологов Эстонской ССР.- Таллин.- 1986.-109с.

60. Павлова Л.Т. Озон в биологии и медицине: Тез.докл. II Всерос. науч.-прак. конф. - Н.Новгород, 1995.-C.20-25.

61. Палеев Н.Р., Одинокова В.А., Мравян С.Р. Эндотелин: механизмы действия и перспективы изучения // Кардиол. – 1993. - №1. –С.65-68.

62. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М., 1995.

63. Панина Е.Б., Ботвинник В.С. Роль вегетативной дисфункции в патогенезе нарушения липидного и липопротеидного обмена у больных обменно - алиментарным ожирением // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1992.-№12.-С.22-24.

64. Папонов В.Д., Симонова А.В., Радько С.П. и др. Влияние озона на лейкоциты человека // Тез. докл. II Всерос. науч-прак. конф. – Н.Новгород, 1992.-С.13-14.

65. Перетягин С.П. Патофизиологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического синдрома: Автореф.,дис… .д-ра. мед. наук.- Казань, 1991.- 29с.

66. Перетягин С.П., Бояринов Г.А., Зеленов Д.М. и др. Техника озонотерапии // Метод. реком. – Н.Новгород, 1991.-15с.

67. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний // Терапевт. арх. - 1996.- №5.- С.81-84.

68. Савицкий Г.А. Миома матки. СПб. Изд. Путь, 1994.- С.214.

69. Савицкий Г.А. Миома матки. СПб. Изд. Элби, 2000.- 236с.

70. Сидорова И.С., Рыжова О.В. Роль факторов роста в патогенезе миомы матки // Акушерство и гинекология– 2002.- №1.-С.12-13.

71. Сидорова И.С., Баранова-Безуглая М.Е. // Роль фактора роста в патогенезе миомы матки. Российский вестник акуш.-гинек.- 2002.- №5. С.28-30.

72. Тимочко М.Ф., Кобилянська Л.І. Вількнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // Медична хімія. - 1999.- Т1- С.19-24.

73. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики лечения и профилактики миомы матки: Автореф.дис…д-ра мед.наук. М., 1999.- 52 с.

74. Тондий Л.Д., Ганичев В.В. Методики озонотерапии // Метод. реком. – Киев, 2001.-23с.

75. Тондий Л.Д., Козин Ю.И. // Междунар. мед. журнал. – 2003.-№2. – С. 17-21.

76. Хавин И.Б. Основные принципы классификации ожирения // Пробл.эндокрин.- 1996.- №3.- С.48-50.

77. Хатаева Т.Х., Магатаева М.Н., Цадкина Г.Г. Клинико-иммуно-гормональные параллели у женщин с ожирением в климактерическом периоде // Акушерство и гинекология.- 1991.- №7.- С.59-63.

78. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Вишневский А.С. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии. Санкт= Петербург, 1999.-98с.

79. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. // Акушерство и гинекология- 1992.- №1.- С.68-73.

80. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщины // Автореф.дис…канд.мед.наук.- Нижний Новгород.- 1996.- 21с.

81. Щербакова В.В., Захарченко И.А. Миома матки: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Международный мед. журнал. - 1998.- Т4.- №3.- С.62-64.

82. Эпштейн Е.В. Гормональные механизмы развития ожирения.: Автореф.дис. д-ра мед.наук.:14.00.03.- Киев, 1980.- 36с.

83. Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkudo H., Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelial receptor // Nature.- 1990.- V.348.- P.730-732.

84. Alberts A.F., Peifley K.A., Johns A., Kleha J.F., Winkees J.A. Constitutive endothelin-1 over expression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop // J.Biol. Chem.-1994.-V.269.- P.-10112-10118.

85. Andersen J.// Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.- 1998.- V.12,-№2.- P.225-243.

86. Andersen J.// Senein. Reprod. Endocrinol.- 1996.- V.14,-№3.- P.225-243.

87. Astreep A., Buemann B. Impaired glucose- indused thermogenesis in skeletal nuescle in obesity // Iut.J.Obes.- 1998.- V.61.- P.51-66.

88. Baltin H. // 12 Ozone World Congress.- May 15-th to 18-th 1995.- Lille, France.- V.3.- P.41.

89. Baltistini D., Chailler P., D`Orleans - Juste P., Briere N., Sirois P. Growth regulatory properties of endothelins // Peptides.-1993.- V.14.- P.385-399.

90. Barton M., d`Uscio L.W., Moreau P .,Luscher T.F. ET(A) receptor blockade prevents increased tissue endothelin-1, vascular hypertrophy, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension // Hypertension.- 1998.- V.31.- P.499-504.

91. Bjorntorp P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications // Int.J. Obes. Relat. Metabol. Disord.- 1995.- V.19.Suppl 4.- P.1-4.

92. Bjorntorp P. Insulin resistance, a nucltifacetes syndrome responsible for HIDDM, obesity, hypertension, dislipidencia and atherosclerotic cardiovascular diasease // Diabet. Carl.-1991.-V.4,-№3.- P.173-174.

93. Bhoumick N., Narajan P., Puett D. The Endothelin Subtype A Receptor Undergoes Agonist- and Antagonist- Mediated Internalization in the Absense of signaling // Endocrinol.- 1998.-V.139,=№7.- P.3185-3192.

94. Bocci V. Ozon therapy today // Proceedings 12-th World Congress of the International Ozone Association. Ozone in Medicine.-Lille, France.- 1995.- P.13.

95. Bocci V., Pacelesee L. Ozonotherapy today// Proceeding of the II World Congress.- Lille, France, 1995.- V.3.- P.13-29.

96. Brand M., Le Moullec J.-M., Gasc J.-M. Ontogenez of Endothelins- 1 and-3, their Receptors and Endothelin Converting Enzynee-1 in the Early Human Embyo // J. Clin. Invest.- 1998.- V.101.- P.549-559.

97. Bray G. Obeside: a time bomb to be defused // Lancet.- 1998.- V.352,-№18- P.160-161.

98. Bray G., Popkin B. Dietary fat intake does affeet obesity // Anc. J.Clin. Nutr.-1998.- Vol.68,=№6- P.1157-1173.

99. Brockmans F. J. Агонисты ГнРГ и лейкомиомы матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М.- “МедПресс”, 1997.-С.7-33.

100. Calle E., Thun M., Health C.W.Jr. Body-vfss index and mortality in a prospective cohorl of the US adults // N Engl. Med.- 1999. V.341.- P.1097-1105.

101. Carpendale M.T., Griffits J. // Proseedings of the Eleventh Ozone World Congress.- San Francisco, 1993.-P.75-83.

102. Chan T., Greenberg D.A. Endothelin and calciune signaling in NG 108-15 neuroblastoma X glioma cells // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1991.- V.258.- P.524-530.

103. Cristol T.P., Warner T.D., Vane J.R. Mediation via different receptors of the vasoconstrictor effects of endothelins and sarafotoxins in the systemic circulation and renal vasculature of the anesthetized rat // Brit. J. Pharmacol.- 1993.- V.108.- P.776-779.

104 De Leo V., Morgante G. // Minerva Ginecol.- 1996.-V.48, №12.- P.533-538.

105. Diekr P., Bild D., Harris T. et al. Body mass index and mortality in non-smoking older adults: the Cardiovascular Heats Study // Am.J.Public. Healts.-1998.- V.88.- P.623-629.

106. Dirketvedt G., Florholmen J. Behavioral and neuroendoc- rine characteristics of the night-eating syndrome // JAMA - 1999.- V.282(7). - P.657-663.

107. Dou Q., Zhao Y.// T.Clin. Endocrinol. Metabol.- 1996.- V.81.- P.3220-3222.

1. Enberhardt H.G. Ozone in medicine // Proceeding of the 11-th ozone World Congress - San-Francisco. 1993.- P.14-1-18-M-1-31.

109. Ferro C., Webb D. The clinical potential of endothelin receptor antagonist in cardiovascular medicine // Drigs.- 1996.- V.51.- P.12-27.

110. Fortune F., Courteau M., Williams D.S. T and B cell responses following immunization with tetames foxoid in Ig A nephropathy // Clin and Exp. Immunol. - 1992.- V.88.- №1.- P.62-67.

1. Frankel E. Lipid oxidation: mechanisnes, produkts and biologokal significane. // J.Amer. Oil. Chem.Soс.- 1984.- V.61,-№12.- P.1908-1917.

112. Gorbunov S.M., Mironov N.A., Aluokhina S.P. Medical ozone in the treatment of lower extremities periphеral circulation disordess // Procееding of the XII World Congress. - Lille, France, 1995.- V.3, - P.109-111.

113. Gomez Moraleda M.A. Ozone therapy in the functional recovery from diseases involving damage to central nervous sуstem cells // Proceeding of the XII World Congress,- Lille, France, 1995.- V.3, - P.111-125.

114. Haynes W.G., Webb D.J. The endothelin familу: local hormones with diverse roles in health and disease? // Clin. Sci.- 1993.- V.84.- P.485-500.

1. Haynes W.G., Ferro C.J., Webb D.J. Phуsiologie role of endothelin in mainterance of vascular tone in humans // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1995. - V.26, Suppl.3.- P.S183-S185.
2. Haynes W.G., Ferro C.J., Webb D.J. Bosentan in essential hypertension // N. Engl. J. Med. –1998.-V.339-P.346.

117. Hocher B., Thone-Reineke C., Rohmeiss P. Endozelin-1 transgenic micedevelop glomeulosclerosis, interstitial fibrosis, and renalcysts but not hypertension // J. Clin. Invest.- 1997.- V.99.- P.1380-1389.

118. Hansson Y., Doyama K. // Artheriosclerosis, Thrombosis.- 1991.- V.11.- P.745-750.

119. Inada T., Tanaka M., Hasegawa K. Increased levels of endothelin-1 in plasma and heart tissue of cardimyopatic Syrian hamsters (Abstract) // Circulation.- 1994.- V.90-P.260.

1. Jackman H.L., Morris P.W., Rabito S.F., Johansson A.B., Skidgel R.A., Erdos E.G. Inactivation of endothelin-1 by an enzyme of the vascular endothelial cells // Hypertension.- 1993.- V.21.- P.925-928.

121. Kato T., Kassab S., Wilkins F.C. at al. Endothelin antagonists improve renal function in spontaneousty hupertensive rats // Hypertension. - 1995.- V.25. (Suppl.2)- P.883-887.

122. Konrad H. Ozone therapy for herpes simplex and herpes zoster // Proceeding of the XII World Congress.- Lille, France, 1995.- V.3.- P.187-194.

1. Konrad H. Ozone therapy for viral diseases // Proceeding of the X World Congress.- Monaco, 1991.- P.75-83.
2. Kon V., Hunley T.E., Fogo A. Combined antagonism of endothelin links endothelin to vasoconstriction whereas angiotensin II affects fibrosis // Transplantation.- 1995.-V.60.- P.89-95.

125. Kramer B.K., Nishida M., Smith T.W. Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines // Circullation.- 1992.- V.85.- P.350-354.

1. Kuezmarski R., Fregal K., Troiano R. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among US adults: NHANES (1988 to 1994) // Obes. Res.- 1997.- V.5.- P.542-548.

126. Lapidus L., Bengtsson C. Sex-hormone - blinding globulin concentration and hupertension esult frau the population study of women in Gothenburg, Sweden // J. Hypertension.- 1994-V.12.Suppl.3.-P.5202-5205.

127. Lamers J.M.J., Eshildsenhilmond Y.E.G., Kesink A.M. Endothelin -1 - induced phospholipase 1-beta and D and proteinkinasa C isoenzime signaling to hypertrophy in rat cardiomyocytes // J. Cardiovasc. Pharmakol.- 1995. - V.26. Suppl.3.- P. S 100-S 103.

128. Lerman A., Holmes D.R., Burnet J.C.Jr. Endothelin in coronary endotheline dysfuction and early atherosclerosis in humans // Circulation. - 1995. - V.92.- P.2426-2431.

129. Levin E.R. Endothelins // New Engl. J. Med.- 1995. - V.333.-№ 6.- P.356-363.

130. Lidbury P.S., Thiemermann C., Thomas G.R., Vane J.R. Endothelin - 3: selectivity as an anti-aggregatory peptide in vivo // Eur. J. Pharmacol. - 1989. - V.166.- P. 335-338.

1. Liefeldt L., Bocker W., Schontelder G., Paul M. Regulation of the endothelin sуstem in transgenic rats expressing the human endothelin-2 gene // J. Cardiovasc. Phormokol. - 1995. - V.26.- P.32-35.
2. Maheux R. Агонист ГнРГ: альтернатива хирургическому лечению // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М., МедПресс. -1997.-С.49-59.

133. Mudd J.B., Dawson P.J. Ozone does not react with human erythrocyte membrane lipids // Archives of biochemistry and biophysics.- 1997.-V.341.№.2. -P.251-258.

134. Mulvany M.J., Baumbach G.L., Aalkjaer C. Vascular remodelling. Letter to the Editor // Hуpertension.- 1996. - V.28. - P.505-506.

135. Nakami A., Hirata Y., Ishikawa M., Moroi M. ET-1 and ET-3 induce vasorelaxation via common generation of endothelium derived nitric oxide // Life Sci.- 1992.-V.50. - P.677-682.

 136. Nestler J. Role of obesity and insulin in development of anovulation. In « Ovulation induction» ed. by M.Filicori and C.Flamigni. - 1994.- P.103-113.

137. Oldroyd S.D., Haуlor J.L., Morws S.K. Bosentan, an arally active endotheline antagonist: effect on the renal response to contrast media // Radiology.- 1995.- V.196.- P.661-665.

138. Paskuali R. Insulin – lowering drugs and diet in management of PCOS. In " The Ovary: regulation, dysfunction and treatment" ed by Filicori M. and Flamigni C., 1996; Elsevier Science B.V., - P.377- 382.

1. Paulesu L., Luzzi E., Boсci V. Stadies on the biologiсal effects of ozone: 2. Induсtion of tumor necrosis factor (TNF-a) on human leucocytis // Lymphokine Cytokine Res. - 1991. - №10. - P.409-412.

140. Pollock D.M., Polakavski J.S. Beneficial effect of ETA receptor blokade in radiocontrast - induced nephropathy in the rat // J. Am. Soc. Nephrol. - 1995.- V.6. - P.667.

141. Prieto E., Montejo L. // Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress. – San Francisco, 1993.- P.67-88.

142. Rilling S. // Ozonachrichten. - 1995. - №4. - P.7-17.

143. Relling S.H. 30 years of ozone – oxygen therapy: A historical perspective // Proceedings Eleventh Ozone World Congress. Ozone in Medicine. - San Francisco. 1993.- M - 1-3 to M-1-6.

1. Relling S.H. // Ozone in Medicine: Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress. - San Francisco, 1993.-P.99-110.

145. Sakurai T., Goto K. Endothelins: vascular actions and dinical implications // Drags.- 1993- V.46.- P.795-804.

1. Sakurai T., Yanagisawa M., Masaki T. Molecular characterisation of the endothelin recentor // Trends. Pharmacol. Sci. - 1992. - V.13. - P.103-108.
2. Salmon R.N. // Am J. Pathol.- 1991. -V.138. - P. 791-798.

147. Sharifi A.M., Schiffrin E.L. Apoptosis in aorta of deoxycorticosterone acetate - salt hypertensive rats: effects of endothelin receptor antagonism // J. Hypertens. - 1997.- V.15. -P.1441-1448.

148. Shimada K., Matsushita Y., Wakabayashi K. Cloning and functional expression of human endothelin converting enzynee CDNA // Biochem.Biophys. Res.Commun.- 1995.- V.207.- P.807-812.

149. Soper D.E., Brockwell N.T., Dalton H.P. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis // Amer. J. Obstefr. Gynecol.- 1994.- V.170, №4. - P.1008-1018.

150. Sudjarwo S.A., Hori M., Takai M. Novel subtype of endothelin B receptor mediating contraction in swine pulmonary vein // Life Sci.- 1993.- Vol.53. -P.431-437.

1. Stewart E.A., Nowak R.A.// Obstet. and gynecol.- 1998.- V.92.-№4, Pt1.- P.624-627.
2. Theron G.B., Shepherol E.G.S., Strachan A.F. C – reactive protein levels in ectopic preghancy, petvic infection and carcinonea of the cervix // S. Afr. med. J. - 1986. - V.69,-№11.- P.681-682.
3. Tiltman A.J.// Curr. Opin. Obstet. Gynecol.-1997.- V.9-№1.-P.48-51.
4. Tsutamoto T., Hisanada T., Fukai D. Prognostic value of plasma suluble intercellular adhesion molecular - 1 and endothelin-1 concentration in patiens with chronic congestive heart failure // Am. J. of cardiology. - 1995. - V. 76,-№11.-P.803-808.

155. Vallancien B., Winkler G.M. Immunomodulative effect of night doses of ozone at patients with HIV // Proceeding of the IX World Congress. - New-York, 1989.- V.3. - P.71-88.

156. Van der Ven L.T. J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1996. - V.81.-№10. - P.3629-3635.

157. Vekebil P., Marras S., Schoenmakers E.F. Obstet Gynec 1995; V.86.-№5.-Р.764-769.

158. Viebahn R. The use of ozone in medicine - Heidelberg: Karl F. Kaug Publishers, 1994.- 178 p.

1. Vincent R., Hogie M., Clozel M., Thuillez C. In vivo evidence of an endothelin induced vasopressor tone after inhibitijn of nitric oxide synthesis in rats: (Abstract) // Circulation.- 1994.- Vol.90.- I-35.

160. Wang G.D., Uriuda Y., Pernow J. Myocardial release of endothelin (ET) and enhanced ET(A) receptor - mediated coronary vasoconstriction after coronary thrombosis and trombolysis in higs // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1995. - V.26.-№5. - P.770-776.

161. Wasser G.H. Adolitional therapy of cerebrovascular disorder by ozone therapy // Proceeding of the XII World Congress. - Lille, France, 1995. - V.3. - P.91-99.

162. Washutte J., Viebahn R., Steiner Z. The biochemical aspects of main metabolitic parameters of ozone oxygen therapy // Proceeding of the IX World Congress. - New-York, 1999.- V.3.- P.88-96.

163. Washutte J. Weighing the options: criteria for evaluating weight - management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to prevent and Theat obesity. //Obes.Res.-1995.- Vol.3, №6.- P.591-604.

164. Wilson P., Kannel W., Silbershatz B. Cbestering of metabolic faсtors and coronary heart disease // Arch. Intern. Med.- 1999.- V.159.- P.1104-1109.

165. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. // Lancet.-1994.- V.344.-P.521-524.

166. Wolfstadter H.D. Zur ozonotherapie // Internist Prax. -1994. - V.34.-№2 - Bol. 329-395.

167. Yanagisava M., Masali T. Endothelium, a novel endothelium-derived peptide // Biochem. Pharmaсology.- 1989.- №38.- P. 1877-1883.

168. Yanagisava M. The endothelin system a target for therapevtic intervention // Circulation.- 1994.- V.89.- P. 1320-1322.

169. Yamada K., Yoshipa S. Role of endogenous endothelin on renal function in rats // Am. J. Physiol. - 1991.- V.260.- F34-F38.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>