Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине

Александр Владимирович Шабров[1]*, Анна Григорьевна Апресян[2], Александр Львович Добкес[2], Сергей Юрьевич Ермолов[2], Татьяна Владиславовна Ермолова[2], Софья Григорьевна Манасян[2], Сергей Викторович Сердюков[2]

[1] Институт экспериментальной медицины
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Россия

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

Обзор содержит описание наиболее распространенных методов оценки и мониторинга «эндотелиальной дисфункции», рассматриваемых с позиций оценки их информативности и применимости в практической медицине. В тексте термин «функция эндотелия» толкуется, преимущественно, как функция регуляции капиллярного кровотока, осуществляемая за счет динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа (в соответствии с меняющимися потребностями клеточного обмена веществ). При этом оценка эндотелиальной дисфункции понимается как обобщенный показатель степени и характера нарушений регуляции периферического кровообращения, в частности, как оценка дисбаланса эндотелий-зависимых вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов или рассогласования локальной и центральной реакции системы регуляции капиллярного кровотока на различные функциональные пробы или иные воздействия – например, на холодовую пробу или на пробу с локальной ишемией.

Все рассматриваемые методы оценки эндотелиальной дисфункции делятся в обзоре на инвазивные и неинвазивные. Основное отличие инвазивных методов заключается в прямом воздействии на эндотелий коронарных или иных сосудов с помощью введения в них вазоактивных веществ, например, ацетилхолина. При этом реакцию на пробу (расширение или сужение сосуда) оценивают коронарографически или по данным ультразвукового исследования. Неинвазивные методы оценки эндотелиальной дисфункции или функции регуляции периферического кровообращения рассматриваются как наиболее перспективные для широкого применения. В частности, выделяются два базовых метода, лежащие в основе функциональных тестов: методика ПАТ (периферический артериальный тонус) и ПГГ (полигепатография).

Во многих современных научных исследованиях оценкам эндотелиальной дисфункции отводится очень важная роль. Их рассматривают как показатели, характеризующие наиболее общие и часто встречающиеся факторы возникновения множества различных заболеваний. Подобные оценки могут быть полезны и в повседневной медицинской практике. Многочисленные исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что оценка функции эндотелия предоставляет клиницисту важную информацию, существенную для персонифицированного подбора терапии – в частности, для учета индивидуальных особенностей локального и центрального ответа системы регуляции периферического кровообращения на различные функциональные пробы или иные воздействия.

Ключевые слова: функция эндотелия, факторы риска, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хронические заболевания печени.

Для цитирования: Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):733-742. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742

Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine

Alexander V. Shabrov[1]*, Anna G. Apresyan[2], Alexander L. Dobkes[2], Sergey U. Ermolov[2], Tatiana V. Ermolova[2], Sofia G. Manasyan[2], Sergey V. Serdyukov[2]
[1] Institute of Experimental Medicine. Academica Pavlova ul. 12, Saint-Petersburg, 197376, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, St. Petersburg, 191015 Russia

A review contains a description of the most common methods of evaluation and monitoring of "endothelial dysfunction" that are assessed in terms of their information content and applicability in the practice of medicine. The term "endothelial function" is interpreted primarily as a function of the regulation of capillary blood flow, carried out by the expense of the dynamic change of the phase of vasoconstriction and vasodilatation in vessels of resistive type (in accordance with the changing needs of cellular metabolism). Assessment of endothelial dysfunction is understood as a generalized indicator of the extent and nature of violations of the regulation of peripheral circulation. It includes an assessment of imbalances between endothelium-dependent vasoconstrictor and vasodilating factors or mismatch of the local and central regulation of capillary blood flow in response to various functional tests or other effects (eg, cold test, or test with local ischemia).

All methods of endothelial dysfunction assessment in the survey are divided into invasive and non-invasive. The main feature of invasive methods lies in the direct effect on the endothelium of the coronary or other vessels by introducing into these vessels vasoactive substances such as acetylcholine. Response to the test (vasoconstriction or vasodilation) is evaluated by coronary angiography or by ultrasound. Non-invasive methods of the assessment of endothelial dysfunction or functions of regulation of the peripheral circulation are regarded as the most promising for widespread use. There are two basic methods that underlie functional tests: methods PAT (peripheral arterial tone) and PHG (polyhepatography).

Assessment of endothelial dysfunction in many modern scientific researches is important. They are regarded as the causative factors of many different diseases. Such assessments can be useful in everyday medical practice. Assessment of endothelial function provides the clinician with critical informa-

tion essential for a personalized selection of therapy. In particular, for taking into account the individual characteristics of the local and central regulatory system response of peripheral blood circulation in the various functional tests, or other effects.

Keywords: endothelium function, risk factors, atherosclerosis, hypertension, chronic liver disease.

For citation: Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):733-742. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): serdyukovsv@yandex.ru

Received / Поступила: 13.10.2016
Accepted / Принята в печать: 20.10.2016

Введение

Открытие активной роли эндотелия (гораздо большей, чем пассивное посредничество между кровью и стенкой сосуда) привело к существенному прогрессу в области сосудистых исследований [1]. Обычно термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. При этом «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается как патологическое состояние, в основном характеризуемое дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [2] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [3]. В клинической практике ЭД ассоциируется, прежде всего, с различными нарушениями условий капиллярного кровотока, обеспечивающего требуемый клеточный обмен веществ. Важно отметить, что с ЭД вязано подавляющее большинство сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Эндотелиальная дисфункция была обнаружена в коронарных эпикардиальных и резистивных сосудах, а также в периферических артериях, так что ее можно рассматривать как системное состояние [5]. Необходимо подчеркнуть, что процесс атеросклероза начинается уже в начале жизни, и ЭД способствует атерогенезу, предшествуя развитию морфологических изменений сосудов [6].

За последние 25 лет были разработаны многие методологические подходы к оценке функции эндотелия у человека [7]. Возможности измерения показателей, характеризующих эндотелиальную функцию, широко применяются в научных исследованиях. Однако их использование в качестве клинического инструмента в ежедневной медицинской практике еще не состоялось. Методы выявления ЭД не приводятся в клинических руководствах, не рекомендованы для планирования первичной или вторичной профилактики сосудистых заболеваний.

Цель данного обзора – представить наиболее часто используемые методы оценки показателей, характеризующих ЭД в организме человека.

Устоявшаяся терминология

Известно, что эндотелиоциты имеют выраженную метаболическую активность и выполняют целый ряд функций (табл. 1). В частности, они синтезируют вещества, которые обеспечивают:

- атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки
- регуляцию адгезии сосудистой стенки
- регуляцию тонуса сосудов
- регуляцию роста сосудов

В осуществлении перечисленных выше функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправлена (табл. 1). Так, например, эндотелин-I может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простациклин (PGI_2) и оксид азота (NO) – роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

Проявление недостаточности любой из перечисленных функций, обозначенных в табл. 1, может оказаться существенным, но практически во всех случаях заболевания важна объединяющая их, интегральная *функция регуляции периферического кровотока* (общая периферическая «сосудистая функция»), в частности, функция локальных и центральных механизмов обеспечения требуемого капиллярного кровотока в единой системе регуляции кровообращения. В клинической практике именно эта функция в наибольшей степени соответствует сложившимся терминам «функция эндотелия» (эндотелиальная функция, ЭД) или «сосудистая функция», а ее недостаточность – термину «эндотелиальная дисфункция». Она обусловлена нарушением баланса метаболической активности группы клеток, осуществляющих выработку и взаимодействие различных вазоактивных факторов. Локальные и центральные механизмы регуляции периферического кровотока тонко дополняют друг друга. В частности, к централь-

Table 1. Endothelial functions
Таблица 1. Функции эндотелиоцитов

Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	**Антитромбогенные**
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота (NO)
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена (TPA)
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Простациклин (PGI_2)
Ангиотензин-IV	
Эндотелин-1	
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	**Дилататоры**
Эндотелин	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Эндотелин
Тромбоксан (TXA_2)	Простациклин (PGI_2)
Простагландин H_2	Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	**Ингибиторы**
Эндотелин-1	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Простациклин (PGI_2)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид

ным механизмам можно отнести нейрогуморальные механизмы регуляции общего периферического сопротивления и насосной функции сердца. Центральные механизмы активизируются тогда, когда локальных механизмов регуляции оказывается недостаточно.

В конечном счете, функция всей системы кровообращения – это транспортное обеспечение метаболических процессов жизнедеятельности клеток в тканях организма, обеспечение процессов ассимиляции и диссимиляции продуктов клеточного обмена веществ, переносимых кровью, за счет оперативной регуляции давления и расхода крови в капиллярах и оперативной регуляции, соответствующей текущим изменениям осмотического давления продуктов клеточного обмена в межклеточной жидкости и фаз циклов жизнедеятельности близлежащих клеток.

Нормальный тонус сосудов, их способность к адекватному изменению своего проходного сечения и, соответственно, гемодинамического сопротивления, обеспечивается за счет оперативного, рефлекторного изменения упругости стенок сосудов. Это достигается путем систематического напряжения (вазоконстрикции) и последующего расслабления (вазодилатации) сосудов мышечного или мышечно-эластического типа, расположенных в резистивной части артериальной сети и в прекапиллярных или посткапиллярных сфинктерах. В магистральных сосудах эластического типа изменение проходного сечения происходит пассивно, в соответствии с пульсациями давления крови. Упругость их стенок зависит только от морфологических изменений, происходящих в процессе общего ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Но и в магистральных сосудах проявляется метаболическая активность эндотелия, оказывая дополнительное влияние на всю систему регуляции кровообращения.

Гипертонус сосудов, рост периферического сопротивления и компенсаторная артериальная гипертензия со всеми возможными осложнениями возникают, чаще всего, вследствие сбоев механизмов вазодилатации, в частности, недостаточности эндотелий-зависимой дилатации или дисфункции эндотелия. Вазоконстрикция, спазмирование мышечных компонентов стенки сосудов протекает гораздо быстрее и энергичнее, чем их расслабление.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [8].

В 1998 г. Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнарро получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы. Авторами было установлено, что нитроглицерин и сходные лекарства действуют как вазодилататоры в результате преобразования их, с участием эндотелия, в оксид азота NO, который оказывает основное расслабляющее действие

Table 2. The main manifestations of vascular remodeling in various pathological conditions
Таблица 2. Основные проявления ремоделирования сосудов при различных патологических состояниях

Патологические состояния	Процесс Ремоделирования	Функциональные последствия
Артериальная гипертензия	Гипертрофия стенки артерии Уменьшение числа артериол Уменьшение числа коронарных капилляров	Уменьшение эластичности артерии Уменьшение податливости желудочков Увеличение сопротивления кровотоку
Атеросклероз	Утолщение интимы артерий Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилататорного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку
Рестеноз	Образование неоинтимы Экспрессия молекул, обеспечивающих прилипание Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилататорного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку

на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют такие ключевые звенья в развитии атеросклероза, как адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и миграция, а также пролиферация клеток гладких мышц. Была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – изучение роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и поиск способов эффективной ее коррекции. В микроциркуляции также играют важную роль простациклин и эндотелиальные гиперполяризационные факторы (EDHF, обобщающий термин для веществ и сигналов, гиперполяризующих сосудистые миоциты путем открытия зависимых от напряжения каналов [9]).

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Так обозначают непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от исходных факторов риска до развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности [10]. В этом континууме при любом генезе заболевания можно обнаружить процессы нарастания дисбаланса эндотелиальной системы (недостаточность механизмов вазодилатации) и степени сердечно-сосудистого ремоделирования (компенсаторного повышения АД, пролиферации, увеличение численности гладкомышечных клеток сосудов или роста их размеров и общего изменения соотношения толщины стенки к просвету сосуда) (табл. 2). Эти явления сопровождаются повышением периферического сопротивления, увеличением жесткости аорты и крупных эластических сосудов. Наблюдаемое при этом возрастание скорости распространения пульсовой волны расценивают как прогностический признак развития сердечно-сосудистых осложнений и повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Аналогичная концепция морфофункционального печеночного континуума может быть предложена и применительно к хроническим заболеваниям печени (ХЗП). При ХЗП под воздействием этиологического фактора происходит увеличение провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса наблюдается активация звездчатых клеток печени: теряются жировые включения, липоцит постепенно превращается в фибробласт, увеличивается контрактильность клетки. Так можно представить непрерывное нарастание локальных нарушений внутрипеченочного кровотока, приводящего к искажению регенерации и архитектоники печени с последующим развитием фиброза и нарастанием портальной гипертензии. Все это происходит на фоне перестройки центральной гемодинамики, что усугубляет дисбаланс системы регуляции периферического кровотока и в значительной степени определяет динамику заболевания.

Следует отметить, что в литературе описано много клинических состояний, связанных с ЭД (атеросклероз, гипертоническая болезнь, посттрансплантационная, эндокринные возрастные нарушения и т. д.).

Таким образом, и при сердечно-сосудистых заболеваниях, и при ХЗП способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование вазоконстрикторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Это состояние и определяется как ЭД [11].

Существует и другое определение ЭД, под которой понимается дисбаланс между релаксацией и констрикцией, между анти- и протромбогенезом, антипролиферацией и пролиферацией [12].

В последнее время сложилось более узкое представление об ЭД как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота. Оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия, кроме того, является фактором наиболее чувствительным к повреждению. Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности оксида азота является избыточное об-

разование активных форм кислорода (АФК), что наблюдается при многих заболеваниях [13]. Оксид азота тормозит адгезию, агрегацию тромбоцитов и рост формирующегося тромба [14]. Он способен стимулировать ангиогенез, что потенциально важно в условиях ишемии миокарда [15].

Когда говорят об оценке или «измерении» функции эндотелия (сосудистой функции) применительно к задачам медицинской практики, то, как правило, имеют в виду выявление значений показателей, характеризующих, прежде всего, недостаточность локальной или общей периферической реакции системы кровообращения на соответствующие функциональные пробы, в частности, на временное изменение условий микроциркуляции крови в локальной области (холодовая или окклюзионная проба), или на экзогенное воздействие эндотелий-зависимых сосудорасширяющих веществ (общее или локальное, путем внутриартериального введения вазоактивных веществ, таких как ацетилхолин, брадикинин, серотонин, нитроглицерин и других [2]).

В клинической практике не менее важна оценка показателей, характеризующих центральную реакцию на локальные нарушения кровообращения. При сохранной функции эндотелия и достаточной локальной реакции единой системы регуляции периферическогокровотока центральная реакция на его локальные нарушения минимальна. В случае недостаточности локальной реакции центральная реакция активизируется. При этом важное клиническое значение может иметь оценка показателей, характеризующих не только активность центральной реакции, но и ее преобладающую направленность. В частности, она может проявиться либо в общей дилатации сосудов резистивного типа (в «раскрытии» периферии) и использовании резервов насосной функции сердца, либо в повышении общего периферического сопротивления (в «обкрадывании» периферии) для обеспечения кровоснабжения наиболее жизненно важных органов.

Методы оценки функции эндотелия

Методы исследования функции эндотелия или ЭД можно разделить на две большие группы. Первая группа может быть представлена инвазивными методиками, в которых применяют инструментальные методы и клинико-лабораторные исследования. Вторая – это группа неинвазивных методик, в основном опирающаяся на методы функциональной диагностики. «Золотого стандарта» для исследований функции эндотелия в настоящее время пока не существует (табл. 3).

Клинико-лабораторные исследования

Лабораторными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия являются молекулы межклеточной адгезии 2 типа (intercellularadhesion molecule-2, ICAM-2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascularcelladhesion molecule-1, VCAM-1), Е-селектин (E-selectin), Р-селектин (P-selectin) и sCD40L (soluble CD40 ligand), а также цитокины – интерлейкин-6 и 18, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и эндотелин-1 (ET-1). Генетические маркеры включают фактор фон Виллебранда (vWF), ангиотензин I-превращающий фермент (angiotensin I convertingenzyme, ACE), препроэндотелин (ET)-1, эндотелин I-превращающий фермент (endothelin I converting enzyme, ECE-1), В-рецепторы эндотелина, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фактор транскрипции NF-kB, ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектин.

Одним из важных биохимических маркеров функции эндотелия является молекула оксида азота (NO). Снижение синтеза NO является главным в развитии дисфункции эндотелия. Однако нестабильность и короткий период жизни NO резко ограничивают применение метода оценки NO, изучение же стабильных метаболитов NO в плазме или моче (нитратов и нитритов) рутинно в клинической практике не применяется в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию.

Инвазивные методы

Наиболее широко применяемые методы диагностики ЭД основаны на регистрации изменений диаметра артерий в ответ на воздействие химических факторов или механическое растяжение.

Впервые in vivo у людей ЭД была показана в 1986 г. при коронарной ангиографии, когда при инфузии ацетилхолина в артерии, пораженные атеросклерозом, была получена вазоконстрикция. Несмотря на то, что данная методика оценивает сосуды, патология которых имеет наибольшее клиническое значение, ее применение ограничивается инвазивностью, технической сложностью и высокой стоимостью исследования.

Оценка эпикардиальных коронарных артерий проводится с использованием количественной коронарной ангиографии или внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, где фиксируются изменения диаметра сосуда и площади поперечного сечения в ответ на эндотелий-зависимые вмешательства. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий проводится во время диагностической коронарографии и при операциях эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий в качестве важного дополнительного этапа. Метод измерения давления внутри сосуда с применением специального зонда позволяет выяснить, насколько серьезно влияет на кровоток сужение коронарных сосудов. Практическое значение внутрисосудистого ультразвукового исследования за-

Table 3. Advantages and disadvantages of the most commonly used methods to assess endothelial function
Таблица 3. Преимущества и недостатки наиболее часто используемых методов для оценки эндотелиальной функции

Техника	Сосудистое ложе	Преимущества	Недостатки	Стимул (примеры)
Коронарная эпикардиальная вазореактивность (QCA)	Эпикардиальные макрососуды Проводящие артерии	• Оценка непосредственно в коронарном сосудистом ложе • Прямые измерения изменений диаметра артерий в ответ на стимул.	• Инвазивное • Высокая стоимость • Трудоемкое • Ограниченное теми, кто проходит коронарографию • Сложное для серийных измерений	• Ацетилхолин • Упражнения • Ходьба • Холодовый • Прессорный тест
Коронарная функция микрососудов – допплеровский тест	Коронарные микрососуды Резистивные артерии	• Оценка непосредственно в коронарных микрососудах	• Инвазивное • Высокая стоимость • Трудоемкое • Ограниченное теми, кто проходит коронарографию • Сложное для серийных измерений	• Ацетилхолин • Аденозина мид • Папаверин
Кровоток-опосредованное расширение (FMD)	Плечевая артерия Проводящая артерия	• Легкий доступ • Корреляция с инвазивной эпикардиальной сосудистой функцией • Многочисленные исследования результатов • Недорогое • Возможность оценить другие важные параметры (кровоток, базовые диаметры артерий, FMC)	• Сложность качественного выполнения • Разнородные протоколы выполнения • Необходимость стандартизации	Реактивная гиперемия
Венозная окклюзивная плетизмография	Сосуды предплечья Микрососуды	• Легкий доступ • Вазоактивные вещества, вводимые для формирования соотношения доза-реакция • Контралатеральная поверхность руки в качестве контроля	• Инвазивное (катетеризация плечевой артерии) • Трудоемкое	Ацетилхолин и другие вазоактивные вещества
Периферическая артериальная тонометрия EndoPAT	Микрососуды пальца	• Легкий доступ и выполнение • Автоматизированный • Корреляция с инвазивной микрососудистой функцией	• Высокая стоимость • Расход дорогих одноразовых датчиков • На PAT-сигнал оказывают влияние факторы, не являющиеся эндотелиальными	Реактивная гиперемия

ключается в оценке степени и характера поражения при внутристентовом рестенозе, состояния стента, а также возможности использования этих данных для определения объема операции. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий позволяет получить объективные данные о просвете сосуда и структуре стенки, дать количественную и качественную оценку неизмененных участков и стенозированных сегментов артерии, что существенно дополняет результаты инвазивного диагностического исследования. После введения ацетилхолина сосуды и сегменты с интактным эндотелием расширяются, тогда как сосуды и сегменты с дисфункциональным или нарушенным эндотелием будут реагировать сужением кровеносных сосудов вследствие прямой активации мускариновых рецепторов на клетках гладких мышц сосудов [16]. Широкое применение в клинической практике с целью оценки микроциркуляторных нарушений данный метод не получил в связи с его инвазивностью и высокой стоимостью.

При проведении коронарной ангиографии также можно оценивать изменение объема коронарного кровотока (CBF, coronary blood flow), которое может быть использовано в качестве суррогатного параметра для определения функции микрососудов [17]. Резерв коронарного кровотока (CFR, coronary flow reserve) представляет собой отношение CBF во время максимальной коронарной гиперемии с провокационными пробами (аденозиновая проба, ходьба или упражнения), к CBF в состоянии покоя. Эта реакция может рассматриваться одновременно как эндотелий-независимая, так и эндотелий-зависимая. Значение CFR ниже 2,0 считают аномальным [18]. Для измерения эндотелий-зависимой функции микрососудов анализируют процентное уве-

личение церебрального кровотока в ответ на эндотелий-зависимые вазодилататоры (обычно ацетилхолин), вводимые в возрастающих концентрациях.

Существуют другие аналогичные методы оценки функции микрососудов, как, например, измерение количества киноангиографических кадров при проведении коронароангиографии, которое требуется, чтобы заполнить дистальный сосуд с проксимальным введением контраста. Скорректированный подсчет кадров по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – тромболизис при инфаркте миокарда) (CTFC, corrected TIMI frame count) обеспечивает лишь частичную оценку эпикардиального коронарного кровотока [19].

Вышеупомянутые методы оценки функции эндотелия подходят пациентам, нуждающимся в коронарографии по клиническим показаниям. Однако для оценки сосудистой функции у пациента без показаний к выполнению инвазивной функциональной коронарографии применение метода нецелесообразно.

Оценка миокардиальной перфузии возможна с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием фармакологических проб. При сравнении базального кровотока и тока после фармакологической стимуляции дипиридамолом или аденозином определяется коронарный резерв перфузии. В отношении дипиридамола считается, что эндотелий-эффект может провоцировать эндотелий-зависимую дилатацию за счет усиления скорости тока крови и повышения силы сдвига на эндотелий артерий. Была показана корреляция теста с наличием факторов риска атеросклероза.

Учитывая тот факт, что дисфункция эндотелия носит не локальный, а системный характер, в ряде исследований было показано, что оценка функции эндотелия может проводиться не только в коронарных артериях, но и на уровне плечевых артерий, изменения диаметра которых можно оценивать с применением ультразвука. Этот метод является технически более простым по сравнению с коронарографией, но он также требует интраартериального введения ацетилхолина [20].

Трудоемкость, инвазивность и, как правило, высокая стоимость вышеуказанных методов существенно сдерживает их широкое применение в практике.

Неинвазивные методы

До недавнего времени в исследованиях наиболее широко использовался неинвазивный метод измерения эндотелиальной функции, получивший название «кровоток-опосредованное расширение» (FMD – Flow Mediated Dilatation). Методика предусматривает УЗИ-измерение способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления. Эту реакцию соотносят с увеличением объемной скорости кровотока [21], и считают, что эта реакция зависит от продукции NO [22], хотя другие сосудорасширяющие средства также могут дать аналогичную реакцию [23].

Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по FMD, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий [24]. Тем не менее, хотя принцип этой методики кажется простым, ее применение является технически сложным и трудно поддается стандартизации [25].

Решающее значение в процессе подготовки к исследованию имеют: выбор участка с наилучшим изображением, положение сфигмоманометра, время сжатия манжеты, грамотное использование программного обеспечения и правильная интерпретация реакции на FMD, как это детально подчеркивается в рекомендациях Charakida и соавт. [26], Harris и соавт. [27] и Thijssen и соавт. [28].

В последнее время появились некоторые новые аспекты этой техники, они находятся в стадии исследования. В то время как FMD измеряет сосудистую функцию кровотока артерии, стимулом для самого FMD может стать изменение периферического сопротивления микрососудов [29]. Примечательно, что изменение скорости (измеренные с помощью расчета интеграла «скорость-время», с поправкой на частоту сердечных сокращений), демонстрирует бóльшие по сравнению с FMD корреляции с наличием сердечно-сосудистых факторов риска [30] и сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Некоторые недавние исследования показали, что простые значения базового диаметра плечевой артерии коррелируют с клиническими результатами почти так же, как и FMD [32]. Одно из объяснений этого вывода может состоять в том, что чем больше диаметр артерии, тем меньше относительные процентные изменения (FMD) [33]. Кроме того, отмечают, что на касательное напряжение и на коэффициент нормализации дилататорного ответа влияют несколько методических и физиологических факторов, которые дают противоречивые результаты [28]. В свое время FMD послужила основой для более поздних неинвазивных методик. В частности, более широкое распространение получил разработанный в 1992 г. (Celermajer и соавт.) неинвазивный метод оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с применением ультразвукового исследования (УЗИ). При этом временная окклюзия достигается наложением на плечо манжеты, давление в которой превышает систолическое [13]. Используя ультразвуковой датчик с высоким разрешением (7 МГц), определяли изменение диаметра плечевой или бедренной артерии в ответ на усиление тока крови при пробе с реактивной гиперемией в сравнении с реакцией на пероральный нитроглицерин. Во многих исследованиях была установлена достоверность и воспроиз-

водимость метода, и на данный момент он является одним из основных способов оценки ЭД, широко используемых в клинических исследованиях.

В настоящее время для оценки функции эндотелия и процессов сосудистого ремоделирования используются ультразвуковые допплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото- или электро-плетизмографические методы исследования параметров гемодинамики.

Наиболее простым для построения приборов экспресс-диагностики функции эндотелия является метод анализа формы объемной пульсовой волны. В частности, ее регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, расположенного на ногтевой фаланге пальца руки обследуемого [6]. В последнее время все большее внимание привлекает метод периферической артериальной тонометрии (ПАТ): по аналогии с оценкой эндотелиальной функции в методике FMD, чтобы вызвать реактивную гиперемию на одной руке, плечевую окклюзионную манжету накачивают выше систолического давления и спускают через 5 мин. Последующее увеличение амплитуды пульсаций кровенаполнения тканей в области пальцев рук представляет собой сложный ответ на проведенную пробу. Он отражает изменения в потоке, а также расширение в дигитальных микрососудах, и лишь отчасти зависит от окиси азота [34]. Методика ПАТ может быть реализована с помощью различных устройств, позволяющих измерять относительное изменение амплитуды пульса в области пальцев рук.

В последнее время Gori и соавт. [35] подняли вопрос об эндотелиальной функции в состоянии покоя (не гиперемии). В то время как FMD обеспечивает важную информацию о способности эндотелия реагировать на окклюзионную пробу, он не позволяет оценить выработку вазоактивных веществ. О сужении плечевой артерии после надувания манжеты до супрасистолического давления (suprasystolic) впервые было сообщено несколько лет назад [36] – в основном, опосредованной через сосудосуживающие вещества, такие как эндотелин [37]. Эта концепция вызвала новый интерес, и был введен термин «низко-кровоток-опосредованное сужение» (L-FMC) [38]. В принципе, L-FMC обнаруживает изменение диаметра плечевой артерии в ответ на уменьшение кровотока и касательное напряжение, соответственно, после окклюзии артерии с помощью дистально расположенной манжеты. В недавнем исследовании была продемонстрирована связь между традиционными факторами риска и ослабленным L-FMC, а также соотношение с тяжестью заболевания коронарной артерии [39] (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427943/ - R67).

Все вышеперечисленные инструментальные методы оценки функции эндотелия можно считать универсальными, в частности, они подходят пациентам с заболеваниями и сердечно-сосудистой системы, и с хроническими заболеваниями печени.

Перспективным методом интегральной оценки функций локальной (внутрипеченочной) и центральной регуляции кровообращения могут служить показатели пульсаций кровенаполнения различных долей печени [40]. Для оценки этих показателей может быть использована известная методика пилигепатография [41, 42].

Печень – это уникальный орган с обширной разветвленной сетью кровеносных сосудов. Внутрипеченочная гемодинамика находится в сильной зависимости как от затруднений кровотока в различных зонах печеночного ацинуса (от степени и локализации синдрома обструкции синусоидов печени – SOS-синдрома), так и от состояния системы регуляции кровообращения в целом. В частности, от сохранности насосной функции сердца [43].

Поскольку основной объем печеночного кровотока поступает из вены порта в нижнюю полую вену, перепад давления между которыми незначителен, малейшие изменения градиента венозного давления кардинально меняют форму волн кровенаполнения печени. От волн, подобных артериальному пульсу (сфигмограмме), они могут изменится до волн, подобных венному пульсу (флебограмме). Главная роль небольшого, но энергичного артериального притока заключается в обеспечении эффекта артерио-венной инжекции (увлечение за собой в синусоиды печени крови из бассейна вены порта). Малейшее повышение центрального венозного давления, затруднения венозного или, тем более, артериального притока приводят к существенным специфическим изменениям формы волн кровенаполнения печени [44].

При нормальных показателях центральной гемодинамики полигепатография позволяет оценить степень и локализацию области наибольшего затруднения внутрипеченочного кровотока (SOS-синдрома). При отсутствии заболеваний печени полигепатография позволяет выявить косвенные признаки ранних нарушений насосной функции сердца, повышения центрального венозного давления или общего периферического сопротивления.

Для выявления общих морфологических повреждений микроциркуляторной сети в клинических условиях удобен метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [45]. Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока позволяет детально оценить как состояние артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, так и кровоток в отдельных микрососудах. Кроме того, этот метод дает возможность составить представление о периваскулярном пространстве [46]. К числу преимуществ конъюнктивальной биомикроскопии относится также доступность объекта, отсутствие

значительных особенностей анатомического характера, «беспорядочная» архитектоника сосудов конъюнктивы. Это позволяет рассматривать хорошо визуализируемый кровоток в сосудах конъюнктивы вне связи его со специфическими органными функциями [47]. Таким образом, особенности метода делают его наиболее перспективным для использования в клинической практике при оценке общего состояния периферической сети кровеносных сосудов.

Недостатком метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы является некоторый субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции (высокие требования к квалификации эксперта) и затруднение общей интерпретации результатов исследования при патологических состояниях самого органа зрения [48].

Заключение

Многочисленные исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что оценка функции эндотелия предоставляет клиницисту важную информацию, существенную для персонализации процесса подбора терапии, в частности, для учета индивидуальных особенностей отклика системы регуляции периферического кровообращения на различные функциональные пробы или иные воздействия.

Дальнейшие исследования в этой области целесообразно направить на выявление методик оценки ЭД и показаний к их применению, которые были бы наиболее эффективны в обычной медицинской практике. Это сделает возможным включить процедуру оценки и учета ЭД в рекомендации по диагностике и лечению или профилактике соответствующих заболеваний.

References / Литература

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288:373-6.
2. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Pflugers Arch. 2010;459:1005-13.
3. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. Pflugers Arch. 2010;459: 1015-23.
4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23:168-75.
5. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T., et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. The American journal of cardiology. 1995;75:71B-74B.
6. 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.
7. Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. Swiss Med Wklv. 2010;140:wl3122.
8. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. Journal of the American College of Cardiology. 1989; 14:1181-90.
9. Edwards G., Feletou M., Weston A.H. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. Pflugers Arch. 2010;459:863-79.
10. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121:1244–63.
11. Bazhenova L.N., Volodina N.N., Frolova N.P. Influence of preparation "Mexidol" on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Byulleten 'Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny. 2006; suppl 1: 96-100. (In Russ.) [Баженова Л.Н., Володина Н.Н., Фролова Н.П. Влияние препарата "Мексидол" на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2006; приложение 1: 96-100].
12. Luscher T.E., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stiekstoffmoxid (NO, Nitric Oxide). Internist. 1997;38:411-9.
13. Petrishchev N.N., ed. Endothelial dysfunction. Pathogenetic importance and correction methods. SPb.: IITSVMA; 2007. (In Russ.) [Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. СПб.: ИИЦВМА; 2007].
14. Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. Circ Res. 1999; 84: 1416–21.
15. Dulak J., Jozkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:659-66.
16. 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.
17. Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. Heart, lung & circulation. 2009;18:19-27.
18. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. The New England journal of medicine. 2007;356:830-840.
19. 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.
20. 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.
21. Petrenko T.E., Panin A.A., Volchanskiy E.I., Samohvalova V.V. Assessment of endothelial function in children and adolescents with hypertension according to Doppler ultrasound. Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal. 2009;24(4):50-1. (In Russ.) [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].
22. 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.
23. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri AL., et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women. American journal of physiology. 2011;301:H1118-26.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. Hypertension. 2010;55:1075-85.
28. 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.
29. Mitchell G.F., Parise H., Vita J.A., et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2004:44:134-9.
30. Philpott A.C., Lonn E., Title L.M., et al. Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. The American journal of cardiology. 2009;103:1610-5.
31. Huang A.L., Silver A.E., Shvenke E., et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27:2113-9.
32. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.C., et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. Circulation. 2007;115:2390-7.
33. Thijssen D.H., Dawson E.A., Black M.A., et al. Heterogeneity in conduit artery function in humans: impact of arterial size. American Journal of Physiology. 2008;295:H1927-34.
34. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A., et al. Role of nitric oxide in the regulashion of digital pulse volume amplitude in humans. J Appl Physiol. 2006;101:545-8.
35. Gori T., Dragoni S., Lisi M., et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51:1953-8.
36. Levenson J., Simon A., Pithois-Merli I. Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men. The American journal of physiology. 1987;253:H217-224.
37. Spieker L.E., Luscher T.F., Noll G. ETA receptors mediate vasoconstriction of large conduit arteries during reduced flow in humans. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42:315-8.
38. Gori T., Parker J.D., Munzel T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. European Heart Journal. 2011 ;32:784-7.
39. Gori T., Muxel S., Damaske A., et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. Eur Heart J. 2012;33(3):363-71.

40. Yermolov S.Y., Shabrov A.V., Dobkes A.L. Poligepatografiya Hemodynamics Hepatitis. SPb.: Albee-SPb; 2007. (In Russ.) [Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография Гемодинамика Гепатит. СПб.: Элби-СПб, 2007].
41. Litvinova L.S., Babak S.V., Kirienkova E.V. et al. Effect of liver function on the pharmacokinetics of β-blockers in patients with coronary heart disease and comorbidity. Arkhiv Vnutrenney Meditsiny. 2013; 4 (12): 56-60. (In Russ.) [Литвинова Л.С., Бабак С.В., Кириенкова Е.В. и др. Влияние функции печени на фармакокинетику β-блокаторов у больных с ишемической болезнью сердца и сочетанной патологией. Архив Внутренней Медицины 2013;4(12):56-60].
42. Manasyan AG, Ermolov SY, Dobkes AL, et al. Comparative evaluation of polyhepatography, biopsy and elastography in determining the stage of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Klinicheskaya i Eksperimental'naya Gastroenterologiya. 2012;12:17-23. (In Russ.) [Манасян А.Г., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., и др. Сравнительная оценка полигепатографии, биопсии и эластографии в определении стадии фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени. Клиническая и Экспериментальная Гастроэнтерология. 2012;12:17-23].
43. Ermolov S.Iu., Shabrov A.V., Ermolova T.V., New approach to diagnostics and correction of portohepatic hemodynamics in patients with chronic liver diseases. Eksp Klin Gastroenterol. 2007;(4):82-7. (In Russ.) [Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолова Т.В., и др. Новые подходы к диагностике и коррекции нарушений портопеченочной гемодинамики. Клиническая и Экспериментальная Гастроэнтерология. 2007;4:13-6].
44. Yermolova T.V., Yermolov S.Y., Sologub T.V., Karev V.E. Violation portopechenochnoy hemodynamics and state nitrooksidergicheskoy system in patients with chronic viral hepatitis B and C. XVII Russian Congress "Hepatology today." Moscow, March 19-21, 2012. Moscow: ROPIP; 2012. P. 94. (In Russ.) [Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е Нарушение портопеченочной гемодинамики и состояние нитрооксидергической системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. XVII Российский конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 19-21 марта 2012. М.: РОПИП; 2012. С. 94].
45. Volkov V.S., Vysotsky N.N. Trotsyuk V.V., et al. Conjunctival biomicroscopy method was used for evaluation of the microcirculation (capillary blood flow evaluation software). Klinicheskaya Meditsina. 1976; 7: 115-9. (In Russ.) [Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В. и др. Метод конъюнктивальной биомикроскопии использовался и для оценки микроциркуляции (оценки обеспечения капиллярного кровотока). Клиническая Медицина. 1976;7:115-9].
46. Böhme H. Conjunctival microscopy for the diagnosis of changes in microcirculation. Its use as a routine method in the early diagnosis of vascular diseases. Z Gesamte Inn Med. 1972;27(15):633-42.
47. Kupriyanov V.V., Kolmykova V.I., eds. The study of microcirculation in experimental and clinical. Moscow: Molodaya Gvardiya; 1979. (In Russ.) [Куприянов В.В., Колмыкова В.И., ред. Изучение микроциркуляции в эксперименте и клинике. М.: Молодая Гвардия; 1979].
48. Francois J., Neetens A. Importance cliniqued el'angioscopie conjnctivale. Amm Oculist. 1967;2006:656-63.

About the Authors:
Alexander V. Shabrov *– MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Institute of Experimental Medicine*
Anna G. Apresyan *– MD, Assistant, Chair of Internal Diseases and Nephrology; Researcher, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*
Alexander L. Dobkes *– Engineer, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*
Sergey Y. Ermolov *– MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Diseases and Nephrology; Scientific Director, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*
Tatiana V. Ermolova *– MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*
Sofia G. Manasyan *– MD, Researcher, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*
Sergey V. Serdyukov *– MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakowskyi, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*

Сведения об авторах:
Шабров Александр Владимирович *– д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., Институт экспериментальной медицины*
Апресян Анна Григорьевна *– ассистент кафедры внутренних болезней и нефрологии; н.с. научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*
Добкес Александр Львович *– инженер научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*
Ермолов Сергей Юрьевич *– д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*
Ермолова Татьяна Владиславовна *– к.м.н, доцент кафедры факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*
Манасян Софья Григорьевна *– н.с. научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*
Сердюков Сергей Викторович *– к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*