

Метод D. Celermajer и его возможности в оценке функции эндотелия

Ю. Е. Батаева², В. А. Кириченко¹, В. В. Кульбашевский¹, В. Г. Сергеев¹

¹Национальный Аэрокосмический Университет «ХАИ», Харьков, Украина

²Национальный Медицинский Университет «ХНМУ», Харьков, Украина

Резюме

Вступление. Проблема оценки функции эндотелия в настоящее время весьма актуальна, однако наиболее широко используемый и рекомендуемый сегодня метод D. Celermajer, не удовлетворяет исследователей, в связи со сложностью методики, низкой точностью и неустойчивостью получаемых результатов.

Цель работы. Выявление причин низкой точности и неустойчивости результатов оценки функции эндотелия по методу D. Celermajer.

Результаты исследований. Проведен анализ оценки функции эндотелия по методу D. Celermajer. Определены основные источники погрешности оценки функции эндотелия и предложены пути их нейтрализации.

Выводы. Повышение точности оценки функции эндотелия по методу D. Celermajer невозможно, при сохранении ультразвукового способа оценки изменения диаметра артериального сосуда. Для упрощения методики исследования и повышения точности оценки функции эндотелия следует переходить к использованию реографических данных. Реографический метод оценки функции эндотелия позволяет нейтрализовать все выявленные источники погрешности.

Ключевые слова: оценка функции эндотелия; реографические данные; источники погрешности метода D. Celermajer.

Клін. інформат. і Телемед. 2017. Т.12. Вип.13. с.64–69. <https://doi.org/10.31071/kit2017.13.08>

Введение

В 1992 году D. Celermajer с соавторами [1] впервые был предложен неинвазивный метод оценки состояния эндотелия с использованием потокозависимой вазодилатации ПЗВД (эндотелийзависимой ЭЗВД) в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии (ПА). Метод основан на измерении диаметра плечевой артерии (до и после артериальной окклюзии) с помощью ультразвуковой системы высокого разрешения. В качестве информационного параметра о состоянии эндотелия D. Celermajer предложил использовать относительное изменение диаметра артериального сосуда в пробе реактивной гиперемии. Условно было принято считать нормальной реакцией плечевой артерии ее дилатацию на 9 и более процентов от диаметра в покое [2–6]. Поскольку к нарушению реакции сосудистой стенки на механическую стимуляцию могут приводить не только изменения эндотелиального механизма, но и изменения гладкомышечных клеток комплекса интима-медиа, было предложено проводить и пробу потоконезависимой вазодилатации (ПНЗВД) (эндотелийнезависимой ЭНЗВД), в качестве стимула в которой использовался нитроглицерин. Степень прироста диаметра плечевой артерии при ЭНЗВД у здоровых лиц по данным большинства авторов [2–6] составляет в среднем 14–17%.

К настоящему времени доказана тесная временная синхронизация развития эндотелиальной дисфункции всех сосудов организма [7–11]. Изучая поведение плечевой артерии в пробе реактивной гиперемии можно получить представление об эндотелиальной дисфункции не только плечевой артерии, но и всей артериальной системы пациента, в том числе, и эндотелиальной дисфункции коронарных и мозговых сосудов. Можно рассматривать нарушение ПЗВД плечевой артерии в качестве явного предиктора сердечно-сосудистых заболеваний всего организма [7–11].

По оценкам экспертов [2–6], при использовании ультразвукового метода измерения диаметра плечевой артерии средняя

ошибка составляет 1–2%, а максимальная ошибка не превышает 4%. Эти данные (с учетом найденного должного значения относительной ПЗВД артерии 9%) послужили основанием для внедрения метода D. Celermajer в практику, однако, и сегодня, через 25 лет после появления метода, получение качественной оценки функции эндотелия все еще вызывает значительные трудности. Как известно [4, 12–15], в силу нестабильности получаемого результата, до сих пор практически невозможен эффективный контроль оценки функции эндотелия в процессе лечения пациентов и невозможна реализация ширококомасштабных скрининговых обследований населения, хотя патогенетическая роль оценки функции эндотелия при артериальной гипертензии, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, бронхиальной астме, первичной легочной гипертензии, облитерирующих поражениях сосудов нижних конечностей и многих других заболеваниях, сегодня не вызывает сомнений [7, 11].

Цель работы. Поскольку за прошедшие 25 лет для оценки функции эндотелия не было предложено ничего существенно лучшего, и метод D. Celermajer [1] все еще остается наиболее широко используемым и рекомендуемым методом [3, 4, 5, 12–14] для оценки состояния эндотелия, попытаемся все-таки разобраться в причинах нестабильности свойственных ему результатов, и найти пути совершенствования метода.

Анализ основных источников погрешности метода D. Celermajer

Совершенно понятно, что методика D. Celermajer способна дать верное представление о состоянии эндотелия только лишь при условии, что диастолическое давление в артериальном сосуде на временных интервалах измерения его диаметра

в пробе реактивной гиперемии будет оставаться неизменным, и что отсутствуют иные причины изменения эластичности артериальной стенки, кроме влияния эндотелия. Только лишь в этом случае изменение диаметра артериального сосуда в пробе реактивной гиперемии будет отражать исключительно влияние эндотелия, и может быть использовано для высоко-точной и надежной оценки функции эндотелия. К сожалению, реально, ни первое, ни второе условие в исследовании по методике D. Celermajer не соблюдается [16, 17].

Приведенные экспертами данные об ошибке измерения диаметра артерии в 1%–2% [2–6], к сожалению, касались только лишь оценки возможностей ультразвуковой системы высокого разрешения при работе с моделями артерий при постоянном давлении в них. В лучшем случае, такую же ошибку измерения диаметра артерии можно было бы ожидать и при работе с реальной артерией, но, возникающая при этом ошибка оценки функции эндотелия будет столь же малой, только лишь при условии постоянства давления в артерии в моменты измерения ее диаметра, причем, постоянство давления следует выдерживать с такой же точностью (1%–2%). Т. е., давление в сосуде в момент измерения его диаметра на предокклюзионном участке пробы не должно отличаться от давления в сосуде в момент измерения его диаметра на постокклюзионном участке пробы больше, чем на $0,01 \cdot \text{ДД} = 0,01 \cdot 80 \text{ мм рт.ст.} = 0,8 \text{ мм рт.ст.}$ (измерение диаметра сосуда в методе D. Celermajer производится в конце диастолического участка периода сердечных сокращений, с постоянным временным сдвигом t_0 относительно R зубца синхронно регистрируемой электрокардиограммы).

К сожалению, мы можем назвать целый ряд причин, даже у здоровых пациентов, вызывающих значительно большие изменения диастолического давления на протяжении пробы реактивной гиперемии:

- вариабельность периода сердечных сокращений может приводить к изменению диастолического давления от периода к периоду до 15%, а изменение ударного объема левого желудочка — до 10%;
- периодические изменения внутригрудного давления при дыхании пациента — до 10%, а при сердечных или легочных патологиях — до 20%;
- возможные медленные изменения артериального давления в течение пробы, особенно, связанные с реакцией пациента на длительное передавливание плеча — до 20%;
- диастолическое давление может изменяться до 10% и из-за изменений амплитуды отраженной от периферии пульсовой волны при изменении периферического сопротивления артериальной системы дистального участка конечности вследствие окклюзии [16–17].

Указанные причины, воздействуя совместно, то в фазе, то в противофазе, существенно изменяют трансмуральное давление в плечевой артерии в моменты измерения ее диаметра на протяжении пробы реактивной гиперемии, что и вызывает столь нестабильный результат оценки функции эндотелия, наблюдаемый всеми исследователями при использовании методики D. Celermajer.

Кроме того, местная, эндотелиальная регуляция тонуса артериальных сосудов всегда осуществляется на фоне центральной регуляции. К сожалению, метод D. Celermajer не предоставляет возможности выделения именно эндотелиального воздействия на тонус сосудов. Он позволяет определить только лишь суммарный результат, обусловленный влиянием обоих механизмов регуляции тонуса сосудов, и, как указывалось выше, еще и влиянием изменения параметров центральной гемодинамики и величины периферического сопротивления дистального участка конечности с манжеткой.

На рис. 1 и рис. 2 представлены реограммы правого (1-е графики) и левого (2-е графики) предплечий двух разных пациентов, зарегистрированные нами в пробах реактивной

гиперемии (манжетка устанавливалась на левом плече). Длительность проб составляла 13 минут. Окклюзия создавалась на временном интервале от 150-ой до 450-ой секунды. Манжетка накачивалась до давления на 30 мм рт.ст. выше систолического давления. Поскольку записи сильно сжаты во времени, привычного контура реограмм не видно, но хорошо видны изменения амплитуд реограмм на протяжении проб. Проведенные нами многочисленные исследования показали, что вариабельность амплитуд реограмм, в большей или меньшей степени, свойственна абсолютно всем пациентам.

Известно [16–17], что реограмма есть отражение закона изменения давления в артериальном сосуде и закона изменения эластичности его стенки, т. е., совместно, — закона изменения диаметра артериального сосуда. Как видно на рис. 1 и рис. 2, реальные изменения амплитуд реограмм достаточно велики, они достигают 60–80%, а, значит, велики изменения диаметров артериальных сосудов и велики изменения факторов, приводящих к этим изменениям. В правых предплечьях (1-е графики на рис. 1 и рис. 2) причинами изменения амплитуд являются изменения параметров центральной гемодинамики пациентов (артериальное давление, ударный объем, период сердечных сокращений) и параметров системы центральной регуляции тонуса сосудов. В левых предплечьях (2-е графики) к этим причинам еще добавляется изменение тонуса артериальных сосудов левых предплечий за счет воздействия постокклюзионном локальной эндотелиальной регуляции, и изменение трансмурального давления в артериальных сосудах за счет изменений амплитуды, отраженной от периферии пульсовой волны, при изменении периферического сопротивления артериальной системы дистального участка конечности вследствие окклюзии [16–17]. Но как разделить причины наблюдаемых изменений, как выделить изменения, являющиеся результатом только лишь эндотелиальной регуляции? К сожалению, метод D. Celermajer не предоставляет для этого никаких возможностей.

Глядя на рис. 1 и рис. 2, совершенно не ясно, какие четыре периода пробы [1] до окклюзии в исследовании по методике D. Celermajer должны быть приняты за опорные (фоновые), на каком временном интервале после снятия окклюзии следует измерять новые значения диаметра артерии, и как учесть изменения, вызванные иными, не эндотелиальными причинами? Даже, если бы нам удалось абсолютно точно зафиксировать с помощью УЗИ степень увеличения диаметра артерии после окклюзии в какой-то определенный момент периода пульсовой волны, откуда нам знать, по какой причине произошло это увеличение? То ли артерия стала более эластичной, то ли увеличилось трансмуральное давление в ней в выбранный момент проведения измерения после окклюзии? Причем, эластичность артерии могла увеличиться и в силу работы системы центральной регуляции тонуса сосудов, и благодаря работе эндотелия, а трансмуральное давление в артерии могло измениться и из-за изменений параметров центральной гемодинамики (длительность R-R интервалов, ударный объем, мощность сердечных сокращений), и в связи с дыханием пациента (изменение внутригрудного давления), и в связи с изменением конфигурации пульсовой волны в постокклюзионный период под влиянием изменившегося периферического сопротивления региона (вследствие развившейся ишемии). И почему именно в выбранных периодах сердечных сокращений нужно измерять диаметр артерии? Может быть это следовало сделать раньше? Или позже?

И, наконец, существует еще одна проблема. Известно [12, 13, 15], что эндотелиальная, локальная, потокозависимая регуляция тонуса корректирует работу системы центральной регуляции тонуса сосудов, приводя тонус конкретных артериальных сосудов к оптимуму для данного конкретного региона и данных конкретных условий существования организма. Потребности периферии, параметры центральной гемодинамики и текущее состояние системы центральной регуляции тонуса сосудов

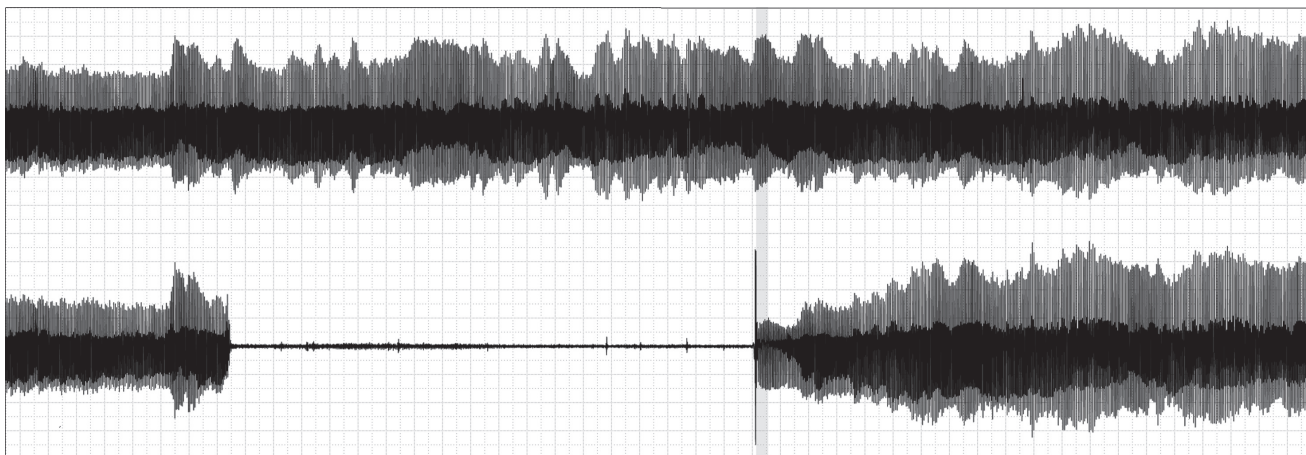


Рис. 1. Реограммы предплечий 1-го пациента в пробе реактивной гиперемии.

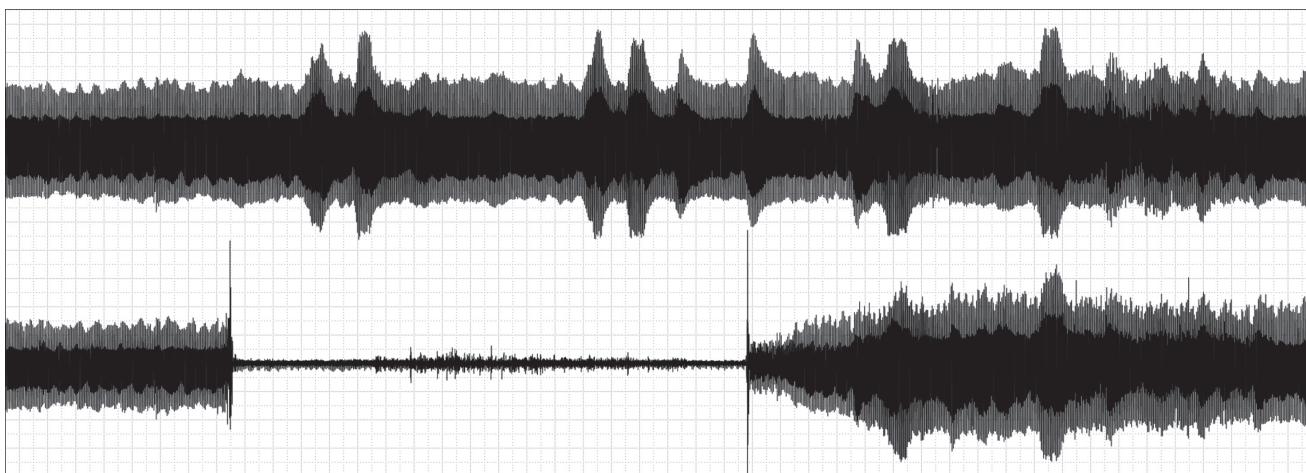


Рис. 2. Реограммы предплечий 2-го пациента в пробе реактивной гиперемии.

определяют положение «рабочей точки эндотелиальной регуляции» каждого конкретного артериального сосуда, т. е., определяют количество вырабатываемого эндотелием оксида азота в текущий момент времени, некоторое промежуточное значение, по отношению к максимально и минимально возможному количеству оксида азота, которое эндотелий вообще способен выработать. Это означает, что положение «рабочей точки эндотелиальной регуляции» на предокклюзионном, фоновом участке пробы реактивной гиперемии у одного и того же пациента в различных исследованиях и в различные моменты времени, может оказаться существенно разным. В свою очередь, это означает, что резерв оксида азота, который еще может быть выработан эндотелием в постокклюзионный период также будет существенно разным, приводя либо к большим, либо к меньшим постокклюзионным изменениям диаметра артериальных сосудов в пробе реактивной гиперемии, хотя истинные возможности эндотелия пациента (динамический диапазон изменения количества вырабатываемого эндотелием оксида азота), от исследования к исследованию меняться не будут. Мы можем получить малый постокклюзионный прирост диаметра артериального сосуда, иллюзию дисфункции эндотелия, не потому, что эндотелий плох, а потому, что в предокклюзионный период эндотелий уже вырабатывал много оксида азота, и его дополнительные возможности оказались значительно сниженными. С другой стороны, большой постокклюзионный

прирост диаметра сосуда еще не означает хорошей функции эндотелия, поскольку он может быть вызван существенно сниженным количеством вырабатываемого оксида азота в предокклюзионный период, что значительно расширило его дополнительные возможности и создало иллюзию хорошей функции эндотелия. Понятно, что отмеченное явление также будет приводить к большой вариабельности данных при оценке свойств эндотелия по методике D. Celermajer.

Обсуждение результатов, выводы и направление дальнейших исследований

К сожалению, рассмотренные выше объективные причины носят принципиальный характер, и их невозможно устранить, например, простым повышением качества используемой ультразвуковой аппаратуры или повышением квалификации специалистов, проводящих обследование. Проведенное рассмотрение, на наш взгляд, показывает полную невозможность совершенствования ультразвукового метода D. Celermajer. Это обусловлено невозможностью устранения в нем воздействия всех указанных нами дестабилизирующих факторов

применением в нем ультразвукового метода для оценки изменения диаметра сосуда. Однако идея использования пробы реактивной гиперемии и нитроглицериновой пробы в методе D. Celermajer нам кажется очень плодотворной. Нужно только найти другой способ оценки изменения диаметра артериальных сосудов, позволяющий нейтрализовать влияние всех рассмотренных выше дестабилизирующих факторов на результат оценки функции эндотелия.

Мы считаем наиболее перспективным использование реографии для оценки функции эндотелия. К настоящему времени нами разработана методика проведения исследования и необходимые алгоритмы обработки данных, позволяющие устранить влияния всех рассмотренных выше дестабилизирующих факторов и сохранить введенный D. Celermajer информационный параметр (для которого уже создана нормативная база). По сравнению с методом D. Celermajer, полученные нами экспериментальные данные демонстрируют существенно более стабильные результаты реографического метода оценки функции эндотелия.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.). Авторы статьи — Ю. Е. Батаева, В. А. Кириченко, В. В. Кульбашевский, В. Г. Сергеев — подтверждают, что у них нет конфликта интересов.

Литература

- Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992. vol. 340, pp.1111–1115.
- Schroeder S., Enderle M. D., Ossen R. et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am. Heart J.* 1999. vol. 134, iss. 4, Pt 1, pp.731–739.
- Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., Celermajer D. S. and oth. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; vol. 39, pp. 257–265.
- Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007. vol. 115, pp. 1285–1295.
- Accini J. L., Sotomayor A., Trujillo F., Barrera J. G. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factor associated. *Endothelium*. 2001. vol. 8, iss. 2, pp. 157–166.
- Sorensen K. E., Celermajer D. S., Spiegelhalter D. J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J. E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.* 1995, vol. 74, iss. 3, pp. 247–253.
- Celermajer D. S., Sorensen K. E., Bull C., Robinson J., Deanfield J. E., Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. vol. 24, pp. 1468–1474.
- Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M. D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995. vol. 26, iss. 5, pp.1235–1241.
- Bonetti P. O., Lerman L. O., Lemon A. Endothelial dysfunction: a marker atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. and Vascular Biol*, 2003, vol. 23, no. 2, pp. 168–175.
- Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T., Holmes D. R. Jr., Kuvin J. T., Lerman A. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J Am Coll Cardiology*, 2004, Dec 07, vol. 44(11), pp. 2137–2141.
- Hinderliter A.L., Caughey M. Assessing endothelial function as a risk factor cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep*, 2003, vol. 5, no. 6. pp. 506 – 513.
- Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum, Кардиология Системные гипертензии*, 2005, №1, сс. 31–38.
- Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология*, 1998, № 9, сс. 68–78.
- Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: Пособие для практикующих врачей. М. Издательский дом «АТМОСФЕРА», 2008, 71 с.
- З. Лупинская, А. Зарифьян, Т. Пурович, С. Шлейфер. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б. *КРСУ*, 2008, 373 с.
- К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. Механика кровообращения. Пер. с англ. *М. Мир*, 1978, 624 с.
- В. Г. Сергеев, Е. Н. Кисельгов. Оценка состояния сосудистой системы по результатам реографических измерений. *Вестник эпидемиологии, УПЕД, К.*, 2007, №1(19–20), сс. 49–62.

Метод D. Celermajer і його можливості в оцінці функції ендотелію

Ю. Е. Батаева², В. А. Кириченко¹, В. В. Кульбашевській¹, В. Г. Сергеев¹

¹Національний Аерокосмічний Університет «ХАІ», Харків, Україна

²Національний Медичний Університет «ХНМУ», Харків, Україна

Резюме

Вступ. Проблема оцінки функції ендотелію вельми актуальна, однак, найбільш широко використовуваний сьогодні метод D. Celermajer, не задовольняє дослідників, в зв'язку зі складністю методики, низькою точністю і нестійкістю отриманих результатів.

Мета роботи. Виявлення причин низької точності і нестійкості результатів оцінки функції ендотелію за методом D. Celermajer.

Результати досліджень. Проведено аналіз оцінки функції ендотелію за методом D. Celermajer. Визначені основні джерела похибки оцінки функції ендотелію і намічені шляхи їх нейтралізації.

Висновки. Підвищення точності оцінки функції ендотелію за методом D. Celermajer неможливо, при збереженні ультразвукового способу оцінки зміни діаметра артеріальної судини. Для спрощення методики дослідження і підвищення точності оцінки функції ендотелію слід переходити до використання реографічних даних.

Ключові слова: оцінка функції ендотелію; реографічні дані; джерела похибки методу D. Celermajer.

The D. Celermajer method and its possibilities in endothelial function assessing

Yu. Bataeva², V. Kirichenko¹, V. Kulbashevsky¹, V. Sergeev¹

¹National Aerospace University «KhAI», Kharkov, Ukraine

²National Medical University «KhNMU», Kharkov, Ukraine

sergeev@xai-medica.com

Abstract

Introduction. The problem of endothelial function evaluating is very relevant, but the most widely today used and recommended method of D. Celermajer does not satisfy the researchers, due to the complexity of the technique, low accuracy and the instability of the obtained results.

Objective. Revealing the reasons of low accuracy and instability of endothelial function evaluation results by D. Celermajer method.

Results of the research. The analysis of endothelial function evaluation by the D. Celermajer method was carried out. The main sources of the error in the estimation of the endothelial function was determined and the ways of their neutralization was outlined.

Conclusions. Increasing the accuracy of endothelial function evaluation by the D. Celermajer method is impossible, while preserving the ultrasound method of estimating the change in the diameter of the arterial vessel. To simplify the research methodology and increase the accuracy of the endothelial function assessment, one should proceed to the use of rheographic data.

Key words: Evaluation of endothelial function; Rheographic data; Sources of D. Celermajer method errors.

©2017 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2017 Ukrainian Association of Computer Medicine, ©2017 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 12, Issue 13, 2017, Pages 64–69

http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (17)

Reference

- Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*, 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
- Schroeder S., Enderle M. D., Ossien R. et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J*, 1999, vol. 134, iss. 4, pp. 731–739.
- Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., Celermajer D. S., Charbonneau F., Creager M. A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *International Brachial Artery Reactivity Task Force. J. Am. Coll. Cardiology*, 2002, vol. 39, pp. 257–265.
- Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007, vol. 115, pp. 1285–1295.
- Accini J. L., Sotomayor A., Trujillo F., Barrera J. G. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium – mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factor associated. *Endothelium*, 2001, vol. 8, iss. 2, pp. 157–166.
- Sorensen K. E., Celermajer D. S., Spiegelhalter D. J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J. E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.* 1995, vol. 74, iss. 3, pp. 247–253.
- Celermajer D. S., Sorensen K. E., Bull C., Robinson J., Deanfield J. E., Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. vol. 24, pp. 1468–1474.
- Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M. D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995. vol. 26, iss. 5, pp. 1235–1241.
- Bonetti P. O., Lerman L. O., Lemon A. Endothelial dysfunction: a marker atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. and Vascular Biol*, 2003, vol. 23, iss. 2, pp. 168–175.
- Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T., Holmes D. R. Jr., Kuvin J. T., Lerman A. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J. Am. Coll. Cardiology*, 2004, Dec 07, vol. 44, iss. 11, pp. 2137–2141.
- Hinderliter A. L., Caughey M. Assessing endothelial function as a risk factor cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep*, 2003, vol. 5, iss. 6. pp. 506–513.
- Nebieridze D. V. [Clinical significance of endothelial dysfunction in arterial hypertension]. *Consilium Medicum Kardiologiya Sistemnyye gipertenzii* [Cardiology, Systemic hypertension. Consilium Medicum]. 2005, iss. 1, pp. 31–38. (In Russ.).
- Zateyshchikova A. A., Zateyshchikov D. A. [Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance]. *Kardiologiya* [Cardiology], 1998, iss. 9, pp. 68–78. (In Russ.).
- Rogoza A. N., Balakhonova T. V., Chikhladze N. M. *Sovremennyye metody otsenki sostoyaniya sosudov u bol'nykh arterial'noy gipertoniyei: Posobiye dlya praktikuyushchikh vrachey* [Modern methods of assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension: Manual for Practitioners]. Moscow, ATMOSPHERE Publ., 2008, 71 p. (In Russ.).

15. Z. Lupinskaya, A. Zarifyan, T. Gurovich, S. Schleifer. *Endoteliy. Funktsiya i disfunktsiya* [Endothelium. Function and dysfunction]. KRSU, Bishkek, 2008, 373 p. (In Russ.).
16. K. Caro, T. Pedley, R. Shroter, U. Sid. *Mekhanika krovoobrashcheniya* [Mechanics of blood circulation]. Moscow, Mir Publ., 1978, 624 p. (In Russ.).
17. V. G. Sergeev, E. N. Kiselgov. Assessment of the vascular system state on the results of rheographic measurements. *Vestnik epileptologii, UPEL, K.*, [Herald of epileptology, UAEL, Kiev], 2007, iss. 1 (19–20), pp. 49–62. (In Russ.).

Переписка

В.Н.С. **В. Г. Сергеев**

НТЦ РЭМПТ ХАИ

тел.: +38 (095) 55 99 282

+38 (098) 047 4000

эл. почта: sergeev@xai-medica.com