

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра медицинской физики

**Тема: Диагностика артериальных сосудов методом
компрессионной осциллометрии до и после окклюзии
АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 2 курса 205 группы

направления 03.04.02

«Физика»

код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий

наименование факультета

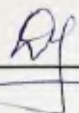
Тихоновой Антонины Сергеевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

к.ф.-м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание



05.06.2019

подпись, дата

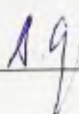
С.Ю.Добдин

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.ф.-м.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание



7.06.19

подпись, дата

А. В. Скрипаль

инициалы, фамилия

Саратов 2019

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических больных, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему будут оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира. Прогнозируемый стабильно высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности[1,2,3] можно объяснить несколькими факторами:

- невозможность и нежелание людей проводить раннюю диагностику: тратить свои время и денежные средства на длительные и весьма дорогостоящие обследования;
- старение населения, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах;
- индустриализация общества, влекущая за собой снижение уровня физической активности населения в сочетании с увеличением потребления животных жиров и общей калорийности питания.

Очевидна необходимость поиска и широкого внедрения методов ранней диагностики кардиоваскулярных заболеваний уже на стадии доклинического поражения, формирования единого алгоритма профилактического обследования для стратификации групп риска и выработки тактики их дальнейшего лечения[4,5,6]. Альтерация аорты, сонных и бедренных артерий является значимым маркером возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Артерии эластического типа обеспечивают не только проведение волны крови к периферии, но и демпфирование волны давления, формирующейся в результате сердечного выброса[7,8,9,10,11]. Диагностика изменения свойств артериальной стенки имеет большое значение для практической медицины. Так, большинство

пациентов с артериальной гипертензией, находящихся под наблюдением участкового врача, — это лица с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом (сужение сонных артерий менее 50%) [12]. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарного русла, каротидного бассейна и периферических артерий встречается, по данным разных авторов, в 30-65% случаев [10,13,14,15]. Поэтому определение эластических свойств артерий представляет особый интерес.

Цель магистерской работы — разработка метода диагностики артериальных сосудов с помощью компрессионной осциллометрии.

В рамках дипломной работы были поставлены **следующие задачи**:

1. Провести критический анализ существующих методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний;
2. Разработать метод диагностики артериальных сосудов по форме осциллометрической кривой;
3. Установить связь между нарушением функционального состояния сосудов и видом осциллометрической кривой до и после окклюзии.

Структура и объём работы. Магистерская работа состоит из введения, 3-х разделов, заключения, списка использованных источников и 1 приложения. Общий объём работы — 52 страницы, из них 51 страница — основное содержание, включая 33 рисунка и 3 таблицы, список использованной литературы — 55 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первый раздел «Сердечно-сосудистая система человека» посвящен строению сердечно-сосудистой системы и сердца.

Сердечно-сосудистую систему можно рассматривать как транспортную систему организма. Эта система (рис.1) имеет три основных компонента:

- сердце;

- лимфатические сосуды;
- кровеносные сосуды (артерии, вены, кровеносные капилляры).

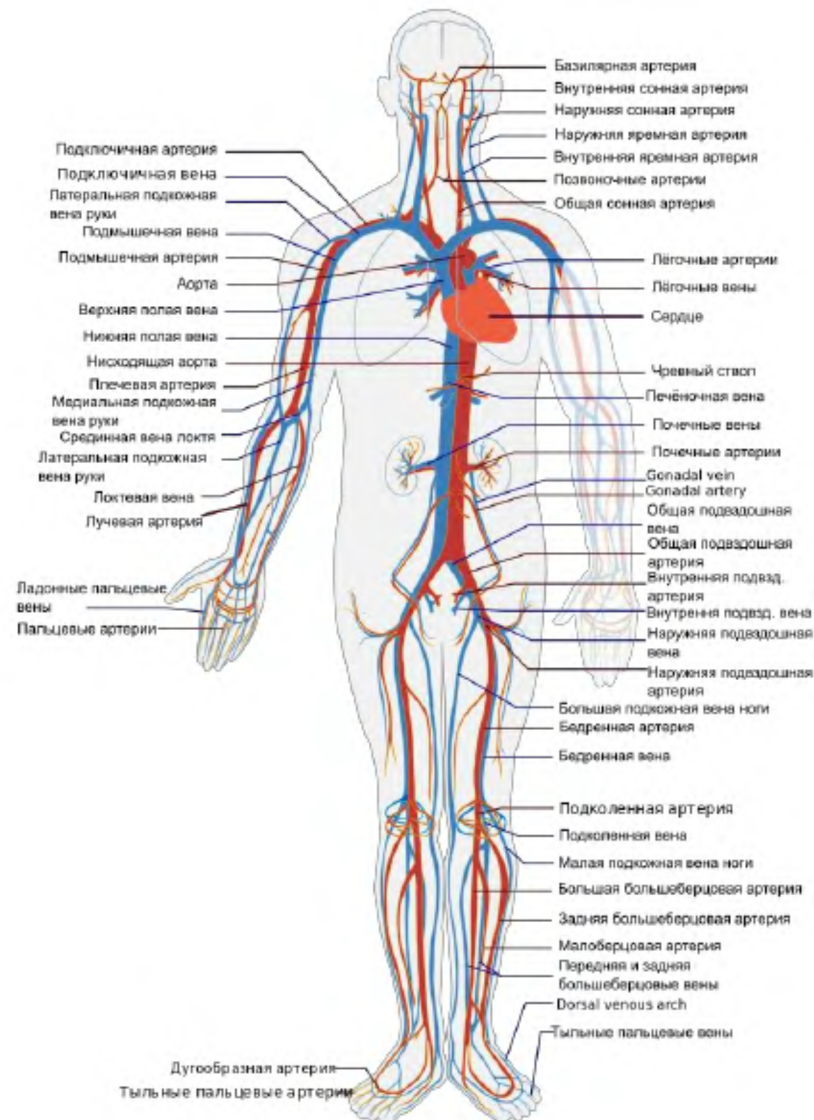


Рисунок 1. Сердечно-сосудистая система человека.

Кровь можно рассматривать как жидкость, которая содержит кислород и питательные вещества, в которых нуждается организм, и несет продукты отходов, которые необходимо удалить. Кровь движется по кровеносным сосудам благодаря сердцу. Сердце (рис.2) имеет две стороны: правую и левую. Каждая из сторон имеет по две камеры, верхнюю и нижнюю камеры. Две верхние камеры известны как левое и правое предсердие. Предсердия получают кровь из разных источников. Левое предсердие получает кровь из легких, а правое — от остальной части тела. Две нижние камеры известны

как левый и правый желудочек. Правый желудочек перекачивает кровь в легкие, тогда как левый желудочек откачивает кровь к остальной части тела. Желудочки имеют гораздо более толстые стенки, чем предсердия, что позволяет им выполнять больше работы, откачивая кровь по всему телу.

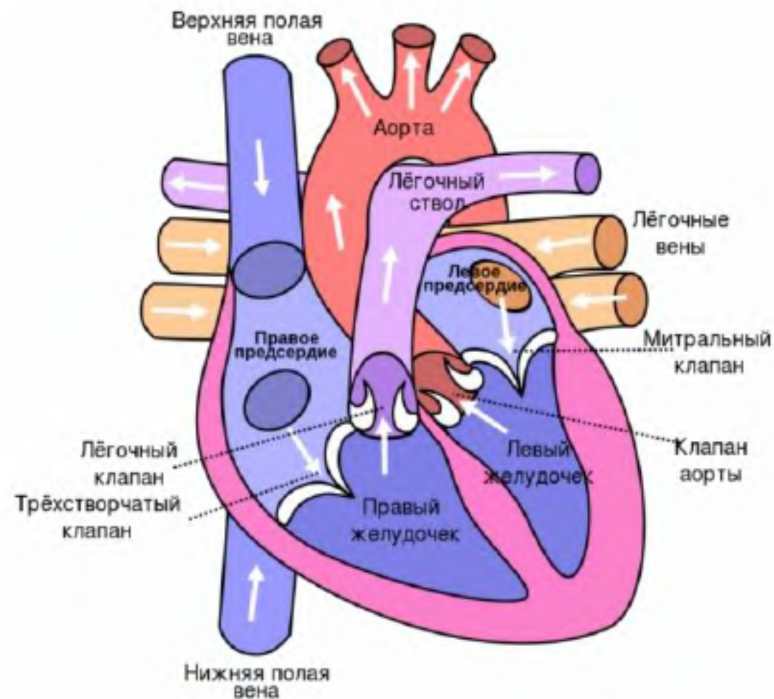


Рисунок 2. Строение сердца.

Кровеносная система состоит из артерий, которые несут кровь от сердца к органам, вен, несущих кровь от органов к сердцу и сосудов микроциркуляторного русла, формирующих периферическую часть сердечно-сосудистой системы и обеспечивающих процессы обмена между кровью и тканями.

В сердечно-сосудистой системе выделяют 2-а круга кровообращения:

1. малый (рис.3), или легочный, круг кровообращения, начинается от правого желудочка к легочному стволу, включающего ветвление к капиллярной сети легких и легочных вен, стекающих в левое предсердие;

2. большой (рис.3), или телесный, круг кровообращения, начинается от левого желудочка через аорту, включая все ее ветви, капиллярную сеть, вены органов и тканей всего тела и заканчивается в правом предсердии.

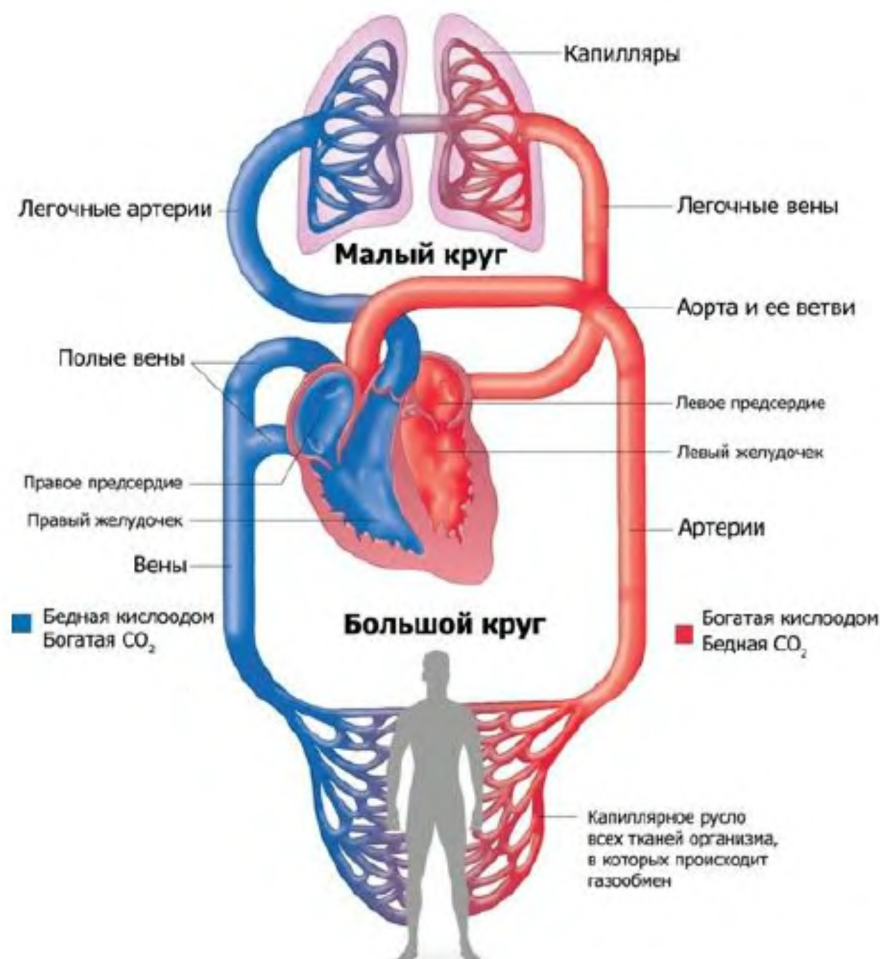


Рисунок 3. Малый и большой круги кровообращения.

Второй раздел «Сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, методы диагностики» посвящен обзору факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и различным методам их диагностики.

Возраст и пол. Обычно старше 65 лет наблюдаются большинство сердечно-сосудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин. Для этого возрастного периода характерно почти 85% смертей. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин значительно ниже, чем у мужчин (49% - мужчины, 32% - женщины в возрасте 40 лет). Риск развития ИБС у мужчин в 2-5 раз выше, а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у

женщин. Такое различие характерно для возраста до 65 лет. Потом оно значительно изменяется вследствие наступления менопаузы у женщин, тогда риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин становится в 2-3 раза выше риска женщин того же возраста, но в пременопаузальном периоде. [18]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации происходит вследствие снижения уровня эстрогенов и продукции оксида азота (NO). В различных исследованиях, демонстрирующих изменение эндотелийзависимой вазодилатации в разные фазы менструального цикла, наблюдалась выраженная зависимость между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией. Назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции[19,20].

Одним из независимых факторов риска ССЗ является *наследственность*. При наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний (женщины моложе 65 лет, мужчины моложе 55 лет) повышается более чем в 3 раза, родственника с развитием ССЗ в возрасте до 45 лет, либо двух ближайших родственников с наличием ССЗ — в 6 раз[18].

Методы изучения функции сердечно-сосудистой системы (табл.1) можно разделить на две категории: инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методики являются инструментальными методами и клинико-лабораторными исследованиями, а неинвазивные — методами, опирающимися на функциональную диагностику.

Коронарография — инвазивный метод рентгенографической визуализации коронарных артерий сердца после селективного интракоронарного введения рентгеноконтрастного вещества. Коронарография применяется в трех клинических случаях:

1. для установки наличия (если диагноз неточен, и ишемическую болезнь сердца нельзя исключить на основании данных неинвазивных методов исследований) ишемической болезни сердца(ИБС) и степени выраженности и распространенности

обструкции коронарного кровотока(при установленном диагнозе ИБС);

2. при выборе методов прямой реваскуляризации миокарда;
3. для оценки результатов лечения, прогрессирования или регрессирования коронарного атеросклероза.

Данная методика позволила оценивать различные патологии сосудов, имеющих достаточно большую клиническую значимость.

До недавнего времени в исследованиях эндотелиальной дисфункции широко использовалась методика, получившая название «кровоток-опосредованное расширение» (FMD – Flow Mediated Dilatation) ,которое предусматривает УЗИ-измерение способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения АД. Данная реакцию можно соотнести с повышением объемной скорости кровотока [45], также предполагают, что реакция находится в зависимости от продукции NO [46], хотя аналогичная реакция может проявиться и при других сосудорасширяющих средствах[47].

Наиболее простым методом экспресс-диагностики сердечно-сосудистой системы является метод анализа формы объемной пульсовой волны. Ее регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, расположенного на пальце[53].

Третий раздел «Практическая часть» был посвящен реализации цели и задач, поставленных в работе.

Для создания устройства измерения давления была использована плата Arduino UNO и кремниевый датчик давления MPX5050GP. Схема подключения датчика представлена на рис. 4 .

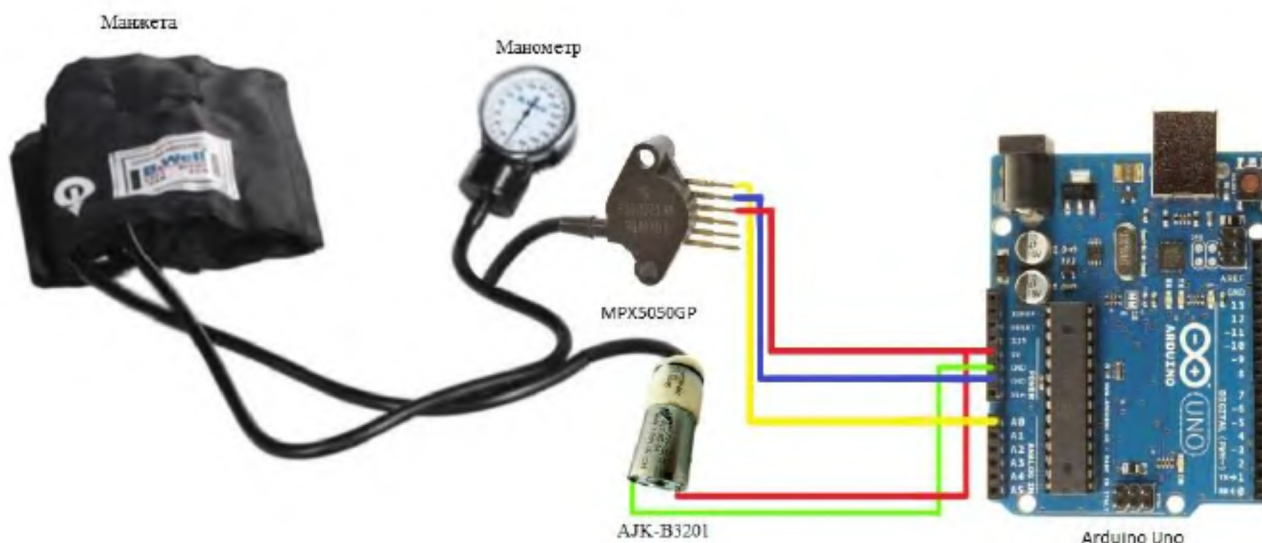


Рисунок 4 . Схема подключения.

Подключив датчик к Ардуино, я написала программу для считывания данных. Запись данных в текстовый файл проводилась при помощи Visual Studio.

Далее был проведен эксперимент, в котором:

- метод наложения манжеты для регистрации показателей гемодинамики полностью соответствовал требованиям, которые предъявляются при измерении АД методом Короткова;
- запись данных происходила в течение 30 секунд в автоматическом режиме, синхронно с нагнетанием манжеты и регистрацией ответа артерии посредством изменения объема манжеты на всем протяжении периода компрессии;
- на обнаженную конечность обследуемого на 1,5-2,0 см выше локтевой ямки накладываем измерительную пережимную манжету, подобранную в зависимости от окружности плеча таким образом, чтобы манжета пропускала только дистальную фалангу указательного пальца (необходимо предварительно отвести руку от

туловища, чтобы устранить влияние на осцилляции передаточной пульсации дыхательных движений грудной клетки);

- методика заключается в нагнетании манжеты на уровне АД на 50 мм.рт.ст. выше измеренного САД и его удержании на конечности в течение 2 мин. Последующие измерения проводятся дважды: первое - спустя 15 сек после декомпрессии, а второе - спустя 2 мин с оценкой динамики полученных результатов;

Для дальнейшей визуализации и обработки данных я воспользовалась средой MathCAD. Была написана программа, работающая по следующему алгоритму:

1. Считывание данных из файла;
2. Построение новой матрицы данных с заданными параметрами для дальнейшей ее обработки;
3. Устранение линейного тренда;
4. Сглаживание на основе функции Гаусса;
5. Подсчет максимумов и минимумов, полученной кривой;
6. Подсчет площади под кривой.

Первоначальная кривая колебаний в манжете имела следующий вид (рис.5).

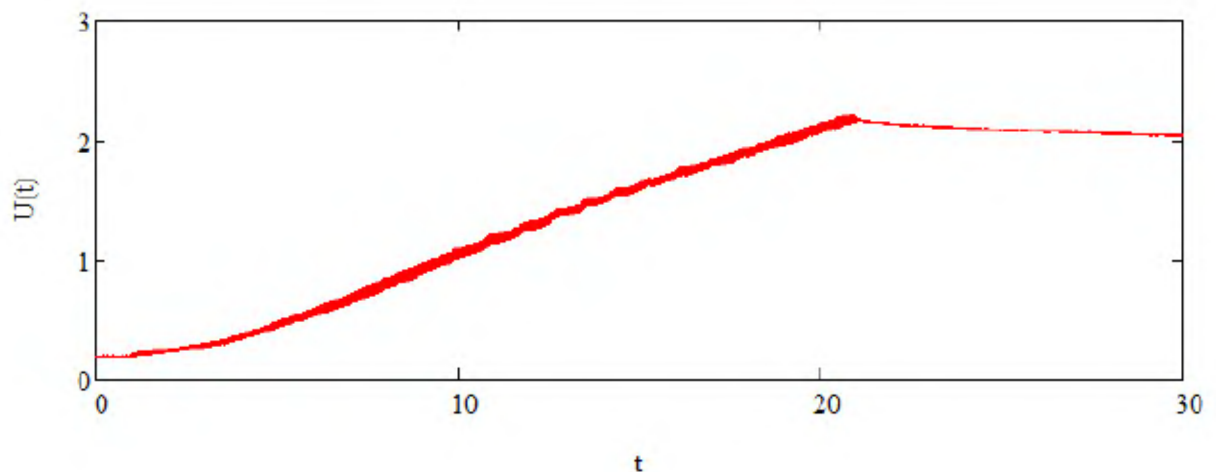


Рисунок 5. Первоначальная кривая данных с датчика MPX5050GP.

Далее необходимо было устранить линейный тренд (низкочастотные компоненты, период которых превышает длину реализации). Была получена следующая кривая колебаний в манжете (рис 6.)

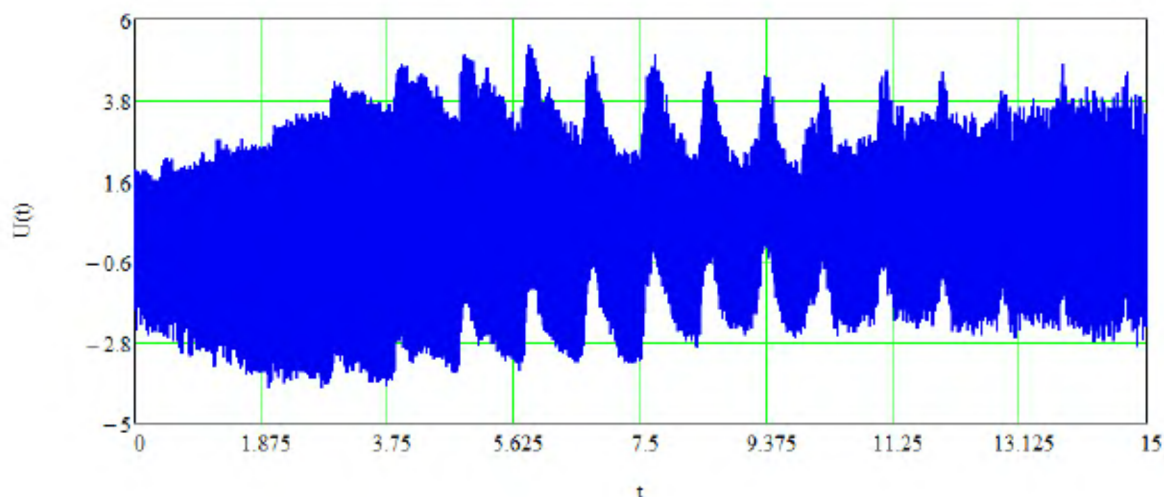


Рисунок 6 . Кривая полученных данных с устраненным трендом.

Поскольку данные были сильно зашумлены, необходимо провести сглаживание (рис.7) для дальнейшего их анализа. Также был произведен перевод единиц измерения в мм.рт.ст..

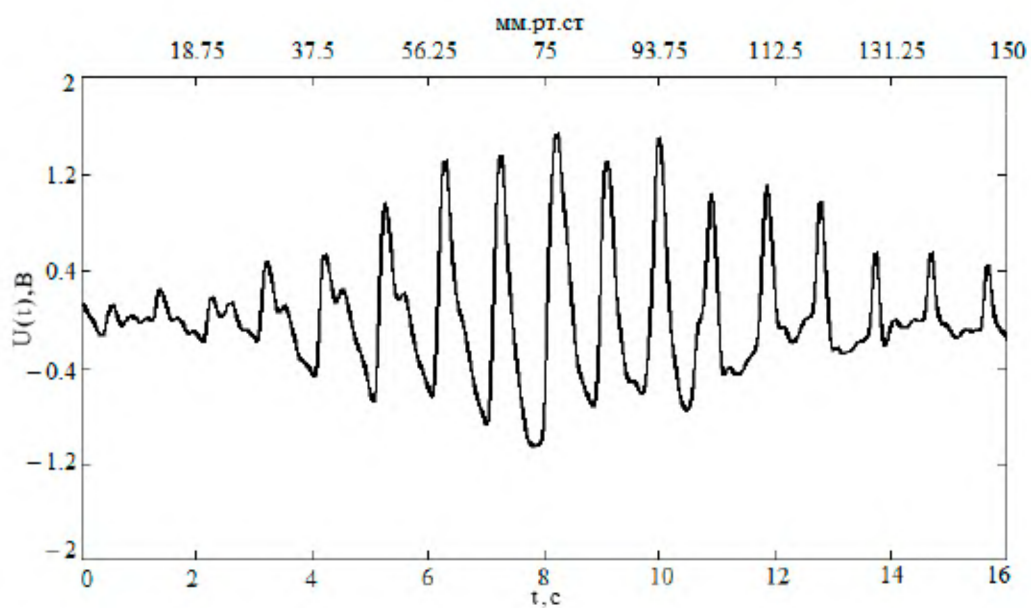


Рисунок 7.Конечная кривая колебаний в манжете.

После этого происходит подсчет максимумов и минимумов, полученной кривой и расчет площади (рис.18).

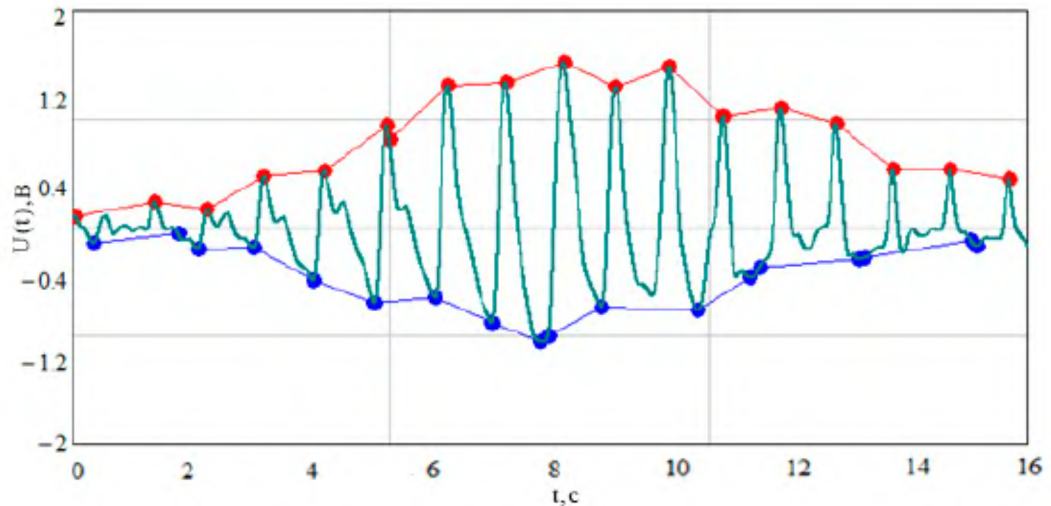


Рисунок 8. Расчет максимумов и минимумов, визуализация площади.

Далее была проведена окклюзионная проба в течение 2-х минут.

После 2-х минутной окклюзии через 15 сек. было произведено первое измерение, которое имело следующий вид (рис.9).

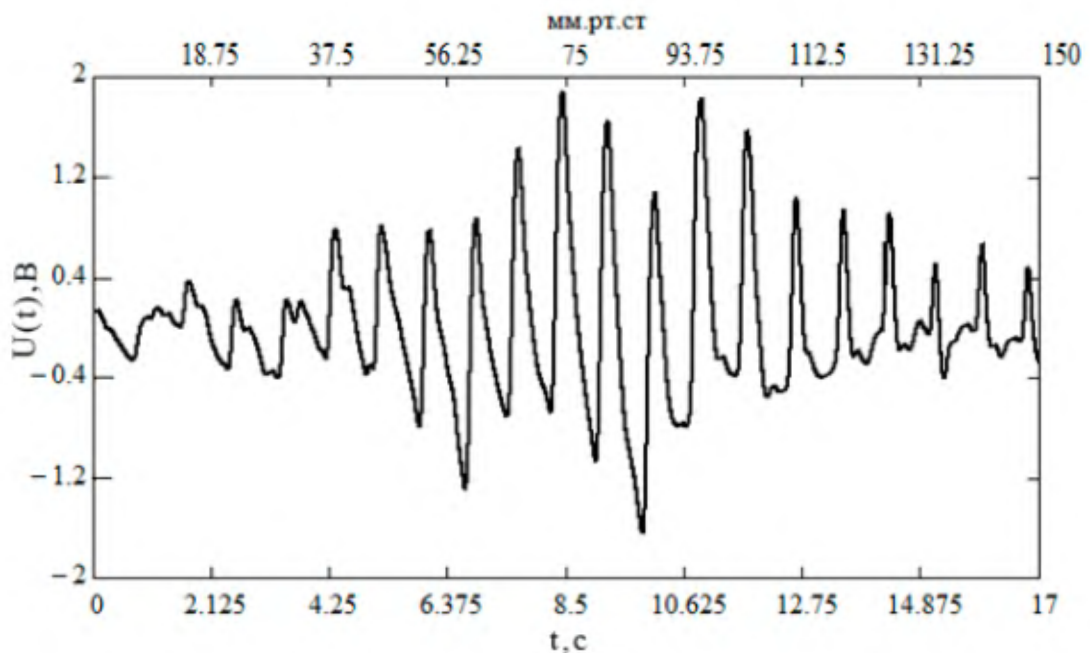


Рисунок 9. Кривая-1 колебаний в манжете через 15сек. после окклюзии.

Также через 2 мин. было произведено второе измерение, представленное на рис.10 .

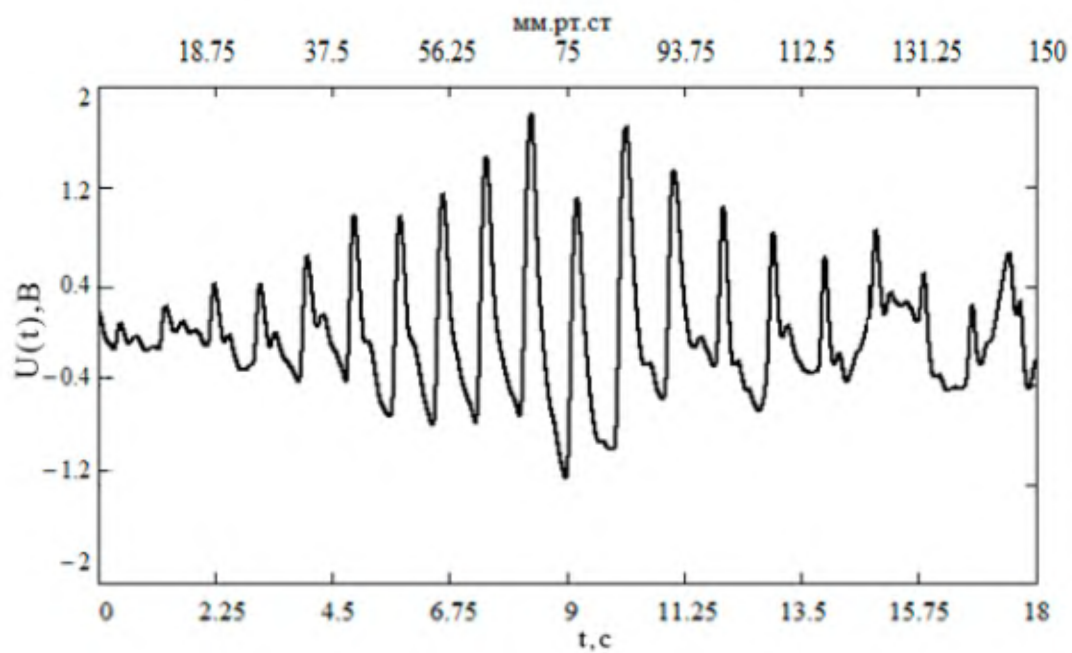


Рисунок 10.Кривая-2 колебаний в манжете через 2 мин. после окклюзии.

Далее представлены их площади соответственно (рис.11,12.)

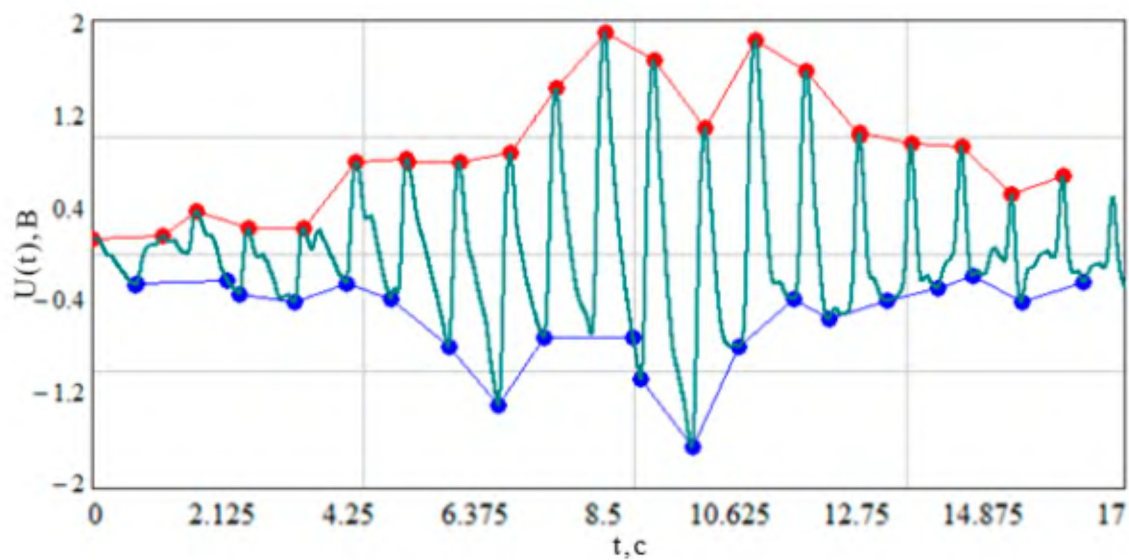


Рисунок 11 . Кривая-1,визализация площади через 15сек. после окклюзии.

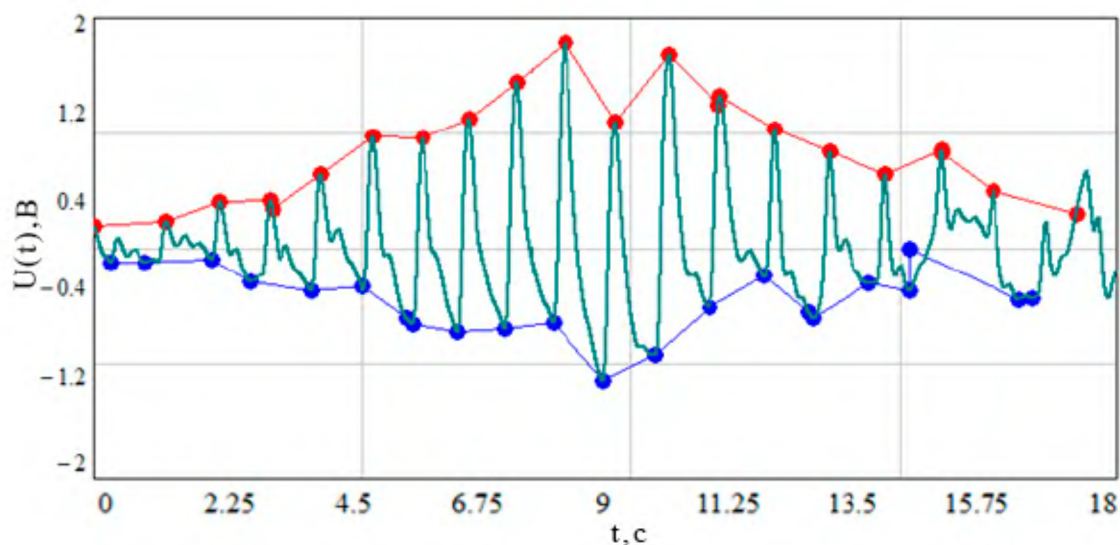


Рисунок 12. Кривая-2, визуализация площади через 2 мин. после окклюзии.

Результатом работы алгоритма становится оценка площади под кривой. В данном случае она увеличилась на 25-30%.

В результате обработки данных остальных испытуемых, была получена следующая таблица.

Таблица 1 - Результаты обработки данных, полученных из программы.

Испытуемый	Площадь кривой до окклюзии, мВ*с	Площадь кривой через 15 сек. после окклюзии, мВ*с	Площадь кривой через 2 мин. после окклюзии, мВ*с
1	$1,969 \cdot 10^4$	$2,721 \cdot 10^4$	$2,462 \cdot 10^4$
2	$8,177 \cdot 10^3$	$1,109 \cdot 10^4$	$1,107 \cdot 10^4$
3	$8,746 \cdot 10^3$	$8,085 \cdot 10^3$	$7,541 \cdot 10^3$
4	$6,313 \cdot 10^3$	$8,325 \cdot 10^3$	$7,169 \cdot 10^3$
5	$1,076 \cdot 10^4$	$1,195 \cdot 10^4$	$1,165 \cdot 10^4$

Исходя из данных, полученных в результате обработки (табл.1) можно сделать следующие выводы:

- Испытуемый 1: произошло увеличение площади полученной кривой на 38% с последующим ее уменьшением, что

свидетельствует о восстановлении сосудов к исходному состоянию и их нормальном функционировании[55];

- Испытуемый 2: произошло увеличение площади полученной кривой на 35% с последующим сохранением площади на протяжении эксперимента, что свидетельствует о возможном отклонении от нормы и плохой адаптируемости сердечно-сосудистой системы к нагрузкам.
- Испытуемый 3: произошло уменьшение площади полученной кривой на 8% с последующим ее уменьшением, что свидетельствует о возможном наличии отклонений в сосудах и необходимости отправиться на более детальное обследование [55];
- Испытуемый 4: произошло увеличение площади полученной кривой на 31% с последующим ее уменьшением, что свидетельствует о восстановлении сосудов к исходному состоянию и их нормальном функционировании[55];
- Испытуемый 5: произошло увеличение площади полученной кривой на 11% с последующим ее уменьшением, что свидетельствует о восстановлении сосудов к исходному состоянию и их нормальном функционировании[55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения выпускной квалификационной работы был проведен критический анализ существующих методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, разработан метод диагностики артериальных сосудов по особенностям осциллометрической кривой. Был проведен ряд экспериментов, в которых у 3-х испытуемых увеличилась площадь под осциллометрической кривой, что свидетельствует о нормальном функционировании сосудов. У одного из испытуемых также увеличилась площадь под кривой, но не изменилась в течение эксперимента, что обуславливается тем, что сердечно-сосудистая система плохо адаптируется к нагрузкам. Также у одного из испытуемых произошло уменьшение площади под осциллометрической кривой, что говорит о наличии отклонений в сердечно-сосудистой системе и дальнейшей рекомендации прохождения более детального обследования. Увеличение площади под кривой, обосновывается тем, что после снятия окклюзии в артериях резко увеличивается скорость кровотока. Увеличенный кровоток инициирует в сосудах синтез оксида азота, который воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов сопровождается увеличением площади под кривой. Уменьшение площади свидетельствует о наличии отклонений в сосудах. Таким образом, возможна диагностика артериальных сосудов методом компрессионной осциллометрии до и после окклюзии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics -2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127: e6-245
2. Health and demographic indicators of the Russian Federation (2012). Statistical materials. Moscow: Russian Ministry of Health; 2013. Russian (Медикодемографические показатели Российской Федерации (2012). Статистические материалы. М.: Минздрав России; 2013).
3. Murray C.J., Lopez A.D., Global mortality, disability, and contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
4. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6): прил. 2.
5. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Оганова Р.Г. М: Силицея-Полиграф; 2010; 592 с.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4(9): 5–45..
7. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3): 445–448, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>.
8. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия 2010; 2(16): 134–143.

9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 864 с.
10. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27(21): 2588–2605, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
11. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гусаковская Л.И., Сергацкая Н.В. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив 2014; 86(4)
12. Кревчик В.Д., Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гусаковская Л.И., Сергацкая Н.В. Гемодинамические эффекты взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн. Медицинская физика 2012; 2: 91–96.
13. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Амбулаторное лечение основных заболеваний внутренних органов. М; 2008; 322р.
14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 1: 46-58.
15. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов 2006; 4: 4–7.
16. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 5. – С. 3–19.
17. Дудкова В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск: СТТ. – 2002. – 416 с.
18. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and coronary heart disease: A Prospective Follow-Up Study of 14786 Middle-Aged Men and Women in Finland // Circulation. – 1999. Vol. 99. – P. 1465–1472.

19. Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A., Richards C., Harris F. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 638–642.
20. Simon T., Jallon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials // *Eur Heart J*. – Suppl. 2000. – P. G2–G6.
21. Paul C., Helmut S., Gerd A. The Münster Heart Study (PROCAM) // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 7.
22. Syed M., Daniel L., Ramachandran S., Thomas J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective // *Lancet*. – 2014. Vol. 393. – P. 999-1008.
23. T.R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. - 1994. Vol. 344. - P.1383-1389
24. Fornoni A., Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // *Current Hypertension Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 88–95.
25. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (suppl III). – P. III27–III32.
26. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
27. John S., Schmieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // *J Hypertens*. – 2000. – Vol. 18. – P. 363–374.
28. Koschinsky M.L. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 389–395.
29. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 148–154.

30. Hink U., Mollnau H. et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. E14–E22.
31. Schulze P.C., Lee R.T. Oxidative stress and atherosclerosis // *Current Atherosclerosis Reports.* – 2005. – Vol. 7. – P. 242–248.
32. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2696–2698.
33. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы) // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* – 2003. – № 4. – С. 21–27.
34. Chobanian A.V., Barcis G.I., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
35. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.
36. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1999–2001.
37. Полонецкий О.Л., Плонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз // *Медицинские новости.* – 2012. – №6. – С. 6–11.
38. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 491–495.
39. Malik I., Danesh J., Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 971–976.
40. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine.* 1986;315:1046-51.
41. Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart, lung & circulation.* 2009;18:19-27.

42. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. The New England journal of medicine. 2007;356:830-840.
43. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation. 1996;93:879-888.
44. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994;24(6):1468-74.
45. Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И., Самохвалова В.В. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии. Волгоградский Научно-Медицинский Журнал. 2009;24(4):50-1.
46. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L., et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995;91:1314-9.
47. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri AL., et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flowmediated dilation in men and women. American journal of physiology. 2011;301:H1118-26.
48. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. Journal of the American College of Cardiology. 1995;26:1235-41.
49. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. 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. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39:257-65.
50. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. European Heart Journal. 2010;31:2854-61.
51. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. Hypertension. 2010;55:1075-85.

52. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology*. 2011;300:H2-12.
53. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004; 110:2918-23
54. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A., et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol*. 2006;101:545-8.
55. Цупко И.В. Способ определения артериального давления, параметров гемодинамики и состояния сосудистой стенки с использованием осциллометрии высокого разрешения. Патент РФ 2360596 С1, 10.07.2009.