

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Саратовский национальный исследовательский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского»

На правах рукописи

УДК: 53.043,577.38



**Баатыров Рахим Таалайбекович**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ  
С УЧЕТОМ СУММАРНОГО ОБЪЁМНОГО КРОВОТОКА,  
ЯВЛЯЮЩЕГОСЯ РЕЗУЛЬТАТОМ СЛОЖЕНИЯ ВОЗНИКАЮЩИХ  
В АРТЕРИЯХ ПРЯМОГО И ОБРАТНОГО КРОВОТОКА**

03.01.02 – Биофизика

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

профессор, доктор физ.-мат. наук  
**Скрипаль Ан.В.**

Саратов 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ.....	19
1.1 Методы анализа формы пульсовой волны.....	19
1.2 Мышечный тонус сосудистой системы.....	27
1.3 Эндотелиальная дисфункция и форма пульсовой волны.....	29
1.4 Неинвазивные методы функциональной диагностики состояния сосудистой системы.....	31
Выводы.....	35
2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ НА ОСНОВЕ ДВУХЭЛЕМЕНТНОЙ МОДЕЛИ ВИНДКЕССЕЛЯ С УЧЕТОМ ОБРАТНОГО КРОВОТОКА.....	36
2.1 Моделирование пульсовой волны давления.....	36
2.2 Расчет второй производной пульсовой волны.....	39
Выводы.....	41
3. ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ ИНДЕКСА ОТРАЖЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПОСЛЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ.....	42
3.1 Программно-аппаратный комплекс.....	43
3.2 Результаты исследования.....	46
Выводы.....	50
4. ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ УЗИ-ДОППЛЕРОГРАММЫ КРОВОТОКА ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ.....	52
Выводы.....	61
5. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ, ОСНОВАННЫЙ	

ИЗМЕРЕНИЯХ ВТОРОЙ ПРОИЗВОДНОЙ ИЗМЕНЕНИЯ АМПЛИТУДЫ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ.....	62
5.1 Анализ формы пульсовой волны по второй производной от изменения амплитуды пульсовой волны во времени.....	63
5.2 Результаты измерений и анализа формы пульсовой волны.....	65
5.3 Результаты дуплексного ультразвукового сканирования.....	70
Выводы.....	71
6. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ	73
6.1 Алгоритм обработки данных.....	74
6.2 Результаты измерений по форме.....	76
6.3 Результаты дуплексного ультразвукового сканирования.....	78
Выводы.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	85
Список цитируемой литературы .....	87

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование биофизических процессов в сосудистой системе человека основано на анализе динамики протекающих в ней процессов, связанных с изменяющимся характером движения крови по различным участкам сосудистой системы. Одним из актуальных направлений исследований движения крови по артериальным сосудам является анализ формы пульсовой волны давления, регистрируемой методами сфигмографии [1].

Основными альтернативными методами диагностики сосудистой системы являются методы ультразвукового наблюдения динамики скорости кровотока и изменения диаметра артерии [2], лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [3], тепловизионной диагностики сосудистого русла [4].

Однако, разработка методов, основанных на анализе формы пульсовой волны, позволяет проводить оценку функционального состояния сосудистой системы, в условиях мобильного мониторинга и скрининговой диагностики [5].

Известно, что форма пульсовой волны несет информацию об атеросклерозе сосудов, артериальной гипертонии, сахарном диабете и др. [6,7]. При этом интерес представляет определение по форме пульсовой волны эндотелиальной дисфункции, которая является показателем вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Современные представления о связи формы пульсовой волны с изменением функционального состояния эндотелия сосудистой системы при интенсивной физической активности еще не до конца развиты [9,10]. В значительной степени это обусловлено неоднозначной интерпретацией измеряемых величин, связанных с измененными в результате интенсивной тренировки функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время для оценки функции эндотелия и процессов сосудистого ремоделирования используются ультразвуковые доплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото- или электроплетизмографические методы исследования параметров гемодинамики [11].

В клинических исследованиях известен 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 [12], и считают, что эта реакция зависит от продукции NO [13], хотя другие сосудорасширяющие средства также могут дать аналогичную реакцию [14].

Однако наибольший интерес представляет исследование формы пульсовой волны, регистрируемой методами реографии, фотоплетизмографии и сфигмографии. Основными измеряемыми параметрами в них являются: отношение амплитуд систолического и диастолического пиков, площадь формы импульса пульсовой волны, отношение областей до и после диастолического выреза, отношение интервала импульса к его систолической амплитуде, амплитуда отраженной волны (индекс аугментации) и др. [15].

Современные методы моделирования формы пульсовой волны исходят из предположения что систолическая составляющая формы волны возникает в основном из направленной волны давления, передаваемой по прямому пути от левого желудочка к периферии. Диастолический компонент возникает в основном из-за волн давления, передаваемых вдоль аорты к расположенным на периферии артериям малого диаметра, откуда они затем направляются обратно вдоль аорты в виде отраженной волны. При этом,

временная задержка между систолическим и диастолическим пиками связано с временем прохождения волн давления от корня подключичной артерии до видимого места отражения и обратно в подключичную артерию [15].

Однако, в настоящее время не существует единого мнения по вопросу формирования «отраженной волны». В частности, в современных учебниках и монографиях утверждается, что «вторичная волна дикрота (подъем) обусловлена отражением крови от закрытых клапанов» [16-20]. Это утверждение уже не повторяется в монографиях по ультразвуковой диагностике. Поскольку участок дикроты при УЗИ-доплерографии кровотока определяется как обратный кровоток [21-22].

Большое число научных работ использует предположение, что отраженная волна формируется за счет отражения от бифуркаций сосудов и других неоднородностей кровеносных сосудов [23-25]. В работе [26] предложено рассматривать формирование отраженной волны как совокупность отражений от концов ветвящихся артериальных русел. Однако, амплитуда отраженной волны уменьшается с возрастом и исчезает при стенозе [22]. При этом, объяснить уменьшение периферического сопротивления, которое приводит к уменьшению амплитуды дикротической волны не удастся. Несмотря на неоднозначность в понимании механизма формирования отраженной волны, форма пульсовой волны активно используется при диагностике различных заболеваний сосудистой системы.

Альтернативная точка зрения состоит в том, что нормальная циркуляции крови достигается за счет тонуса гладких мышц. Миогенная регуляция сосудистого тонуса основана на реакции гладкомышечных клеток сосудов на растяжение. Метаболическая регуляция сосудистого тонуса направлена на поддержание соответствия перфузии и метаболизма в органах.

Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса осуществляется благодаря выработке эндотелиоцитами биологически активных веществ и сосудодвигательной активности. Дисфункция эндотелия является независимым

фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, одним из проявлений которого является нарушение регуляции тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция) [27].

Кроме этого, как было установлено [28-29], у спортсменов чувствительность гладкомышечного слоя сосудов к основному вазодилататору - оксиду азота повышена. При этом, по данным [30], постоянные физические нагрузки могут включать как структурную перестройку сосудов (ангиогенез, ремоделирование), так и функциональную адаптацию, включающую фенотипическое изменение гладкомышечного слоя сосудов и эндотелиальных клеток.

Таким образом, одной из проблем диагностики состояния сосудистой системы по форме пульсовой волны является отсутствие объяснения формирования отраженной волны и связь формы пульсовой волны с тонусом гладких мышц сосудов.

На основании вышеизложенного была сформулирована **цель диссертационной работы:** исследование формирования пульсовой волны давления с учетом суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока, и влияния тонуса гладких мышц артериальных сосудов на форму пульсовой волны давления.

В качестве задач, на решение которых направлена диссертационная работа, сформулированы следующие:

1. Моделирование формы пульсовой волны давления в двухэлементной модели Виндкесселя.
2. Исследование закономерностей изменения формы пульсовой волны давления после проведения окклюзионной пробы методами сфигмографии и УЗИ-доплерографии.

3. Исследование влияния тонуса гладких мышц артериальной системы на форму пульсовой волны давления и УЗИ-доплерограммы кровотока плечевой артерии.
4. Выявление особенностей формирования пульсовой волны подростков при функциональной диагностике состояния артериальных сосудов с эндотелиальной дисфункцией.
5. Сравнительный анализ предложенного осциллометрического (сфигмографического) метода скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны и метода дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла.
6. Разработка метода диагностики функционального состояния эндотелия у подростков и юных спортсменов по второй производной пульсовой волны давления.

Новизна исследований, проведенных в ходе выполнения диссертационной работы, состоит в следующем:

1. Предложена двухэлементная модель Виндкесселя с учетом суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока.
2. Показано, что индексы отражения пульсовой волны у юных спортсменов, измеренные сразу после окклюзионной пробы, имеют более высокие значения, чем до теста, и характеризуется немонотонной динамикой, проявляющейся в первоначальном росте, а затем снижении к значению близкому к исходному. Обосновано изменение формы пульсовой волны давления после окклюзионной пробы, являющееся результатом изменения тонуса гладких мышц артериальной сосудистой системы.
3. Установлено, что изменение вида доплерограммы кровотока плечевой артерии связано с нарушением тонуса гладких мышц кровеносной системы, подвергнутой окклюзии.



4. Показано, что у группы спортсменов наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, а у контрольной группы наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее увеличению.
5. Предложен метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов, основанный на выявлении эндотелиальной дисфункции по форме пульсовой волны, и разработана аппаратура для его реализации.

Новизна полученных результатов подтверждается защитой их патентом на изобретение.

Достоверность полученных теоретических результатов обеспечивается строгостью используемых биофизических моделей и статистической достоверностью клинических измерений. Достоверность экспериментальных результатов обеспечивается применением сертифицированной диагностической аппаратуры, высокой степенью автоматизации процесса регистрации и анализа экспериментальных данных, а также их соответствием результатам, полученным при применении альтернативных методов диагностики.

Практическая значимость полученных результатов заключается в следующем:

Проведенные исследования свидетельствуют, о том, что разработан метод скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по изменению формы пульсовой волны до и после окклюзии периферических сосудов. С учетом возможности реализации предложенной методики для проведения скрининговой диагностики, перспективным является ее применение для оценки риска развития коллапсоидной реакции организма на стрессовые состояния и физические нагрузки.

Сфигмографическое исследование реакции плечевой артерии спортсменов на окклюзионную пробу показало наличие немонотонной динамики индекса отражения пульсовой волны. Параметры кривой изменения индекса отражения могут использоваться как для характеристики текущего уровня адаптации артериальной системы спортсменов к физической нагрузке, так и для мониторинга изменения функциональных свойств сосудов в процессе серии тренировок.

**На защиту выносятся следующие положения и результаты:**

1. При моделировании пульсовой волны давления с учетом суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока, наблюдается линейная зависимость второй производной пульсовой волны на диастолическом участке от величины объема крови обратного кровотока.
2. Немонотонная динамика изменения индексов отражения пульсовой волны давления юных спортсменов после окклюзионной пробы определяется ремоделированием артериальной сосудистой системы.
3. Окклюзия плечевой артерии, проведенная для сравнения на группе юных спортсменов и на группе подростков, не занимающихся спортом, приводит к одинаковому характеру изменения доплерограммы кровотока плечевой артерии, обусловленному снижением тонуса гладких мышц артериальной сосудистой системы.
4. У юных спортсменов, выполняющих интенсивные тренировки, наблюдается реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, в то время как у контрольной группы наблюдается реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее увеличению.

На защиту также выносятся способ диагностики состояния сосудов по форме пульсовой волны, предложенный на основе выявленных физиологических закономерностей, защищенный патентом РФ.

Апробация работы. Работа выполнена на кафедре медицинской физики Саратовского государственного университета в 2016-2020 годы. Основные положения и результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, докладывались и обсуждались на:

- Всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2017». (г. Саратов, 2017 г.) Оценка общего периферического сопротивления на основе модели упругого резервуара;
- Всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018». (г. Саратов, 2018 г.) Исследование формы пульсовой волны осциллометрическим методом при физической нагрузке и окклюзионной пробе;
- 12th International symposium on computer science in sport. (Moscow, 08-10 июля 2019 г.) Diagnostics of endothelial dysfunction in athletes by the pulse wave;
- Всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2019». (г. Саратов, 2019 г.) Диагностика функционального состояния артериальных сосудов у спортсменов по форме пульсовой волны;
- VII Всероссийской школе-конференции с международным участием. (г. Москва, 2020 г.) Метод оценки адаптации системы кровообращения спортсменов;
- Седьмой Всероссийской научной школе-семинаре «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами». (г. Саратов, 2020 г.);
- На семинарах кафедры медицинской физики.

Полученные в диссертационной работе результаты использованы при выполнении НИР в рамках государственного задания ВУЗам на выполнение

НИР (№8.7628.2017/БЧ.) и гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект №19-32-90072).

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, использованы в учебном процессе для подготовки студентов факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ, обучающихся по направлениям бакалавриата и магистратуры «Физика» (профиль «Медицинская физика»), «Биотехнические системы и технологии».

По результатам исследований, выполненных при работе над диссертацией, опубликовано 11 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в перечень ВАК и включенных в базу данных SCOPUS, материалы 6 докладов на всероссийских и международных конференциях, получен патент на изобретение РФ.

Личное участие автора выразилось в проведении моделирования формы пульсовой волны давления, в разработке и практической реализации методов функциональной диагностики состояния сосудистой системы подростков и юных спортсменов, разработке программного обеспечения, анализе клинических данных результатов измерений.

Диссертация состоит из введения, шести разделов, заключения и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 104 страниц машинописного текста, включая 38 рисунка и 5 таблиц. Список литературы содержит 137 наименований и изложен на 18 страницах.

**Во введении** обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель диссертационной работы, определена новизна исследований, обсуждена практическая значимость полученных результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту, изложено краткое содержание диссертации.

**В первой главе** представлен критический анализ методов диагностики состояния сосудов по форме пульсовой волны. Обсуждается влияние

на форму пульсовой волны многочисленных факторов, таких как эндотелиальная дисфункция, сосудистое ремоделирование, чувствительность гладкомышечного слоя сосудов и др. Показано, что одной из проблем диагностики состояния сосудистой системы по форме пульсовой волны является отсутствие объяснения формирования обратного кровотока и связь формы пульсовой волны с тонусом гладких мышц артериальных сосудов. Исследования направленные на учет влияния тонуса гладких мышц носят характер клинических измерений и не используются при моделировании формы пульсовой волны.

**Во второй главе** предложена двухэлементная модель Виндкесселя с учетом суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока. Получена линейная зависимость второй производной пульсовой волны на диастолическом участке от величины обратного кровотока. Сделан вывод, что вторая производная пульсовой волны давления может быть использована для оценки величины обратного кровотока, который в свою очередь зависит от состояния периферической сосудистой системы.

**В третьей главе** для подтверждения роли тонуса гладких мышц артерий и артериол на характер формирования пульсовой волны проведены исследования изменения формы пульсовой волны давления, происходящие после проведения окклюзии на плечевой артерии у подростков и юных спортсменов. Выбор данной группы обследуемых обоснован тем, что в подавляющем большинстве сосудистая система подростков и юношей не подвержена явлению атеросклероза, диабетическим и другим патологиям. Изменения в характере функционирования периферических сосудов после окклюзии будут в основном обусловлены изменением тонуса гладких мышц, окружающих артериолы, поскольку их доля в этих сосудах максимальна. Показано, что у неспортивной группы обследуемых без выявленных сер-

дечно-сосудистых патологий сразу после трехминутного окклюзионного теста индекс отражения имеет повышенное значение и медленно уменьшается без проявления немонотонной динамики. Обнаруженные закономерности объясняются тем, что у спортсменов, занимающихся интенсивными видами спорта, происходит ремоделирование стенки артериальных сосудов под воздействием повышенных физических нагрузок. Процесс ремоделирования сопровождается, в том числе, изменением функциональных свойств гладкомышечной стенки сосудов. Этим может объясняться увеличение индекса отражения у спортсменов при резком увеличении скорости кровотока после снятия окклюзии с постепенным снижением индекса, свидетельствующем об адаптации тонуса гладких мышц периферических сосудов к уровню физической нагрузки.

**В четвертой главе** представлены результаты исследования роли гладкомышечного тонуса на характер формирования УЗИ-доплерограммы плечевой артерий до и после снятия окклюзии с плечевой артерии у подростков и юных спортсменов. Обследовались две группы пациентов: группа «норма» 17-20 лет, не страдающая сердечно-сосудистой патологией, и группа спортсменов 15-16 лет, имеющих высокий спортивный разряд и интенсивные тренировки. УЗИ доплерограммы получались при сканировании артериального русла в области на 5 см выше локтевого сгиба на ультразвуковом приборе экспертного класса «HD 15 XE» («Philips», Нидерланды) с помощью линейного датчика (частота 5-10 МГц). Снижение тонуса в периферической сосудистой системе с помощью окклюзионной манжеточной пробы, проведенное для сравнения на группе пациентов «норма» и группе юных спортсменов, не страдающих атеросклеротическими изменениями сосудистого русла, приводит к одинаковому характеру изменения доплерограммы кровотока плечевой артерии, отражающему влияние на объемный кровоток тонуса гладких мышц кровеносной системы.

**В пятой главе** предложен метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов, основанный на измерении второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени. Достоинством метода является использование для диагностики информации не об амплитуде пульсовой волны до и после окклюзионного теста, а о кривизне формы пульсовой волны, в свою очередь, обусловленную функционированием тонуса гладких мышц артериальных сосудов, на которую влияет эндотелиальная дисфункция. Сравнительный анализ предложенного осциллометрического метода скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны проводился с методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла. Показано соответствие уменьшения скорости кровотока, полученное методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла, и реакции на окклюзию артерии, приводящей к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, измеренной осциллометрическим методом. В то же время, предложенный метод выгодно отличается от ультразвукового возможностью оперативного обследования больших групп пациентов с помощью простого недорогостоящего оборудования, не требующего для его обслуживания высококвалифицированного персонала.

**В шестой главе** приводится сравнительный анализ предложенного осциллометрического метода скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны с методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла на группе из 10 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольной группе, включающей 10 обследуемых, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. У группы спортсменов наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, а

у контрольной группы наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее увеличению. Показано соответствие уменьшения пикового значения объемного кровотока, полученное методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла, и реакции на окклюзию артерии, приводящее к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, измеренное осциллометрическим методом. Соответствие уменьшения прироста объемного кровотока, полученного ультразвуковым методом, и реакции на окклюзию артерии, приводящей к уменьшению характера кривизны зависимости амплитуды пульсовой волны от времени, определенной осциллометрическим методом, свидетельствует о том, что разработан метод скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по форме пульсовой волны.

**В заключении** сформулированы основные результаты и выводы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы.

### **Список публикаций по теме диссертации**

#### ***Статьи***

1. Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Бриленок Н.Б., Добдин С.Ю., Аверьянов А.П., Бахметьев А.С., Баатыров Р.Т. Функциональная диагностика состояния артериальных сосудов по форме пульсовой волны и аппаратура для ее реализации // Медицинская техника.2020. №1. С. 29-32.

2. Usanov D.A., Skripal A.V., Brilenok N.B., Dobdin S.Yu., Averianov A.P., Bakhmetev A.S., Baatyrov R.T. Diagnostics of Functional State of Endothelium in Athletes by the Pulse Wave // Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Symposium on Computer Science in Sport (IACSS 2019), vol. 1028, pp. 176-184. DOI: 10.1007/978-3-030-35048-2\_21

3. Скрипаль Ан. В., Бахметьев А. С., Бриленок Н. Б., Добдин С. Ю., Сагайдачный А. А., Баатыров Р. Т., Усанов А. Д., Тихонова А. С. Индекс отражения пульсовой волны у юных спортсменов // Изв. Сарат. ун-та. Нов.



сер. Сер. Физика. 2020. Т. 20, вып. 2. С. 125–133. DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-2-125-133>

4. Баатыров Р.Т., Калинин М.Ю., Усанов А.Д., Добдин С.Ю., Скрипаль Ан.В. Оценка величины обратного кровотока в артерии по второй производной пульсовой волны давления // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2020. Т. 20, вып. 3. С. 178-182.

#### *Патент*

5. Патент на изобретение RU 2713157 С1. Способ диагностики состояния сосудов по форме пульсовой волны / Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Брилёнок Н.Б., Добдин С.Ю., Аверьянов А.П., Бахметьев А.С., Баатыров Р.Т. 04.02.2020. Заявка № 2019106957 от 13.03.2019.

#### *Тезисы докладов на конференциях*

1. Усанов Д.А., Скрипаль Ан.В., Калинин М.Ю., Баатыров Р.Т. Оценка общего периферического сопротивления на основе модели упругого резервуара // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2017 Материалы Всероссийской школы-семинара. Саратов. 2017. С. 23-25.

2. Скрипаль А.В., Добдин С.Ю., Чижов Н.А., Баатыров Р.Т., Усанов Д.А. Исследование формы пульсовой волны осциллометрическим методом при физической нагрузке и окклюзионной пробе // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2018 Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратов. 2018. С. 136-139.

3. Usanov D.A., Skripal A.V., Brilenok N.B., Dobdin S.Yu., Averianov A.P., Bakhmetev A.S., Baatyrov R.T. Diagnostics of endothelial dysfunction in athletes by the pulse wave // Book of Abstracts (Edited by Alexander Danilov). 12th International Symposium on Computer Science in Sport, 8–10 July, 2019, Moscow, Russia. P.41-42. ISBN: 978-5-901854-24-2.

4. Скрипаль А.В., Бриленок Н.Б., Добдин С.Ю., Аверьянов А.П., Бахметьев А.С., Баатыров Р.Т. Диагностика функционального состояния артериальных сосудов у спортсменов по форме пульсовой волны // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2019 материалы Всероссийской молодежной конференции. Саратов. 2019. С. 18-21.

5. Скрипаль А.В., Бахметьев А.С., Бриленок Н.Б., Добдин С.Ю., Сагайдачный А.А., Баатыров Р.Т. Метод оценки адаптации системы кровообращения спортсменов // В сборнике: Физиология и патология кровообращения: VII Всероссийская с международным участием школа-конференция. Москва. 3-6 февраля 2020. С. 122-123. ISBN: 978-5-6044169-0-7

6. Баатыров Р.Т., Михайлова А.С., Усанов А.Д. Диагностика артериальных сосудов юных спортсменов методом ультразвуковой доплерографии // В сборнике: Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Материалы Всероссийской научной школы-семинара. 2020. С. 129-132.

# 1. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

## 1.1 Методы анализа формы пульсовой волны

Форма пульсовой волны фотоплетизмограммы (ФПГ) обычно делится на две фазы: анакротическая фаза является нарастающим фронтом импульса, тогда как катакротическая фаза является спадающим фронтом импульса, как показано на рис. 1.1. Первая фаза в основном связана с систолой, а вторая - с диастолой и отражениями волн от периферии. Дикротическая насечка, показанная на рис. 1.1, обычно наблюдается в катакротической фазе у пациентов со здоровыми податливыми артериями. Ряд методов анализа формы пульсовой волны был описан в литературе [31-38].

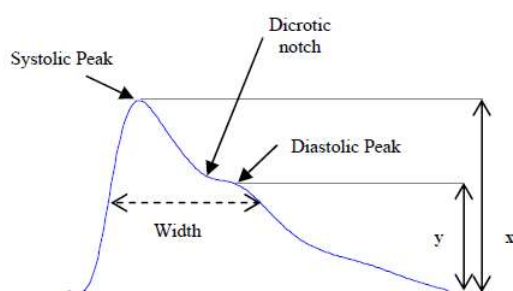


Рис. 1.1. Типичная форма пульсовой волны и ее характерные параметры,  $x$  - амплитуда систолического пика,  $y$  - амплитуда диастолического пика [31].

1) *Систолическая амплитуда*: как показано на рис. 1.1, систолическая амплитуда ( $x$ ) является показателем пульсирующих изменений объема крови, вызванных артериальным кровотоком вокруг [32-33]. Систолическая амплитуда была связана с ударным объемом [34]. В работе [35] обнаружили, что систолическая амплитуда прямо пропорциональна локальной растяжимости сосудов в удивительно широком диапазоне сердечного выброса.

Также было высказано предположение, что систолическая амплитуда является потенциально более подходящей мерой, чем время поступления пульса, для оценки постоянного артериального давления [36].

2) *Ширина импульса*: ширина импульса в пульсовой волне показана на рис. 1.1. В работе [37] в качестве ширины импульса использовали ширину импульса на половине высоты систолического пика. Они предположили, что ширина импульса коррелирует с системным сосудистым сопротивлением лучше, чем систолическая амплитуда.

3) *Площадь импульса*: площадь импульса измеряется как общая площадь под кривой пульсовой волны.

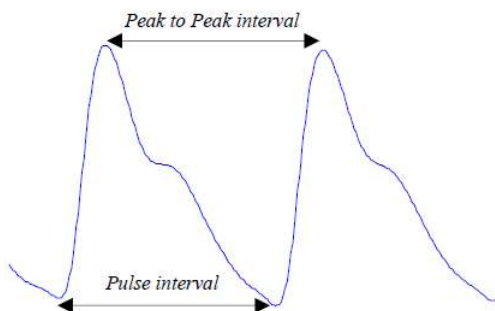


Рис. 1.2. Две последовательные волны ФПГ [31].

В работе [38] разделили область пульса на две области у дикротического выреза. Они обнаружили, что соотношение двух областей (рис. 1.3), может использоваться в качестве показателя общего периферического сопротивления. Это отношение называется отношением площади точки перегиба (IPA) и определяется как:

$$IPA = \frac{A2}{A1} \quad (1.1)$$

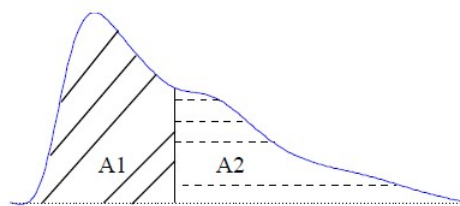


Рис. 1.3. Пульсовая волна, разделенная на две области: A1 и A2 - области под всей пульсовой волной, разделенные в точке перегиба [38].

4) *Интервал между пиками*: расстояние между двумя последовательными систолическими пиками соответствует интервалу между пиками, как показано на рис. 1.2. Интервал R-R в сигнале ЭКГ тесно коррелирует с сигналом интервалом между пиками ФПГ, поскольку оба представляют законченный сердечный цикл [39-42].

5) *Интервал импульса*: расстояние между началом и концом сигнала пульсовой волны, как показано на рис. 1.2. Диастолический интервал пульса обычно используется вместо систолического интервала пульса, когда диастолические пики более четкие и их легче обнаружить по сравнению с систолическим пиком.

В работе [43] предположили, что отношение интервала импульса к его систолической амплитуде может дать представление о свойствах сердечно-сосудистой системы человека. В 2008 году в работе [44] сравнили вариабельность сердечного ритма (ВСР) полученная методом интервал Импульсов в сигналах ФПГ с ВСР полученная методом период R-R в сигналах ЭКГ. Их результаты показали, что ВСР в сигналах ФПГ и ЭКГ сильно коррелированы. Они настоятельно предположили, что сигналы ФПГ могут быть использованы в качестве альтернативного измерения ВСР.

6) *Индекс аугментации*. Давление аугментации (AG) - это мера вклада, которое отражение волны вносит в систолическое артериальное давление, и оно получается путем измерения отраженной волны, идущей от периферии к центру. Снижение эластичности артерий вызывает более раннее

возвращение «отраженной волны», которая приходит в систолу, а не в диастолу, вызывая непропорциональное повышение систолического давления и повышение пульсового давления, с последующим увеличением левого желудочка после нагрузки и снижение диастолического артериального давления и нарушение коронарной перфузии.

В работе [45] определили *индекс аугментации (AI)* как отношение  $y$  к  $x$  следующим образом:

$$AI = \frac{y}{x} \quad (1.2)$$

Как показано на рис. 1.1,  $y$  - высота позднего систолического пика, а  $x$  - ранний систолический пик в импульсе.

В работе [46] использовали  $RI$  в качестве показателя отражения следующим образом:

$$RI = y/x \quad (1.3)$$

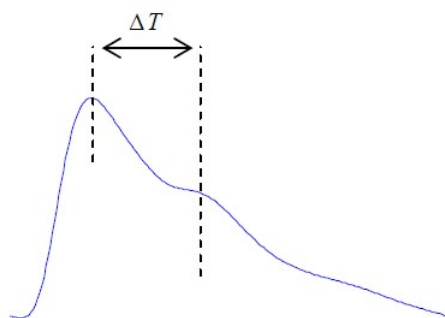


Рис. 1.4. Типичная форма пульсовой волны и ее особенность  $\Delta T$  [15].

В работе [15] введен альтернативный *индекс аугментации* следующим образом:

$$AI = \frac{x - y}{x} \quad (1.4)$$

7) *Индекс жесткости большой артерии*: систолическая составляющая формы волны возникает в основном из направленной вперед волны давления, передаваемой по прямому пути от левого желудочка к периферии.

Диастолический компонент возникает в основном из-за волн давления, передаваемых вдоль аорты к маленьким артериям в нижней части тела, откуда они затем отражаются обратно вдоль аорты в виде отраженной волны. Как показано на рис. 1.4, временная задержка между систолическим и диастолическим пиками (или, при отсутствии второго пика, точка перегиба) связано с временем прохождения волн давления от корня подключичной артерии до видимого места отражения и обратно в подключичную артерию.

В работе [15] через отношение роста  $h$  ко времени задержки диастолического пика  $\Delta T$  записано выражение для индекса жесткости крупных артерий:

$$SI = \frac{h}{\Delta T} \quad (1.5)$$

Как показано на рис. 1.5, временная задержка между систолическим и диастолическим пиками уменьшается с возрастом вследствие увеличения жесткости крупных артерий и увеличения скорости пульсовой волны волн давления в аорте и крупных артериях. Поэтому в работе [15] показали, что  $SI$  увеличивается с возрастом.

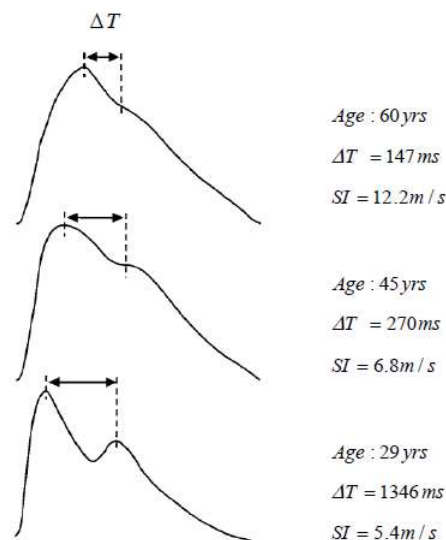


Рис. 1.5. Типичные сигналы формы пульсовой волны показывают изменения параметров с возрастом [15].

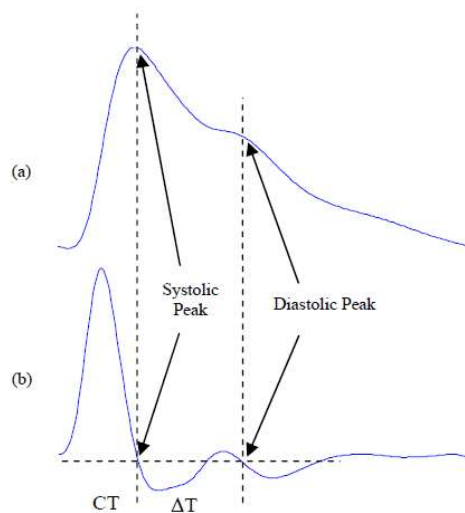


Рис. 1.6. Измерения сигнала (а) Исходная форма пульсовой волны  
(б) Первая производная пульсовой волны [15].

### Первая производная пульсовой волны

Первая производная практически не используется в литературе, и ее основными характеристиками являются [45]:

1) Определение диастолической точки: В работе [15] **Ошибка! Источник ссылки не найден.** определили диастолическую точку как точку, в которой первая производная сигнала наиболее близка к нулю, как показано на рис. 1.6.

2) *Расчет  $\Delta T$* :  $\Delta T$  - это время от пика до пика, которое связано со временем распространения волны давления от сердца к периферии и обратно. Время между систолическим и диастолическим пиками составляет  $\Delta T$ . Когда есть второй пик, как на рис. 1.6а,  $\Delta T$  определяется как время между двумя максимумами. Другими словами,  $\Delta T$  - это время между двумя положительными и отрицательными пересечениями нулей производной, как на рис. 1.6б. Однако в некоторых сигналах пульсовой волны нет четкого второго пика. В этом случае  $\Delta T$  определяется как время между пиком формы волны и точкой перегиба на нисходящем наклоне формы волны, который является локальным максимумом первой производной.



## Вторая производная пульсовой волны

Как показано на рис. 1.7, форма второй производная пульсовой волны включает в себя четыре систолические волны и одну диастолическую волну, **a**-волну (ранняя систолическая положительная волна), **b**-волну (раннюю систолическую отрицательную волну), **c**-волну (позднюю систолическую реинкрементную волну), **d**-волна (поздняя систолическая волна уменьшения) и **e**-волна (ранняя диастолическая положительная волна). Как показано на рис. 1.7, **e**-волна представляет дикротическую насечку. Ее расположение соответствует закрытию аортального клапана и последующему ретроградному кровотоку и может использоваться для мониторинга сердечной функции [47-48].

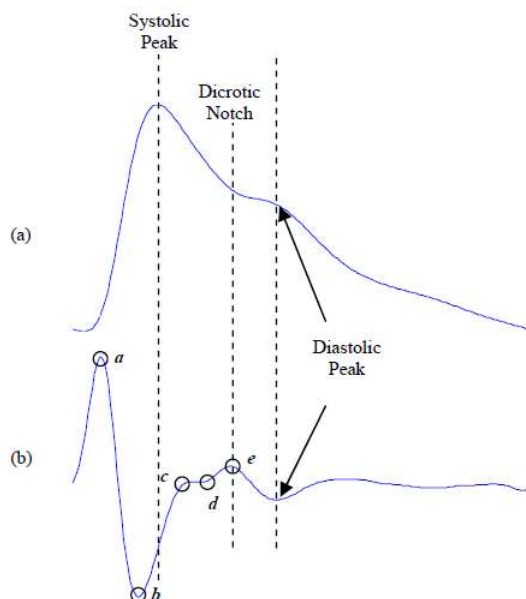


Рис. 1.7. Измерения сигнала (а) Исходная форма пульсовой волны  
(б) Вторая производная пульсовой волны [48].

Высота каждой волны измерялась от базовой линии, при этом значения над базовой линией были положительными, а значения под ней - отрицательными. Отношения высоты каждой волны к длине волны  $a$  ( $b/a$ ,  $c/a$ ,  $d/a$  и  $e/a$ ) обычно используются для анализа волн [48].

В работе [45] продемонстрировали, что соотношение  $b/a$  отражает повышенную жесткость артерий, следовательно, соотношение  $b/a$  увеличивается с возрастом. В работе [49] предоставили прямое доказательство того, что величина  $b/a$  связана с растяжимостью периферической артерии, и предполагают, что величина  $b/a$  является полезным неинвазивным показателем атеросклероза и измененной растяжимости артерий.

В работе [45] продемонстрировали также, что отношение  $c/a$  отражает снижение артериальной жесткости, следовательно, соотношение  $c/a$  уменьшается с возрастом. Индекс  $c/a$  также использовался в работе [50], который обнаружил, что индекс  $c/a$  отличает пациентов с эссенциальной гипертензией от здоровых людей. В работе [51] обнаружили, что отношение  $c/a$  уменьшается с возрастом так же, как отношение  $b/a$ , описанное выше.

В работе [45] продемонстрировали, что отношение  $d/a$  отражает снижение артериальной жесткости, следовательно, отношение  $d/a$  уменьшается с возрастом. При этом, увеличение отношения  $e/a$  отражает снижение жесткости артерий, и что соотношение  $e/a$  уменьшается с возрастом. В работе [51] подтвердили, что соотношение  $e/a$  уменьшается с возрастом.

В работе [52] использовали вторую производную пульсовой волны здоровых субъектов и пациентов с различными заболеваниями, варьирующими от простуды до пневмонии, внутримозгового кровоизлияния и острого отравления. Их целью было найти показатель серьезности заболевания, болезненного состояния. Они применили теорию хаоса к измеренным сигналам. В работе [53] предложили критерий, который объединяет две оценки, основанные на теории хаоса; метод параллельного измерения траектории и размер пространства окрестностей в аттракторе хаоса для диагностики стресса с использованием второй производной пульсовой волны.

## 1.2 Мышечный тонус сосудистой системы

Как известно, нормальное кровообращение циркуляции крови достигается за счет тонуса гладких мышц. Сосудистый тонус - напряжение сосудистой стенки, которое создается сокращением ее гладкомышечных клеток и изменяет диаметр просвета сосудов. Изменение сосудистого тонуса - главный механизм регуляции периферического и регионального сосудистого сопротивления. К активному изменению тонуса способны сосуды мышечного типа (мелкие артерии и вены, артериолы и веноулы, сфинктеры).

Миогенная регуляция сосудистого тонуса (эффект Бейлиса-Остроумова) основана на реакции гладкомышечных клеток сосудов на растяжение. Колебания артериального давления (АД) изменяют растяжение стенки и гладкомышечных клеток сосудов. При повышении АД растяжение гладкомышечных клеток возрастает, но в ответ на растяжение происходит их сокращение и тонус артерий возрастает, они суживаются, сосудистое сопротивление увеличивается. Благодаря этому механизму повышение АД сопровождается сокращением гладкой мускулатуры артериол органов, в результате чего не допускается гиперперфузия органов. Напротив, при снижении АД, растяжение стенки сосудов ослабевает, гладкие мышцы сосудов расслабляются, что позволяет поддерживать региональное кровообращение в этих условиях. Метаболическая регуляция сосудистого тонуса направлена на поддержание соответствия перфузии и метаболизма в органах. Большинство метаболитов энергетического обмена обладают выраженной вазодилатирующей активностью.

Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса осуществляется благодаря выработке эндотелиоцитами биологически активных веществ с сосудодвигательной активностью. Эндотелий вырабатывает соединения с дилататорным и констрикторным эффектом на тонус резистивных сосудов. Важнейшим эндотелиальным вазодилататором является оксид азота [54].

На сегодняшний день существует два основных подхода к оценке эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса: инвазивный и неинвазивный [55-56]. При инвазивном способе в коронарные сосуды вводится ацетилхолин, который вызывает эндотелийзависимое расширение сосудов, однако ангиографический способ оценки состояния эндотелия – дорогостоящий и не всегда доступный метод. Его нецелесообразно применять для мониторинга изменений функции эндотелия под влиянием проводимого лечения. Поэтому все большее распространение получают неинвазивные методы. В работе [2] была предложена неинвазивная методика с определением потоковозависимой вазодилатации (ПЗВД) в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии. Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии.

Дисфункция эндотелия в настоящее время рассматривается не только как составная часть патологического процесса, но и как первичный пусковой механизм развития многих заболеваний, отягощающий их дальнейшее течение [27]. Дисфункция эндотелия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и интегральной характеристикой структурно-функционального состояния эндотелия, проявляющейся в нарушении регуляции тонуса сосудов, (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (ремоделирование/ингибирование факторов пролиферации), гемостатической функции (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов) и местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [57-61].

Кроме этого, как было установлено [28-29], у спортсменов чувствительность гладкомышечного слоя сосудов к основному вазодилататору - оксиду азота повышена. При этом, поданным [30], постоянные физические нагрузки могут включать как структурную перестройку сосудов (ангиогенез, ремоделирование), так и функциональную адаптацию, включающую

фенотипическое изменение гладкомышечного слоя сосудов и эндотелиальных клеток. Также следует учитывать возможное воздействие регулярных физических нагрузок на формирования слоя гликокаликса, который, по современным представлениям, играет определяющую роль в обеспечении механочувствительности эндотелия [62-63]. А именно, движущийся поток крови создает напряжение сдвига, воздействующее на стенку сосуда, при этом слой эндотелиального гликокаликса опосредует это воздействие на эндотелий и является своеобразным детектором величины напряжения сдвига. При повреждении слоя гликокаликса возникает снижение дилататорного ответа сосуда на повышение скорости кровотока [64]. Физические тренировки, напротив, оказывают положительное воздействие на увеличение дилататорного ответа плечевой артерии после снятия окклюзии, как было показано на группе нормальных испытуемых [65].

### **1.3 Эндотелиальная дисфункция и форма пульсовой волны**

Одной из причин патологического и возрастного изменения формы пульсовой волны является эндотелиальная дисфункция. На сегодняшний день концепция эндотелиальной дисфункции считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и др. [66-70].

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции тонуса сосудов, вырабатывая различные вазоконстрикторы и вазодилататоры. В сосудах непрерывно реализуется принцип антагонистической регуляции, поскольку воздействие сосудосуживающих факторов почти всегда сопровождается одновременной стимуляцией образования и сосудорасширяющих веществ, а также принцип дублирования: один и тот же эффект достигается действием на различные рецепторы. Образование вазоактивных веществ в

эндотелии регулируется двумя основными механизмами: действием биологически активных веществ и напряжением сдвига.

Действие вазоактивных веществ на эндотелиоциты связано с наличием на последних специфических рецепторов, стимуляция которых вызывает образование вторичных медиаторов, вазоконстрикторов или вазодилататоров, которые непосредственно влияют на гладкомышечные клетки сосудов, изменяя их тонус.

При воздействии биологически активных веществ на специфические рецепторы эндотелиоцитов увеличивается продукция сразу нескольких вазодилататоров. Различают эндотелий зависимую и независимую вазоконстрикцию и вазодилатацию. Преобладает преимущественно эндотелийнезависимая вазодилатация и эндотелийзависимая вазоконстрикция. В частности, эндотелийнезависимая вазодилатация вызывается аденозином или экзогенными нитратами, из которых выделяется оксид азота, действующий на гладкомышечные клетки сосудов без участия эндотелия.

Кроме того, вторым фактором, который влияет на образование в эндотелии вазоактивных веществ, а также тромбогенных и атромбогенных факторов, адгезивных молекул и некоторых других веществ является напряжение сдвига, возникающее при движении крови относительно стенки сосуда. Значительное изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах при изменении скорости кровотока. Увеличение напряжения сдвига приводит к усилению образования в эндотелии всех основных вазодилататоров. Напряжение сдвига имеет большое значение в ауторегуляции кровотока. Так, при повышении тонуса артериальных сосудов увеличивается линейная скорость крови, что сопровождается увеличением синтеза эндотелиальных вазодилататоров и расширением сосудов [71].

Артериальные и венозные сосуды имеют различную чувствительность к действию вазоактивных веществ, поэтому наибольшую актуальность их влияние на тонус гладкомышечных клеток приобретает в артериальных сосудах, и, следовательно, в методах, регистрирующих форму пульсовой волны в регионарном русле сосудистой системы.

#### **1.4 Неинвазивные методы функциональной диагностики состояния сосудистой системы**

В настоящее время для оценки функции эндотелия и процессов сосудистого ремоделирования используются ультразвуковые доплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото- или электро-плетизмографические методы исследования параметров гемодинамики [11].

Известен неинвазивный метод измерения эндотелиальной функции «кровоток-опосредованное расширение» (FMD – Flow Mediated Dilatation). Методика предусматривает 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 [12], и считают, что эта реакция зависит от продукции NO [13], хотя другие сосудорасширяющие средства также могут дать аналогичную реакцию [14]. Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по FMD, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий [72]. Тем не менее, хотя принцип этой методики кажется простым, ее применение является технически сложным и трудно поддается стандартизации [73]. 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 [74-76].

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 [77].

Несколько неинвазивных методов в настоящее время используются для оценки сосудистой дисфункции, включая измерение сосудорасширяющей вазодилатации плечевой артерии (FMD), вызванной реактивной гиперемией, скорости пульсовой волны (PWV - pulse wave velocity), индекса augmentation (AI - augmentation index) и центрального артериального давления (BP - blood pressure). Эндотелиальная дисфункция, которая оценивается по FMD, способствует прогрессированию атеросклероза. Повышенная жесткость артерий, которая оценивается PWV и/или AI, вызывает повышенную сердечную постнагрузку, нарушение коронарного артериального кровоснабжения, повреждение микрососудов.

Измерение параметра скорости пульсовой волны PWV позволяет определить сегментарную артериальную эластичность. Сокращение левого желудочка генерирует пульсовую волну, которая распространяется по всему артериальному дереву. PWV рассчитывается как расстояние, пройденное пульсовой волной, деленное на время, необходимое для прохождения этого расстояния [78-79]. Повышенная жесткость артерии связана с повышенной скоростью распространения пульсовой волны в артерии. Параметр PWV можно измерить в любом артериальном сегменте между 2 пальпируемыми областями пульсовой волны [79]. Оценка жесткости централь-



ной артерии, а не периферической артериальной жесткости, в большей степени относится к стратегии поиска риска сердечно-сосудистых заболеваний [78,80-81]. Каротидно-бедренный PWV является стандартом для оценивая центральной артериальной жесткости (рис. 1.8) [82], однако, для его измерения требуется высокий уровень квалификации и воздействия на паховую область, поэтому его применимость в основном ограничена исследовательскими институтами [83].

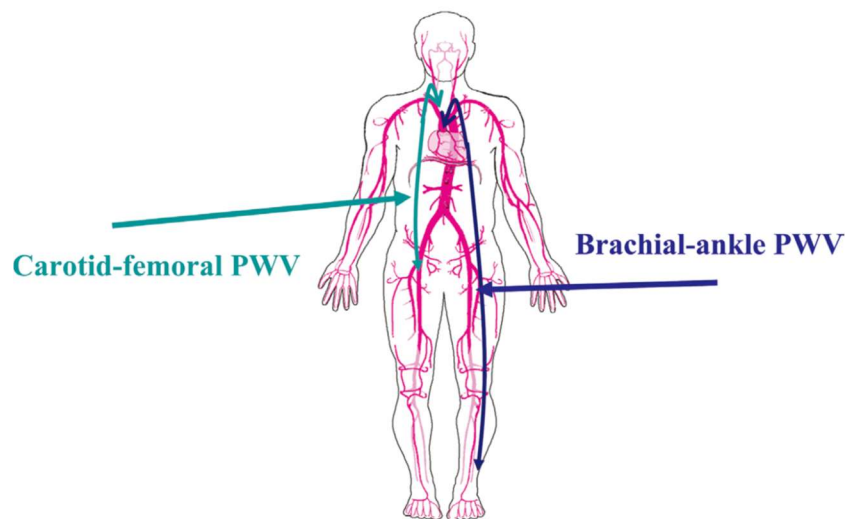


Рис. 1.8. Схема измерения скорости пульсовой волны (PWV) сонно-бедренной артерий и PWV плечо-лодыжка [84].

Вместо этого измеряется параметр PWV плечо-лодыжка, который является достаточно простым методом для использования в клинической практике, так как он включает только наложение манжеты вокруг каждой из четырех конечностей [85-87]. Ограничение метода измерения PWV плечо-лодыжка состоит в том, что этот параметр отражает не только эластичность сосудов, но и их мышечный тонус [88**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Несмотря на это, PWV плечо-лодыжка показывает хорошую корреляцию с PWV аорты и PWV сонной и бедренной артерий [89].

Измерение индекса аугментации AI и центрального артериального давления является маркером, связанным с жесткостью системного артериального древа [90-92]. В артериальном древе артерии разветвляются и сужаются по мере того, как они достигают периферических участков, что связано с увеличением артериального сопротивления. По мнению авторов работы [92], отраженная пульсовая волна (от периферии к сердцу) возникает в местах резкого увеличения артериального сопротивления, таких как разветвление артерии. Взаимодействие между падающей пульсовой волной (от сердца к периферии) и отраженной пульсовой волной (от периферии к центральной области) оценивается с помощью анализа пульсовой волны и выражается через индекс AI. Центральная артериальная жесткость (PWV) и периферическая отражательная способность являются важными детерминантами индекса аугментации AI [90-92]. Поэтому на индекс аугментации влияют не только макрососудистые функции, но и микрососудистые функции. Повышенная центральная артериальная жесткость и периферическая отражательная способность связаны с увеличением скорости распространения волн и смещением точки отражения к проксимальным участкам в артериальном древе, с увеличением взаимодействия падающей и отраженной волн (рис. 1.9).

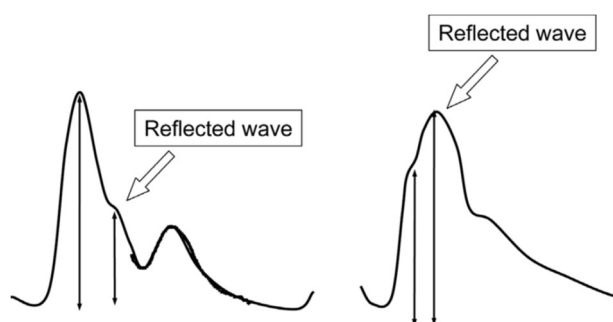


Рис. 1.9. Пульсовая волна в норме и с увеличенной артериальной жесткостью [84].

В клинических условиях доступны два неинвазивных метода для измерения AI; первый включает измерение индекса аугментации AI в сонной артерии, а другой в лучевой артерии [93-94].

Традиционно считается, что повышенная жесткость в артериальном древе увеличивает скорость перемещения падающей пульсовой волны и смещает точку отражения к проксимальному участку в артериальном древе [95]. Поэтому делается вывод о том, что макрососудистая дисфункция связана с первым явлением, а микрососудистая дисфункция - с последним явлением. Тем не менее, недавние исследования показывают, что макрососудистая дисфункция вызывает несовпадение периферического сопротивления в макро- и микроциркуляторных руслах и это несовпадение смещает точку отражения дистально в артериальном древе [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**96-97]. Таким образом, авторы работы [92] считают, что взаимодействие между влиянием макрососудистой функции и микрососудистой функции на характеристики отражённой волны давления еще не выяснено.

### **Выводы**

Таким образом, на форму пульсовой волны влияют многочисленные факторы, такие как эндотелиальная дисфункция, сосудистое ремоделирование, чувствительность гладкомышечного слоя сосудов и др. Современные представления о влиянии параметров обратного кровотока на форму пульсовой волны не могут объяснить наблюдающие закономерности с точки зрения формирования отраженной волны. Исследования направленные на учет влияния тонуса гладких мышц носят характер клинических измерений и не используются при моделировании формы пульсовой волны.

## 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ НА ОСНОВЕ ДВУХЭЛЕМЕНТНОЙ МОДЕЛИ ВИНДКЕССЕЛЯ С УЧЕТОМ ОБРАТНОГО КРОВОТОКА

### 2.1 Моделирование пульсовой волны давления

Как известно, величина обратного кровотока может служить критерием состояния периферической сосудистой системы [98-100]. Для оценки состояния периферических сосудов наиболее важным является участок диастолы на пульсовой волне. Немонотонность на этом участке по мнению авторов ряда работ [23-24,101] обусловлена обратным кровотоком, который определяет амплитуду диастолического пика пульсовой волны.

В настоящее время используются многочисленные подходы к моделированию формы пульсовой волны, включающие одномерное и трехмерное моделирование [26,102-106]. Однако исходной предпосылкой этих моделей является задание коэффициентов отражения для пульсовых волн через отношение изменения давления (или площади) отраженной волны к изменению давления (или площади) в падающей волне.

Нами проведено моделирование пульсовой волны давления на основе двухэлементной модели виндкесселя с учетом обратного кровотока [107]. Согласно модели Франка упругого резервуара (двухэлементной модели виндкесселя) зависимость артериального давления  $P_{sa}(t)$  в крупных артериях определяется уравнением:

$$\frac{d}{dt} P_{sa}(t) = \frac{1}{C_{sa}} \cdot \left( Q_L(t) - \frac{P_{sa}(t)}{R_s} \right) \quad (2.1)$$

где  $Q_L(t)$  – объемная скорость кровотока в артерии,  $R_s$  - гидростатическое сопротивление периферических сосудов,  $C_{sa} = dV_{sa}/dP_{sa}$  - эластичность артерий, равная отношению изменения общего объема сосудов  $V_{sa}$  к изменению давления в них.

Объемная скорость кровотока  $Q_{LA}(t)$  в прямой волне может быть приближенно описана бигармонической функцией с максимальной скоростью кровотока  $Q_{max}$ , временем максимальной скорости кровотока  $T_{max}$ , длительностью систолы  $T_S$  и временем кардиоцикла  $T$ :

$$Q_{LA}(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} Q_{max} \left[ \sin \frac{\pi(t - \frac{T_{max}}{2})}{T_{max}} + 1 \right], & 0 < t < T_{max} \\ \frac{1}{2} Q_{max} \left[ \cos \frac{\pi(t - T_{max})}{T_S - T_{max}} + 1 \right], & T_{max} < t < T_S \\ 0, & T_S < t < T \end{cases} \quad (2.2)$$

Объемная скорость обратного кровотока задавалась в виде:

$$Q_{Lf}(t) = R_f \cdot Q_{LA}(t - t_d) \quad (2.3)$$

где  $R_f$  – амплитудный коэффициент обратного кровотока, зависящий от тона периферической системы. Полная объемная скорость кровотока вычислялась как сумма прямого и обратного кровотока, причем обратный кровоток появляется с задержкой относительно прямого, с временем задержки  $t_d$ :

$$Q_L(t) = Q_{LA}(t) + Q_{Lf}(t) \quad (2.4)$$

На рис. 2.1 приведен вид задаваемой зависимости объемной скорости кровотока  $Q_L(t)$  при следующих параметрах:  $T_{max} = 0,09$  с;  $T_S = 0,33$  с;  $t_d = 0,35$  с,  $T = 0,80$  с;  $Q_{max} = 0,37$  л/с;  $C_{sa} = 1,0 \cdot 10^{-3}$  л/мм рт. ст.,  $R_s = 870$  мм рт. ст./ (л/с),  $R_f = 0,30$ . Параметры, используемые для расчета объемного кровотока  $Q_L(t)$ , а также величина коэффициента обратного кровотока и время задержки выбирались на основе анализа скорости распространения пульсовой волны у 15 здоровых добровольцев (средний возраст: 24,4 года, SD: 3,0 года; средний рост: 168,6 см, SD: 8,0 см; средний вес: 64,0 кг, SD: 9,1 кг), приведенных в работах [108].

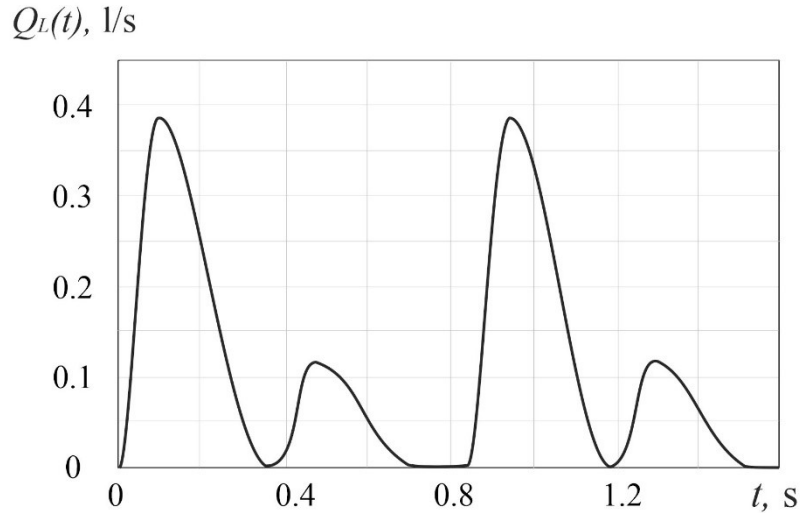


Рис. 2.1. Зависимость объемной скорости кровотока  $Q_L(t)$  за период кардиоцикла, как сумма прямого и обратного кровотока.

Численное решение уравнения (2.1) осуществляли методом Эйлера с использованием рекуррентного соотношения:

$$P_{sa}(t + \Delta t) = \frac{P_{sa}(t) + \frac{\Delta t \cdot Q_L(t)}{C_{sa}}}{1 + \frac{\Delta t}{R_s C_{sa}}} \quad (2.5)$$

где  $\Delta t$  – шаг по времени. Результаты расчета артериального давления  $P_{sa}(t)$  при  $\Delta t = 6.25 \cdot 10^{-3}$  с представлены на рис. 2.2

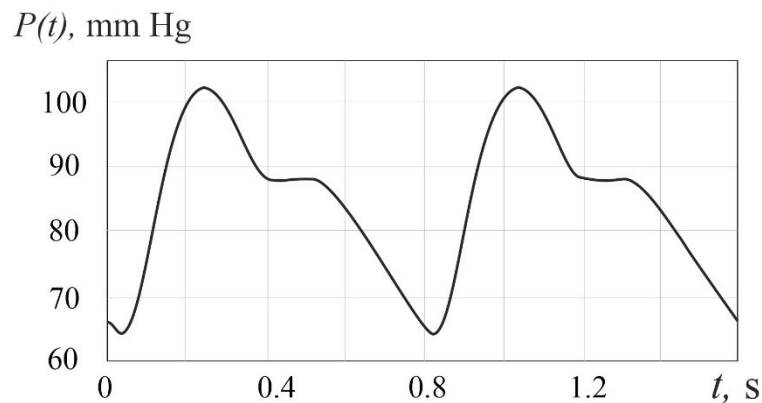


Рис. 2.2. Зависимость артериального давления  $P_{sa}(t)$  от времени за период сердечного цикла для представленной на рис. 2.1. скорости кровотока  $Q_L(t)$

## 2.2 Расчет второй производной пульсовой волны

Для определения взаимосвязи немонотонности на диастолическом участке пульсовой волны плечевой артерии с величиной обратного кровотока нами предлагается использовать вторую производную пульсовой волны давления.

Ранее в ряде работ [109-111] описано применение метода анализа пульсовой волны по величине второй производной. В работе [109] предлагается использовать вторую производную для диагностирования клапанного стеноза аорты. Авторы работы [110] сравнивали скорость пульсовой волны и вторую производную пальцевой фотоплетизмограммы у больных артериальной гипертензией. Установлено что у пациентов с артериальной гипертензией эти параметры дают различную информацию о свойствах артерий в центральных и периферических участках. В работах [111,112] вторую производную пульсовой волны предлагается использовать как индикатор артериальной жесткости на систолическом участке пульсовой волны. Нами показано, что вторая производная пульсовой волны на диастолическом участке может свидетельствовать о дисфункции эндотелиальной системы [113], ремоделировании сосудистой системы спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта [114] и служить критерием риска развития коллапсоидной реакции [115].

Нами была установлена взаимосвязь второй производной пульсовой волны давления с величиной обратного кровотока в артериальном русле. Для этого после нормировки на единицу величины  $P_{sa}$  вычислялась вторая производная на катакроте пульсовой волны давления (2.5) следующего вида:

$$P_3 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{d^2}{dt^2} [P_{sa}^i(t + \Delta t)] \right|, \quad (2.6)$$

где  $N$  - количество точек пульсовой волны, в которых вычислялась вторая производная по времени ( $N = 94$ ). Интервал  $\Delta t$  соответствовал продолжительности катакроды деленной на количество точек  $N$ .

На рис. 2.3 приведена зависимость параметра  $P_3$ , характеризующего кривизну пульсовой волны, от отношения максимальной объемной скорости обратного кровотока к максимальной объемной скорости прямого кровотока  $Q_{Lf\ max}/Q_{LA\ max}$ .

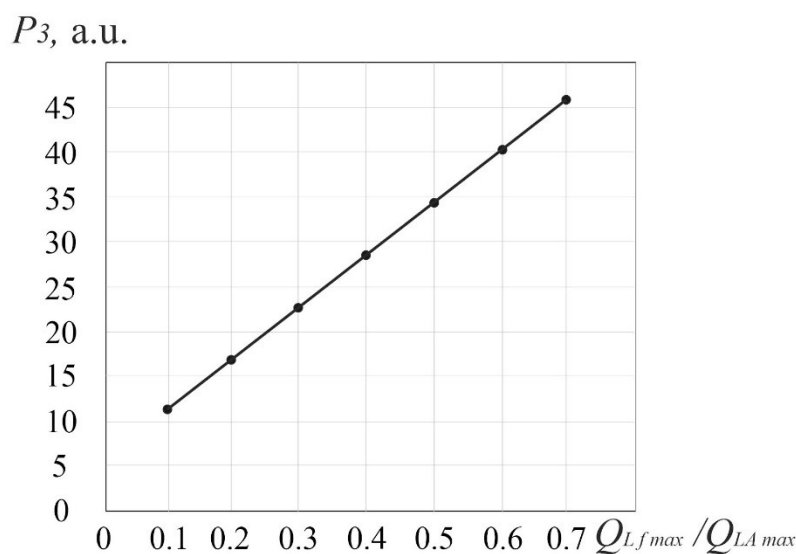


Рис. 2.3. Зависимость второй производной пульсовой волны давления  $P_3$ , от отношения максимальной объемной скорости обратного кровотока к максимальной объемной скорости прямого кровотока  $Q_{Lf\ max}/Q_{LA\ max}$ .

Из рис. 2.3 следует, что наблюдается линейная зависимость второй производной пульсовой волны давления  $P_3$  от величины обратного кровотока.

Следует отметить, что используемая модель пульсовой волны давления содержит упрощения, в частности, связанные с исключением из рассмотрения важных элементов регуляции сердечно-сосудистой системы и процесса дыхания. Учет таких дополнительных элементов усложняет дина-



мику модели, делает ее нерегулярной [116-117]. Это может привести к некоторому изменению формы зависимости  $P_3$  от  $Q_{Lf\ max}/Q_{LA\ max}$ . В предположении, что обратный кровоток формируется в тех же условиях, что и прямой, линейный характер этой зависимости должен оставаться неизменным.

### **Выводы**

Диастолический участок пульсовой волны чаще всего анализировался ранее как результат отражения прямой волны от элементов периферических сосудов. Однако измерения отрицательной линейной скорости кровотока по ультразвуковым доплерограммам однозначно свидетельствуют о наличии обратного кровотока в артериях.

Проведенный расчет был основан на усредненных значениях параметров кровотока, приведенных для здорового обследуемого, приведенного в [99,107]. Использовалась двухэлементная модель виндкесселя с предположением суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока. Получена линейная зависимость второй производной пульсовой волны на диастолическом участке от величины обратного кровотока.

Таким образом, вторая производная пульсовой волны давления может быть использована для оценки величины обратного кровотока, который в свою очередь зависит от состояния периферической сосудистой системы.

### **3. ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ ИНДЕКСА ОТРАЖЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПОСЛЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ**

Для подтверждения роли тонуса гладких мышц артерий и артериол на характер формирования пульсовой волны нами проведены исследования изменения формы пульсовой волны давления, происходящие после проведения окклюзии на плечевой артерии у подростков и юных спортсменов. Выбор данной группы обследуемых обоснован тем, что в подавляющем большинстве сосудистая система подростков и юношей не подвержена атеросклерозу, диабетическим и другим патологиям. Изменения в характере функционирования периферических сосудов после окклюзии будут в основном обусловлены изменением тонуса гладких мышц артериол, поскольку их доля в этих сосудах максимальна.

Индекс отражения представляет собой отношение амплитуд обратного кровотока в диастоле к амплитуде прямой волны в систоле, формирующимися в артериальном русле кровеносной системы. Этот параметр используется для определения артериальной гипертензии в основном у взрослых пациентов и характеризует степень развития атеросклероза [23-24]. Согласно современным представлениям в развитии систолической артериальной гипертензии ведущую роль играет преждевременное возвращение отраженной от мест ветвления артерий и резистивных сосудов пульсовой волны [118-120].

У юных спортсменов сердечно-сосудистая система подвержена функциональным изменениям, связанным с увеличением, как вазодилататорной емкости сосудов, так и увеличением вазоконстрикции [54,101,121]. Для скрининг диагностики функциональных изменений сосудистой системы спортсменов может быть использован сфигмографический метод регистрации индекса отражения, который может характеризовать изменение тонуса гладкомышечной стенки сосуда при функциональной нагрузке. При этом

окклюзионная проба, проводимая, например, в области плеча, создает условия кратковременной ишемии тканей конечности также, как и физическая нагрузка, во время которой увеличивается потребность тканей в кислороде. Поэтому местную реакцию организма на окклюзионную пробу, проводимую в области конечности, в некотором смысле можно соотносить с реакцией организма на общую физическую нагрузку.

Нами исследовались закономерности изменения индекса отражения пульсовой волны у юных спортсменов, имеющих высокий спортивный статус, после проведения окклюзионной пробы.

### 3.1 Программно-аппаратный комплекс

Общий вид установки для регистрации пульсовой волны приведен на рис. 3.1. В состав программно-аппаратного комплекса входят: настольная рабочая станция «NI ELVIS» («National Instruments», США); аналого-цифровой преобразователь (АЦП) в составе «DAQmx» («National Instruments», США) устройства, предназначенного для связи «NI ELVIS» и компьютера; манжета; резиновая груша; манометр; датчик давления «MPX5050GP» («Freescale Semiconductor», США); персональный компьютер или ноутбук, комплект программного обеспечения «LabView 8.5» («National Instruments», США).



Рис. 3.1. Общий вид установки для регистрации пульсовой волны: 1 – лабораторная настольная станция «NI ELVIS»; 2 – «DAQmx»; 3 – ноутбук; 4 – резиновая груша; 5 – манометр; 6 – манжета со встроенным датчиком давления

Полученные данные выводились на экран программным обеспечением «LabVIEW 8.5» (рис. 3.2). Зарегистрированный сигнал после прохождения устройства «DAQmx» (рис. 3.1) и сохранения в памяти ЭВМ отображается на графиках окна вывода данных (рис. 3.2) до 1 и после 2 частотной фильтрации. После перевода величины напряжения в значение давления от пневмодатчика, сигнал отображался на графике 3.1 и 3.2 (отличие в разных значениях по осям ординат). В окне 4 (рис. 3.2) вводились данные об испытуемом. Все зарегистрированные кардиоинтервалы представлены на графиках 5, 6 (рис. 3.2) до и после нормировки соответственно. В окне 7 представлялись расчётные значения параметра  $P_3$ , средняя длительность кардиоинтервалов (КИ), амплитуда, давление и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Перед началом диагностической процедуры каждый испытуемый проходил процедуру измерения артериального давления на автоматическом тонометре, измерение антропометрических показателей. Измерения параметров пульсовой волны проводились с помощью программного-аппаратного комплекса на базе станции «NI ELVIS».

Зарегистрированный сигнал после прохождения устройства DAQmx (рис. 3.1) и сохранения в памяти ЭВМ отображается на графиках окна вывода данных (рис. 3.2) до 1 и после 2 частотной фильтрации. После перевода величины напряжения в значение давления от пневмодатчика, сигнал отображался на графике 3.1 и 3.2 (отличие в разных значениях по осям ординат). В окне 4 (рис. 3.2) вводились данные об испытуемом. На графике 5 представлены все зарегистрированные кардиоинтервалы, на графике 6 кардиоинтервалы после нормирования. В окне 7 представлялись расчётные значения параметра  $P_3$ , средняя длительность кардиоинтервалов (КИ), средняя амплитуда, среднее давление и частота сердечных сокращений (ЧСС).

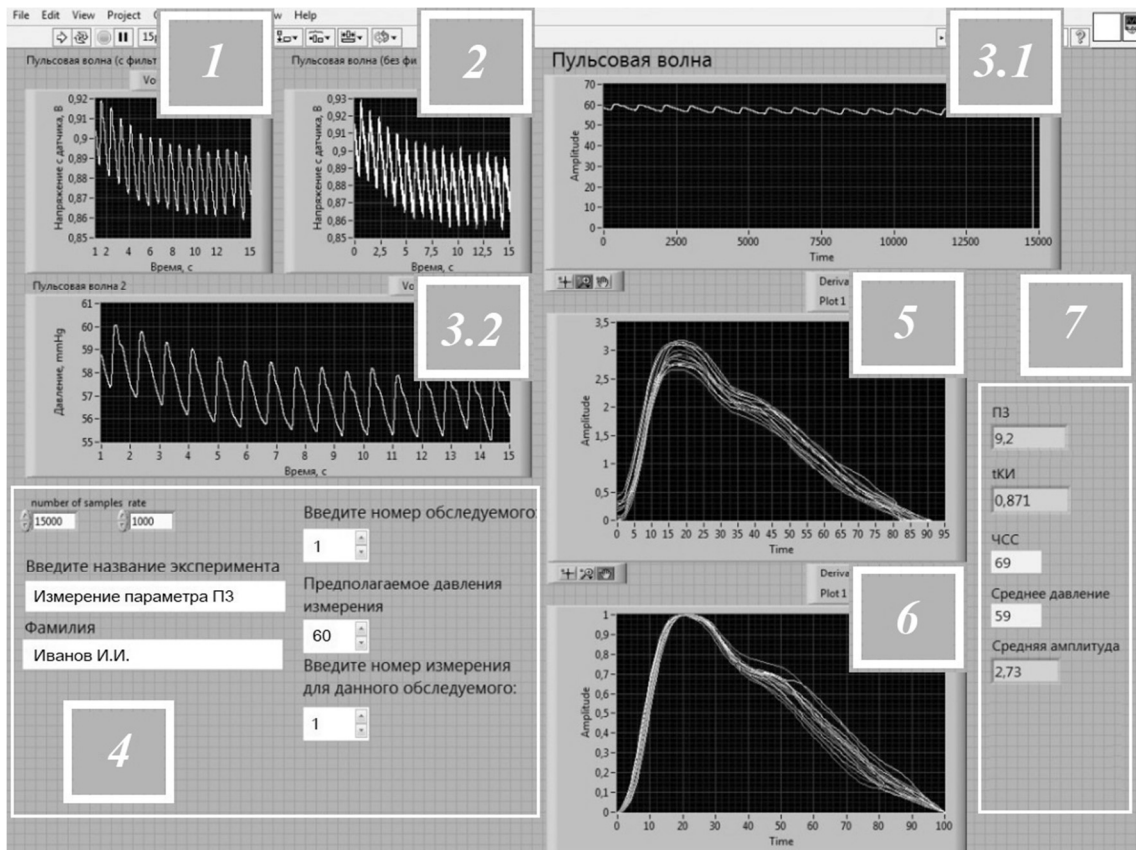


Рис. 3.2 Общий вид окна вывода данных формы пульсовой волны и расчёта параметра  $\Pi_3$

На рис. 3.3 показаны этапы обработки оцифрованного сигнала и расчёта индекса отражения до и после окклюзионного теста в программе LabView 8.5. На (1) этапе происходит загрузка массива измеряемых величин в программу для предварительной обработки. Этап (2) включает использование модуля DAQ assistant с частотой дискретизаций 1 кГц, который преобразует напряжение от пневмодатчика MPX5050GP (мВ) в давление (мм рт. ст.) по калибровочным зависимостям. Преобразованный сигнал фильтруется от шумов (3) и нормируется по минимальному и максимальному значению на каждом кардиоинтервале пульсовой волны в диапазоне значений от 0 до 1 (4). Расчёт индекса отражения пульсовой волны проводится на этапе (5) для каждого кардиоинтервала пульсовой волны и сохраняется в отдельный файл для каждого испытуемого (6).

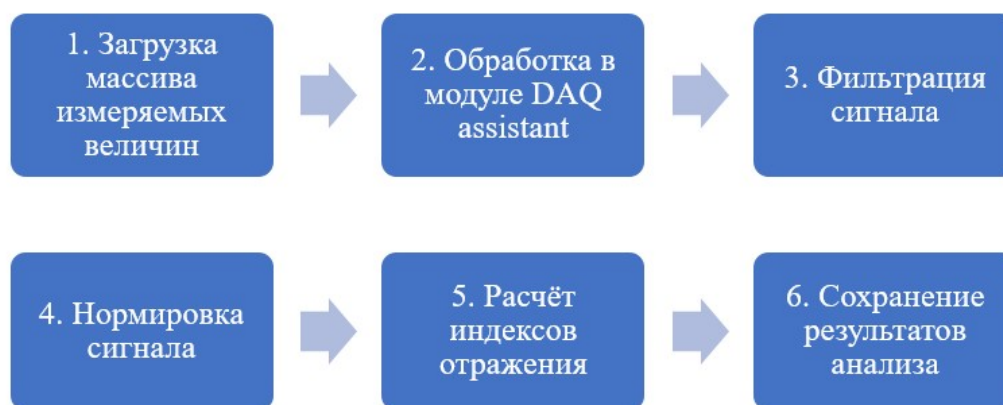


Рис. 3.3 Блок-схема обработки оцифрованного сигнала и расчёта индекса отражения

Индекс отражения ( $RI$ ) определялся методом контурного анализа периферической пульсовой волны через отношение амплитуды обратного кровотока  $P_{min}$  к амплитуде прямой волны  $P_{max}$  [23-24], используя выражение

$$RI = \frac{P_{min}}{P_{max}}. \quad (3.1)$$

Для обследования были выбраны две группы 16-летних пациентов: группа из 15 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольная группа, включающая 15 обследуемых без выявленных сердечно-сосудистых патологий. Перед началом диагностической процедуры каждому испытуемому измеряли артериальное давление на автоматическом тонометре и антропометрические показатели (рост, массу тела). Обследование проводилось после двухчасового отдыха спортсменов.

### 3.2 Результаты исследования

Результаты измерений формы пульсовой волны для 16-летнего спортсмена, имеющего звание кандидата в мастера спорта по гребле на бай-

дарках и каноз при диастолическом давлении в манжете 70 мм рт. ст., приведены на рис. 3.4: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста.

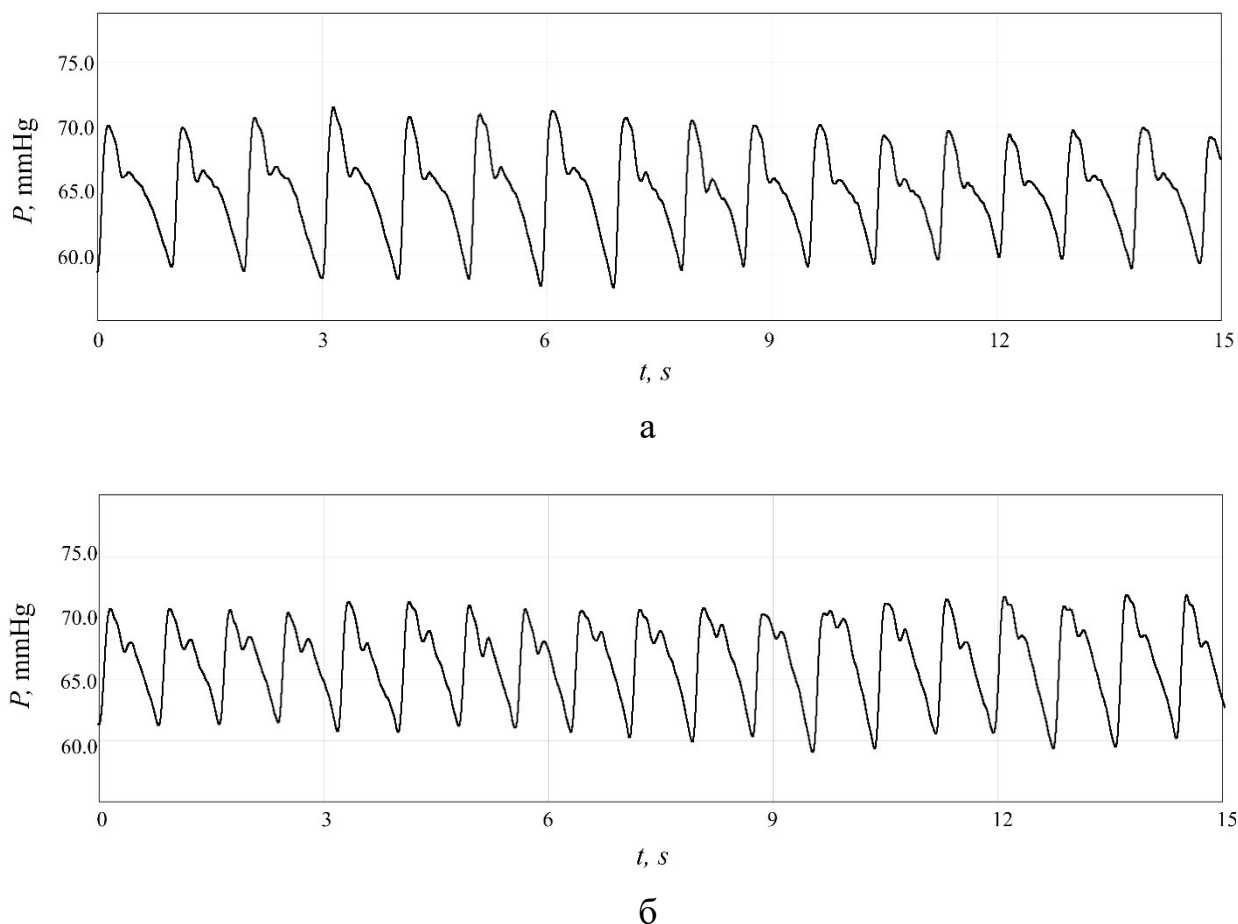


Рис. 3.4 Пульсовая волна 16-летнего спортсмена: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста

Как следует из результатов анализа, у этого спортсмена после трехминутного окклюзионного теста индекс отражения имеет более высокие значения, чем до теста, и характеризуется немонотонной динамикой, проявляющейся в первоначальном росте, а затем снижении к значению близкому к исходному. На рис. 3.5 приведена усредненная по 15 спортсменам динамика изменения индекса отражения до (2) и после (4) окклюзионного теста. На зависимостях показан разброс значений, вычисленный по среднему квадратическому отклонению.

$RI, a.u.$

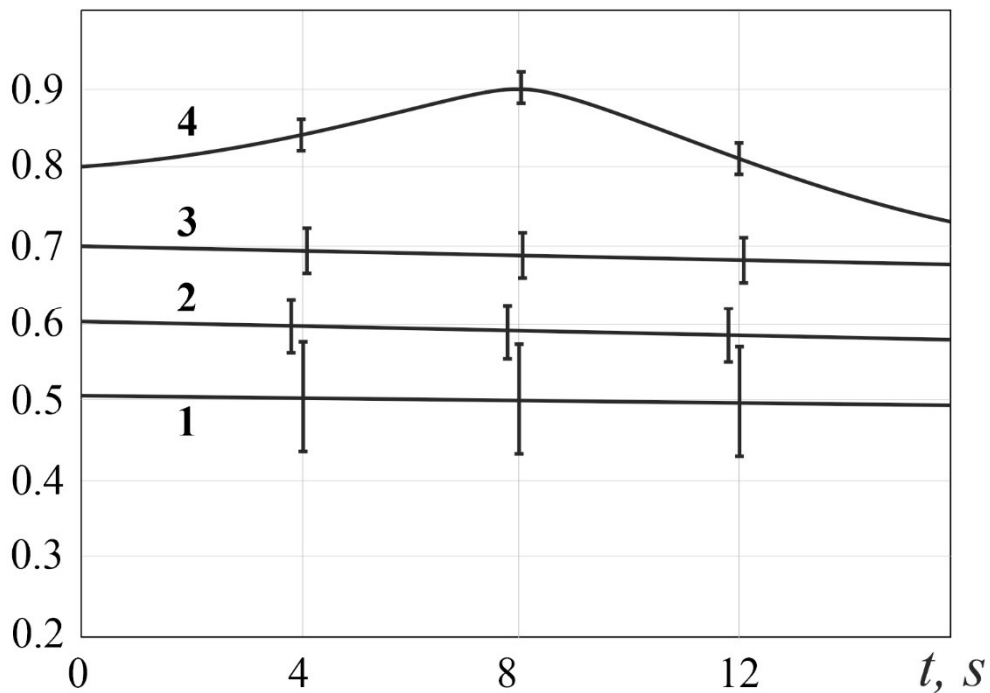


Рис. 3.5. Зависимости изменения индекса отражения от времени до 1,2 и после 3,4 окклюзионного теста: 1,3 – для не спортивной группы обследуемых без выявленных сердечно-сосудистых патологий, 2,4– для группы юных спортсменов.

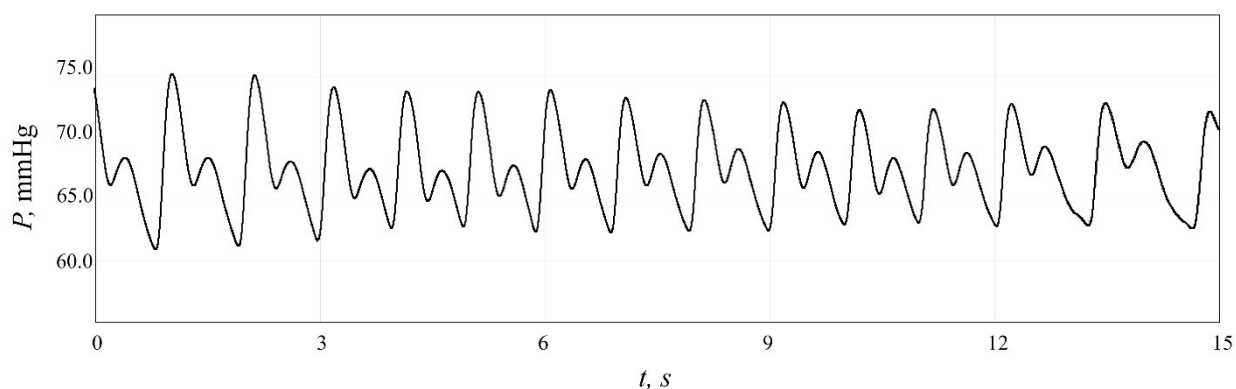
Как видно из рис. 3.5, через несколько секунд после снятия окклюзии наблюдается максимум индекса отражения с последующей тенденцией к его возвращению к исходному значению. При этом уменьшается разброс значений, вычисленный по среднему квадратическому отклонению.

Следует заметить, что повышенное исходное значение индекса отражения в группе спортсменов может быть вызвано повышенным уровнем стресса испытуемых. Для выбранной группы спортсменов, ведущих активный тренировочный процесс, двухчасовой отдых после тренировки может быть недостаточным для полного восстановления.

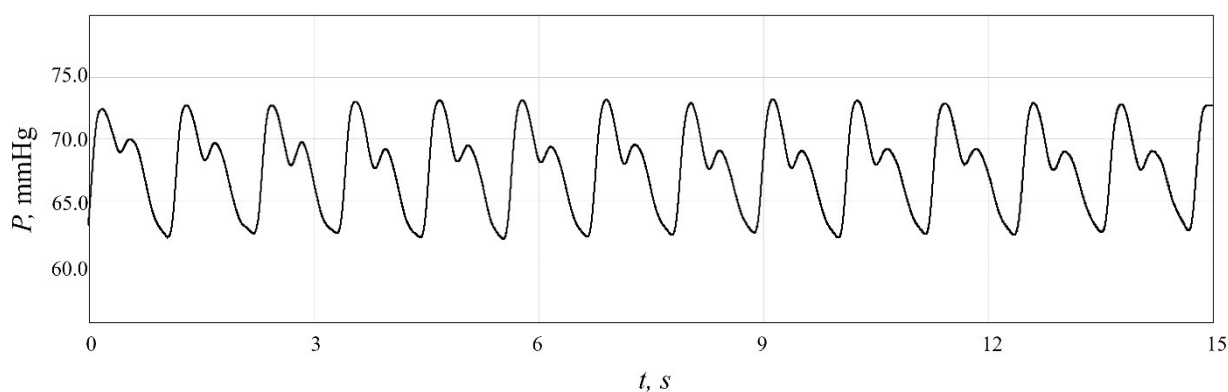
Результаты измерений формы пульсовой волны для 16-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией, входящего в контрольную группу, при диастолическом давлении в манжете 65 мм рт. ст.



приведены на рис. 3.6: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста.



а



б

Рис. 3.6 Пульсовая волна 16-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста

Как следует из результатов анализа, у обследуемого из не спортивной группы обследуемых без выявленных сердечно-сосудистых патологий сразу после трехминутного окклюзионного теста индекс отражения имеет повышенное значение и медленно уменьшается без проявления немоной динамики. При этом динамика возврата индекс отражения в исходное значение растягивалась до 60 сек.

На рис. 3.5 приведена зависимость изменения индекса отражения от времени до (1) и после (3) окклюзионного теста для не спортивной группы

обследуемых без выявленных сердечно-сосудистых патологий. Как видно из рис. 3.5, после снятия окклюзии наблюдается небольшое увеличение усредненного по 15 обследуемым значения индекса отражения с последующей тенденцией к его возвращению к исходному значению. При этом также уменьшается разброс значений, вычисленный по среднему квадратическому отклонению.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 13.0. Данные на рис. 5.3 представлены в виде зависимости среднего значения показателя в выборке от времени и разброса значений, вычисленного по среднему квадратическому отклонению в выборке. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Полученные результаты свидетельствуют, что измерение индекса отражения без проведения окклюзионной пробы не дает достоверных отличий признаков функционального изменения артериальных сосудов, в то время как проведение трехминутного окклюзионного теста позволяет получить существенные отличия в значениях индекса отражения при значении критического уровня значимости  $p < 0,05$ .

## **Выводы**

Проведенные измерения показали, что индексы отражения у юных спортсменов, измеренные сразу после окклюзионной пробы, имеют более высокие значения, чем до теста, и характеризуется немонотонной динамикой, проявляющейся в первоначальном росте, а затем снижении к значению близкому к исходному. У неспортивной группы обследуемых без выявленных сердечно-сосудистых патологий сразу после трехминутного окклюзионного теста индекс отражения имеет повышенное значение и медленно

уменьшается без проявления немонотонной динамики. При этом время возврата индекса отражения в исходное значение увеличивалось до 60сек.

Обнаруженные закономерности трудно объяснить с точки зрения отражения объема крови, проходящего по аорте и крупным магистральным артериям от бифуркаций сосудов.

Известно, что отличительной особенностью организма спортсменов является постепенное ремоделирование стенки артериальных сосудов, происходящее под воздействием повышенных физических нагрузок. Процесс ремоделирования сопровождается, в том числе, изменением функциональных свойств гладкомышечной стенки сосудов. Степень влияния функционального состояния гладкомышечной стенки на тонус сосуда постепенно увеличивается на пути движения крови от левого желудочка через аорту, крупные, мелкие артерии и артериолы.

Организм спортсменов, по сравнению с организмом нетренированных людей, во время физической нагрузки должен обеспечивать в значительной степени большую пропускную способность артериальных сосудов для обеспечения адекватного объемного кровотока через работающие скелетные мышцы, а также более быструю адаптацию сосудистой системы к увеличению нагрузки. Этим может объясняться увеличение индекса отражения у спортсменов при резком увеличении скорости кровотока после снятия окклюзии (рис. 3.5) с постепенным снижением индекса, свидетельствующем об адаптации тонуса сосудов к уровню нагрузки.

Таким образом, изменение формы пульсовой волны давления после окклюзионной пробы является результатом изменения тонуса гладких мышц артериальной сосудистой системы.

#### 4. ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ УЗИ-ДОППЛЕРОГРАММЫ КРОВОТОКА ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ

Для подтверждения влияния тонуса гладких мышц на характер формирования пульсовой волны нами проведены исследования изменения УЗИ-доплерограммы, происходящие после снятия окклюзии с плечевой артерии у подростков и юных спортсменов. При этом изменения формы УЗИ-доплерограммы после окклюзии в основном обусловлены изменением тонуса гладких мышц сосудистой системы.

УЗИ доплерограммы получались при сканировании артериального русла в области на 5 см выше локтевого сгиба на ультразвуковом приборе экспертного класса «HD 15 XE» («Philips», Нидерланды) с помощью линейного датчика (частота 5-10 МГц).

Измерения проводились на двух группах пациентов: группа «норма» 17-20 лет, не страдающая сердечно-сосудистой патологией, и группа спортсменов 15-16 лет, имеющих высокий спортивный разряд и интенсивные тренировки. Исследовались доплерограммы плечевой артерий до и после окклюзионного теста с манжетой.

При измерениях контролировались следующие параметры:  $V_{\max}$  (см/с) – скорость кровотока в максимуме систолы,  $RI_{rg}$  – индекс ретроградной волны,  $RI_{ag}$  – индекс антеградной волны. Ретроградный кровоток - это ток крови в направлении, обратном естественному, существующему в норме (или антеградному) кровотоку [22].

Величина индекса ретроградной волны равна отношению максимальной отрицательной диастолической скорости кровотока к пиковой систолической скорости кровотока:

$$RI_{rg} = \frac{V_d}{V_{ps}}, \quad (4.1)$$

где  $V_d$  – отрицательная диастолическая скорость кровотока,  $V_{ps}$  – пиковая систолическая скорость кровотока. Величина индекса антеградной волны равна отношению пиковой диастолической скорости кровотока к пиковой систолической скорости кровотока:

$$RI_{ag} = \frac{V_{ed}}{V_{ps}}, \quad (4.2)$$

где  $V_{ed}$  – максимальная диастолическая скорость кровотока,  $V_{ps}$  – пиковая систолическая скорость кровотока. На рис. 4.1 приведены обозначения величин, входящих в выражения для коэффициентов ретроградной и антеградной волн.

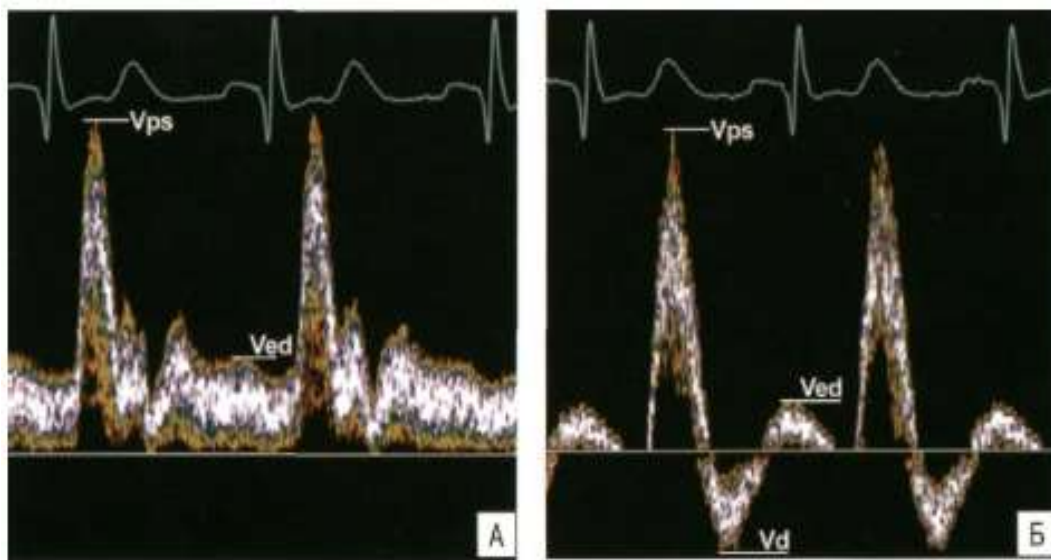


Рис.4.1. – Допплеровские изменения потоков в артериях с высоким и низким периферическим сопротивлением: А. Измерение пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скоростей потока в артериях с низким периферическим сопротивлением. Б. Измерение пиковой систолической, диастолической и максимальной конечной диастолической скоростей потока в артериях с высоким периферическим сопротивлением [22].

На рис. 4.2 приведена доплерограмма плечевой артерии после 10 минутного отдыха обследуемого из группы «норма». В исходном состоянии скорость объемного кровотока в максимуме составляла 80 см/с, индекс ретроградной волны  $RI_{rg} = 0.21$ , индекс антеградной волны  $RI_{ag} = 0.21$ .

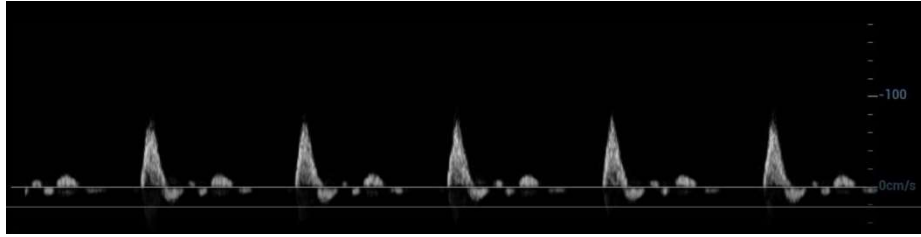


Рис. 4.2. Допплерограмма плечевой артерии после 10 минутного отдыха обследуемого из группы «норма».

На рис. 4.3 приведена доплерограмма плечевой артерии сразу после проведения окклюзионной пробы, продолжительностью 3 минуты для того же обследуемого из группы «норма». Скорость объемного кровотока резко выросла и в максимуме составила 140 см/с, обратный кровоток исчез (индекс ретроградной волны  $RI_{rg} = 0$ ), а индекс антеградной волны значительно вырос и составил  $RI_{ag} = 0.65$ .

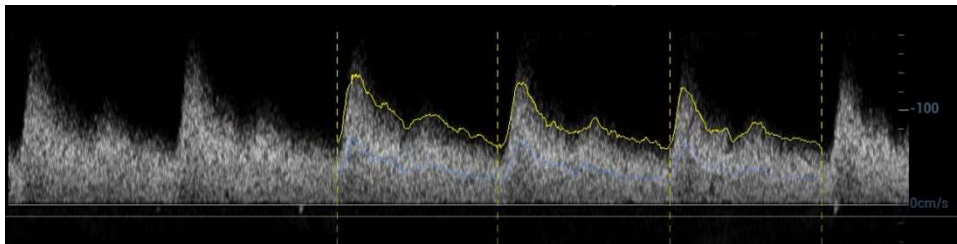


Рис. 4.3. Допплерограмма плечевой артерии сразу после проведения окклюзионной пробы, продолжительностью 3 минуты для того же обследуемого из группы «норма»

На рис. 4.4 приведена доплерограмма плечевой артерии через 20 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма». Скорость объемного кровотока снизилась и в максимуме составила 80 см/с, появился обратный кровоток, индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.17$ ), а индекс антеградной волны снизился до значения  $RI_{ag} = 0.22$ .

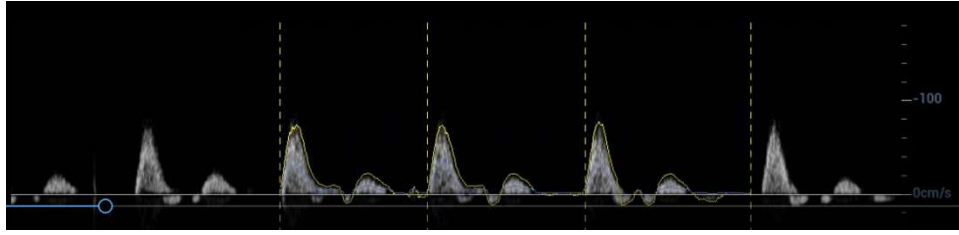


Рис. 4.4. Допплерограмма плечевой артерии через 20 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма»

На рис. 4.5 приведена доплерограмма плечевой артерии через 60 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма». Скорость объемного кровотока продолжила снижение и в максимуме составила 60 см/с, амплитуда обратного кровотока немного увеличилась, а индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.28$ ), при этом индекс антеградной волны не изменился  $RI_{ag} = 0.22$ .

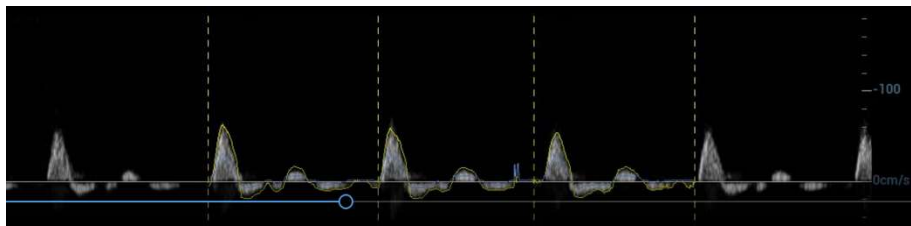


Рис. 4.5. Допплерограмма плечевой артерии через 60 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма».

На рис. 4.6 приведена доплерограмма плечевой артерии через 150 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма». Скорость объемного кровотока стабилизировалась и в максимуме составила 60 см/с, амплитуда обратного кровотока немного снизилась, индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.17$ ), а индекс антеградной волны продолжил небольшое снижение до величины  $RI_{ag} = 0.17$ .

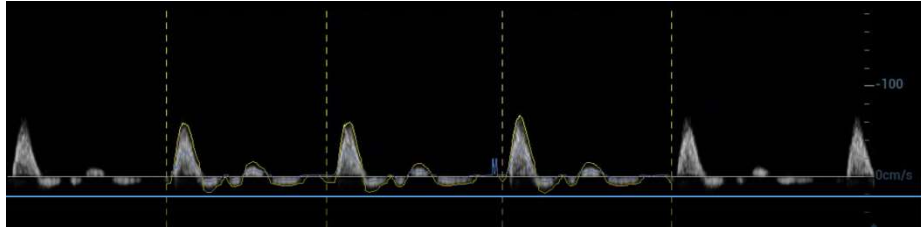


Рис. 4.6. Допплерограмма плечевой артерии через 150 секунд после проведения окклюзионной пробы, для обследуемого из группы «норма»

На рис. 4.7 приведена доплерограмма плечевой артерии после 10 минутного отдыха юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта, 16 лет, занимающегося интенсивным видом спорта греблей на байдарках и каноэ. В исходном состоянии скорость объемного кровотока в максимуме составляла 100 см/с, индекс ретроградной волны  $RI_{rg} = 0.38$ , индекс антеградной волны  $RI_{ag} = 0.30$ .

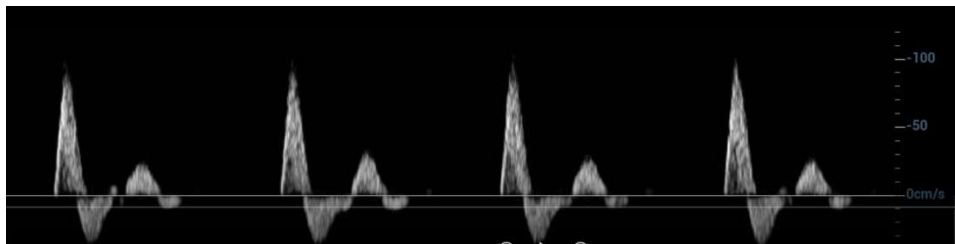


Рис. 4.7. Допплерограмма плечевой артерии после 10 минутного отдыха юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта, 16 лет, занимающегося интенсивным видом спорта греблей на байдарках и каноэ.

На рис. 4.8 приведена доплерограмма плечевой артерии сразу после проведения окклюзионной пробы, продолжительностью 3 минуты для того же юного спортсмена. Скорость объемного кровотока резко выросла и в максимуме составила 220 см/с, обратный кровоток исчез (индекс ретроградной волны  $RI_{rg}=0$ ), а индекс антеградной волны значительно вырос и составил  $RI_{ag} = 0.60$ .



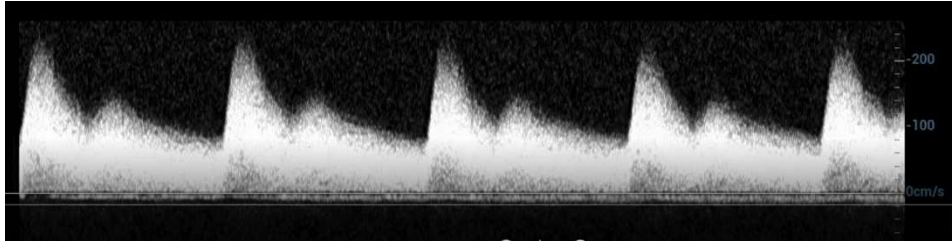


Рис. 4.8. Допплерограмма плечевой артерии сразу после проведения окклюзионной пробы, продолжительностью 3 минуты для того же юного спортсмена

На рис. 4.9 приведена доплерограмма плечевой артерии через 20 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта. Скорость объемного кровотока снизилась и в максимуме составила 160 см/с, появился обратный кровоток (исчез, индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.14$ ), а индекс антеградной волны снизился до значения  $RI_{ag} = 0.34$ .

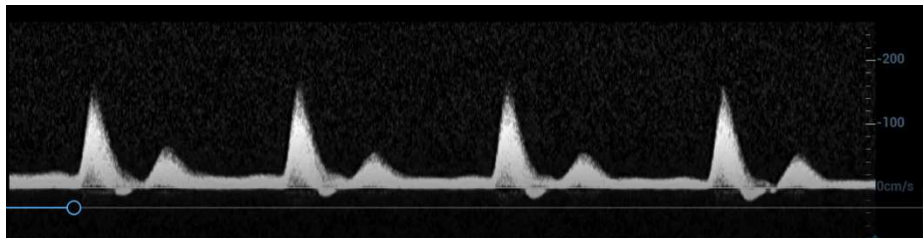


Рис. 4.9. Допплерограмма плечевой артерии через 20 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта

На рис. 4.10 приведена доплерограмма плечевой артерии через 60 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта. Скорость объемного кровотока продолжила снижение и в максимуме составила 100 см/с, амплитуда обрат-

ного кровотока значительно возросла, а индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.33$ ), при этом индекс антеградной волны продолжил снижение  $RI_{ag} = 0.27$ .

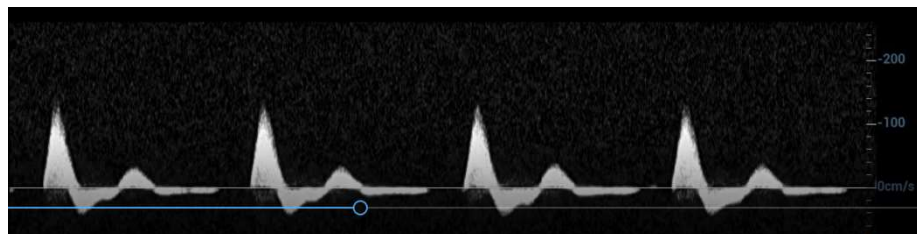


Рис. 4.10. Допплерограмма плечевой артерии через 20 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта

На рис. 4.11 приведена доплерограмма плечевой артерии через 150 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта. Скорость объемного кровотока снизилась и в максимуме составила 100 см/с, амплитуда обратного кровотока продолжила увеличение, индекс ретроградной волны составил  $RI_{rg} = 0.37$ , а индекс антеградной волны продолжил уменьшение до величины  $RI_{ag} = 0.21$ .

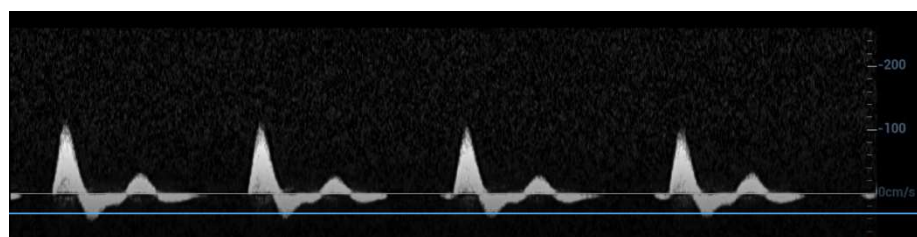


Рис. 4.11. Допплерограмма плечевой артерии через 150 секунд после проведения окклюзионной пробы, для юного спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта

Усредненные по 10 обследуемым для группы «норма» и по 10 юным спортсменам, имеющим разряд кандидата в мастера спорта параметры объемного кровотока до и после окклюзионного теста приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели параметра объемного кровотока до и после окклюзионного теста**

Параметр	Исходное состояние	Сразу после окклюзии	Через 20 сек после окклюзии	Через 60 сек после окклюзии	Через 2,5 мин после окклюзии
<b>Пациент группы «норма», 19 лет</b>					
RI <sub>rg</sub>	0.21	0	0.17	0.28	0.17
RI <sub>ag</sub>	0.21	0.65	0.22	0.22	0.17
Скорость max, см/с	80	140	80	60	60
<b>Спортсмен, 16 лет, кмс, гребля на байдарках и каноэ</b>					
RI <sub>rg</sub>	0.38	0	0.14	0.33	0.37
RI <sub>ag</sub>	0.30	0.60	0.34	0.27	0.21
Скорость max, см/с	100	220	160	120	100
<b>Усредненные по 10 обследуемым параметры объемного кровотока группы «норма»</b>					
RI <sub>rg</sub>	0.24	0	0.15	0.26	0.20
RI <sub>ag</sub>	0.25	0.62	0.25	0.23	0.21
Скорость max, см/с	90	145	90	65	65
<b>Усредненные по 10 обследуемым параметры объемного кровотока юных спортсменов</b>					
RI <sub>rg</sub>	0.33	0	0.14	0.29	0.34
RI <sub>ag</sub>	0.29	0.62	0.32	0.27	0.25
Скорость max, см/с	105	230	150	130	110

Данные представлены в виде среднего значения показателя в выборке. Усредненное значение среднеквадратичного отклонения показателя в выборке составило 3.5%.

Как следует из полученных данных, окклюзионная проба сильно изменяет характер движения крови по артериальным сосудам. Сразу после окклюзии исчезает обратный кровоток, при этом индекс антеградной волны значительно возрастает. Т.е., движение крови за период пульсовой волны происходит только в одном (прямом) направлении. Менее чем через 20 секунд после окклюзии доплерограмма свидетельствует о появлении обратного кровотока, амплитуда которого монотонно возрастает у группы спортсменов, при этом у группы «норма» амплитуда обратного кровотока достигает исходных значений раньше, чем у группы спортсменов. Немонотонность в динамике индекса ретроградной волны у группы «норма» может быть обусловлена вариабельностью тонуса гладких мышц кровеносной системы, которая у группы спортсменов, должны проявиться на большем периоде наблюдения. Индекс антеградной волны после окклюзии резко возрастает и в дальнейшем плавно снижается до исходного значения.

Следует заметить, что несмотря на различие в усредненных параметрах объемного кровотока пациентов группы «норма» и спортсменов, имеющих разряд кандидата в мастера спорта, индекс антеградной волны сразу после окклюзии оказывается одинаковым, как и общий характер доплерограммы кровотока плечевой артерии. Этот факт можно объяснить, если предположить, что изменение вида доплерограммы кровотока плечевой артерии связано с нарушением тонуса гладких мышц кровеносной системы, подвергнутой окклюзии. Во время окклюзии нарушается баланс активных компонентов, влияющих на тонус гладких мышц кровеносной системы. Поскольку после окклюзии восстановление этого баланса происходит более чем за период пульсовой волны, то доплерограммы плечевой артерии от-

ражают процесс восстановления нормального тонуса гладких мышц кровеносной системы, формирующих обратный кровоток, а не отраженную волну.

### **Выводы**

На форму пульсовой волны значительное влияние оказывает тонус гладких мышц кровеносных сосудов. Поскольку количество гладких мышц превалирует в периферической системе кровеносного русла человека, то окклюзия периферической системы значительно изменяет характер доплерограммы кровотока плечевой артерии, а, следовательно, и форму пульсовой волны, регистрируемой методами скрининговой диагностики. Снижение тонуса в периферической сосудистой системе с помощью окклюзионной манжеточной пробы, проведенное для сравнения на группе пациентов «норма» и группе юных спортсменов, не страдающих атеросклеротическими изменениями сосудистого русла, приводит к одинаковому характеру изменения доплерограммы кровотока плечевой артерии, отражающему влияние на объемный кровоток тонуса гладких мышц кровеносной системы.

## **5. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ, ОСНОВАННЫЙ ИЗМЕРЕНИЯХ ВТОРОЙ ПРОИЗВОДНОЙ ИЗМЕНЕНИЯ АМПЛИТУДЫ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ**

Для определения показателей функции сосудистого эндотелия используются методики оценки эластических свойств магистральных сосудов на фоне проведения функциональных проб [107,122-123]. Наиболее информативной функциональной пробой является метод окклюзионной пробы периферических сосудов (реактивной гиперемии). С физиологических позиций метод окклюзионной пробы после снятия давления в окклюзионной манжете вызывает резкое увеличение скорости кровотока в периферическом русле. При увеличении скорости потока крови в плечевой артерии (ПА) возрастает напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиальных клеток [124-125]. Это напряжение приводит к активации синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, который оказывает своё воздействие на тонус гладких мышц артерии, изменяя форму пульсовой волны.

В настоящее время нет однозначной методики оценки параметров формы пульсовой волны, по которым может быть определена дисфункция эндотелия и связанная с ней патология сосудистой системы [24,118,126].

В работе [24] для определения эластичности сосудов используются следующие характеристики, определяемые в результате контурного анализа пульсовой волны: индекс отражения (ИО), индекс жесткости (ИЖ), и показан характер их изменения у групп лиц разного возраста.

Для определения артериальной жесткости предложен метод объемной сфигмографии [118], который позволяет проводить контурный анализ пульсовой волны с использованием сфигмографа VaSera VS1000 (фирма Fukuda Denshi, Япония). Метод используется для определения скорости распространения пульсовой волны и ряда других показателей, которые отражают

состояние сосудистой стенки и служат косвенными показателями наличия атеросклероза, в частности, исследования проведены для пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Для проведения скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы в работе [115] был предложен метод оценки сосудистой дисфункции по второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, с помощью которого оценивался риск развития сердечно-сосудистой недостаточности при стрессовых нагрузках. Для регистрации кривизны формы пульсовой волны в [5] было предложено использовать параметр  $P_3$ , пропорциональный второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени.

### **5.1 Анализ формы пульсовой волны по второй производной от изменения амплитуды пульсовой волны во времени**

В качестве анализируемых параметров пульсовой волны были выбраны следующие показатели: крутизна систолического подъема на участке быстрой и медленной фазы, скорость изменения пульсовой волны на катакроте, вариабельность кардиоинтервалов, определяемая по временным интервалам между максимумами (систолическими значениями) пульсовых волн.

Форма пульсовой волны анализировалась по изменению её первой и второй производных во времени. Систолический подъем пульсовой волны можно разделить на две фазы, соответствующие времени быстрого и медленного увеличения в соответствии с рис. 5.1. Время быстрого увеличения давления в систолу -  $VH_{\text{быстр}}$  и время медленного увеличения давления -  $VH_{\text{медл}}$ , характеризуют величину ударного объема сердца и эластичность сосудистой стенки [127].

Нули первой производной пульсовой волны позволяют выделить время систолического подъема (анакроты) –  $VH$  (рис. 5.1). Минимум второй производной соответствует окончанию фазы быстрого и началу фазы медлен-

ного нарастания давления в систолу. Использование первой и второй производной пульсовой волны дает возможность отдельно анализировать форму пульсовой волны в фазе быстрого и в фазе медленного роста давления во время систолического подъема.

Для анализа крутизны восходящего участка пульсовой волны использованы временные параметры  $VH_{\text{быстр}}$ ,  $VH_{\text{медл}}$  и параметр  $VP_{\text{макс}}$  – время от начала систолического подъема до максимума первой производной пульсовой волны. Амплитуда первой производной в момент времени  $VP_{\text{макс}}$  характеризует угол максимального наклона пульсовой волны в фазе быстрого наполнения.

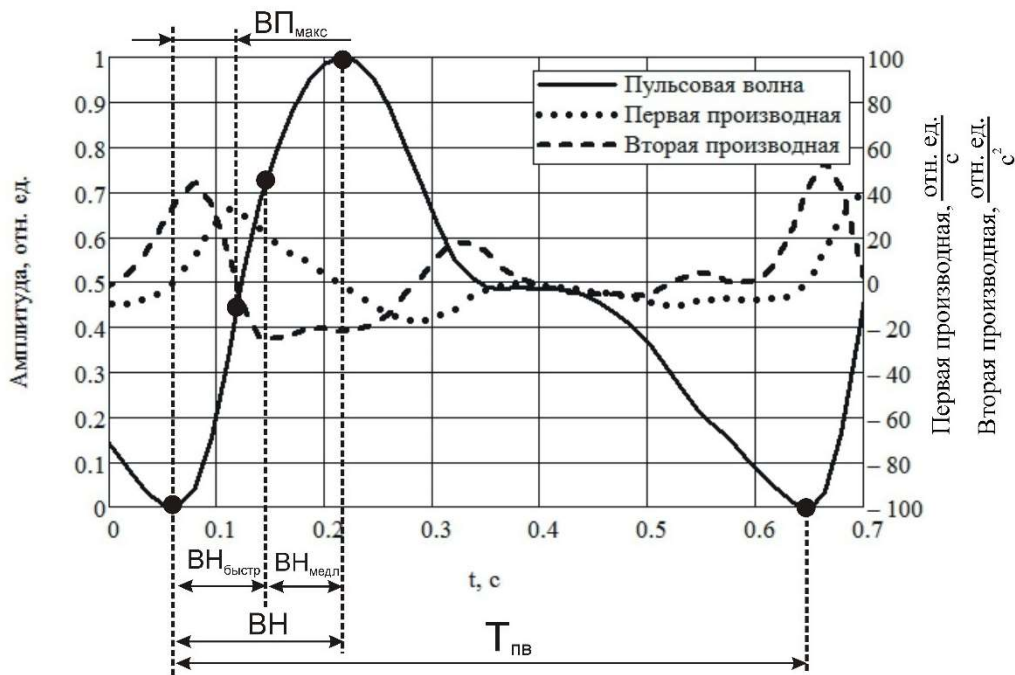


Рис. 5.1 Анализируемые параметры пульсовой волны (обследуемый №1)

Крутизна систолического подъема определялась по временным параметрам: отношению времени быстрого наполнения  $VH_{\text{быстр}}$  к периоду пульсовой волны -  $T_{\text{пв}}$  (параметр  $\Pi_1$ ), отношению времени анакроты к периоду пульсовой волны (параметр  $\Pi_2$ ):



$$\Pi_1 = \text{ВН}_{\text{быстр}} / T_{\text{пв}}, \quad (5.1)$$

$$\Pi_2 = \text{ВН} / T_{\text{пв}}. \quad (5.2)$$

Для анализа формы пульсовой волны использовался модуль второй производной от времени  $d^2A/dt^2$  (параметр  $\Pi_3$ ), вычисляемый на нисходящем участке пульсовой волны (катакроте):

$$\Pi_3 = (1/N) \sum_{i=1}^N |d^2 A_i / dt_i^2|, \quad (5.3)$$

где  $N$  - количество точек пульсовой волны, в которых вычислялась вторая производная по времени. Параметры  $\Pi_1$ ,  $\Pi_2$  и  $\Pi_3$  вычислялись как усредненные значения по всем периодам пульсовых волн.

Для анализа формы одиночного контура пульсовой волны использовался параметр  $\Pi_{3k}$ , вычисляемый на её нисходящем участке (катакроте) [5]:

$$\Pi_{3k} = \frac{1}{N} \sum_N |f''| \quad (5.4)$$

где  $f''$  – вторая производная от изменения сигнала пульсовой волны во времени,  $N$  – отсчеты сигнала пульсовой волны. Среднее значение параметра  $\Pi_{3k}$  вычислялось путем усреднения значений по всем пульсовым волнам сигнала:

$$\Pi_3 = \frac{1}{K} \sum_K \Pi_{3k} \quad (5.5)$$

где  $K$  – количество одиночных контуров пульсовых волн в сигнале.

## 5.2 Результаты измерений и анализа формы пульсовой волны

Группа обследуемых включала 71 студента Саратовского государственного университета 18-20 лет. От каждого студента было получено добровольное и анонимное согласие на включение в проводимое исследование, а также обследуемые были ознакомлены с процедурой проведения исследования и проинформированы о его безопасности или возможных негативных последствиях.

Процедура диагностики эндотелиальной дисфункции включала измерение параметров давления, 10-минутный отдых обследуемого, фиксацию окклюзионной манжеты на плечевой артерии, нагнетание воздуха в манжете до величины диастолического давления, регистрацию формы пульсовой в течение 10 секунд до окклюзионного теста.

На следующем этапе испытуемому в манжете нагнеталось давление на 30-40 мм рт. ст. выше систолического давления и поддерживалась окклюзия продолжительностью в две минуты. Затем давление в манжете сбрасывалось до диастолического, и с помощью программного-аппаратного комплекса на базе станции «NI ELVIS» и датчика давления «MPX5050GP» производилась регистрация формы пульсовой волны в течение 15 секунд.

Результаты измерений и анализа формы пульсовой волны для 19-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией, при диастолическом давлении в манжете 65 мм рт. ст. приведены на рис. 5.2: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста. Расчет показателя  $P_3$  для пульсовых волн до окклюзионного теста составил  $P_3 = 30,8$ , а после  $P_3 = 35,9$ .

Как следует из результатов анализа, у 19 летнего обследуемого после двухминутного окклюзионного теста в течение 10 секундного наблюдения форма пульсовой волны изменялась, при этом показатель  $P_3$  изменялся в сторону увеличения от значения 30,8 до величины 35,9. Т.е., наблюдалась положительная реакция тонуса сосудистой системы на окклюзионную пробу.

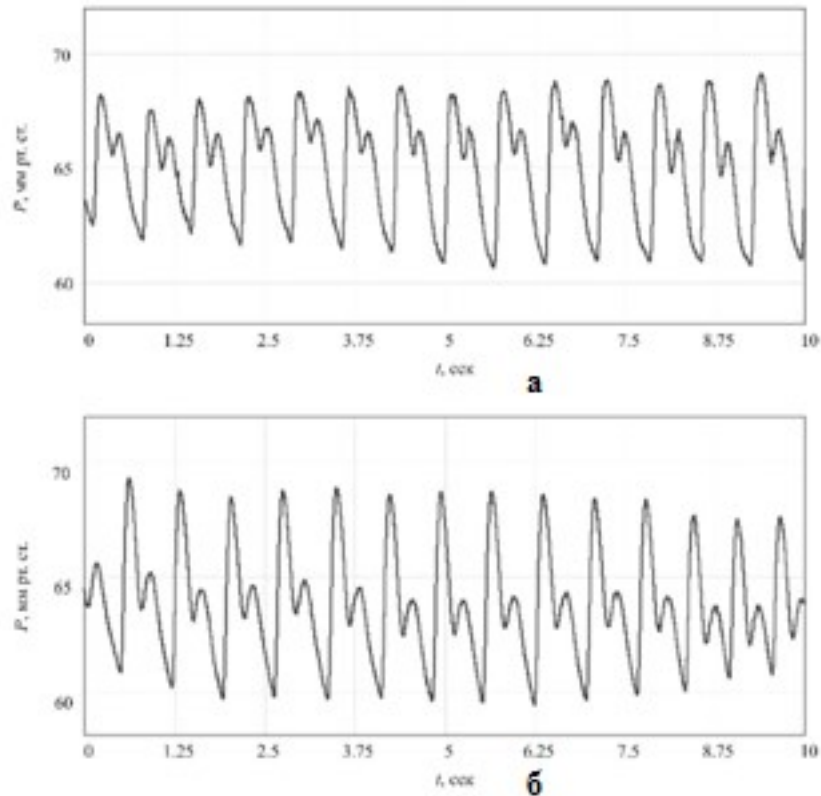


Рис. 5.2 Пульсовая волна испытуемого в покое для 19-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией: а – до окклюзионного теста ( $P_3 - 30,8$ ), б – после окклюзионного теста ( $P_3 - 35,9$ )

Результаты измерений и анализа формы пульсовой волны для 20-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией, при диастолическом давлении в манжете 65 мм рт. ст. приведены на рис. 5.3: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста. Расчет  $P_3$  для пульсовых волн до окклюзионного теста составил  $P_3 - 21,1$ , а после  $P_3 - 20,4$ .

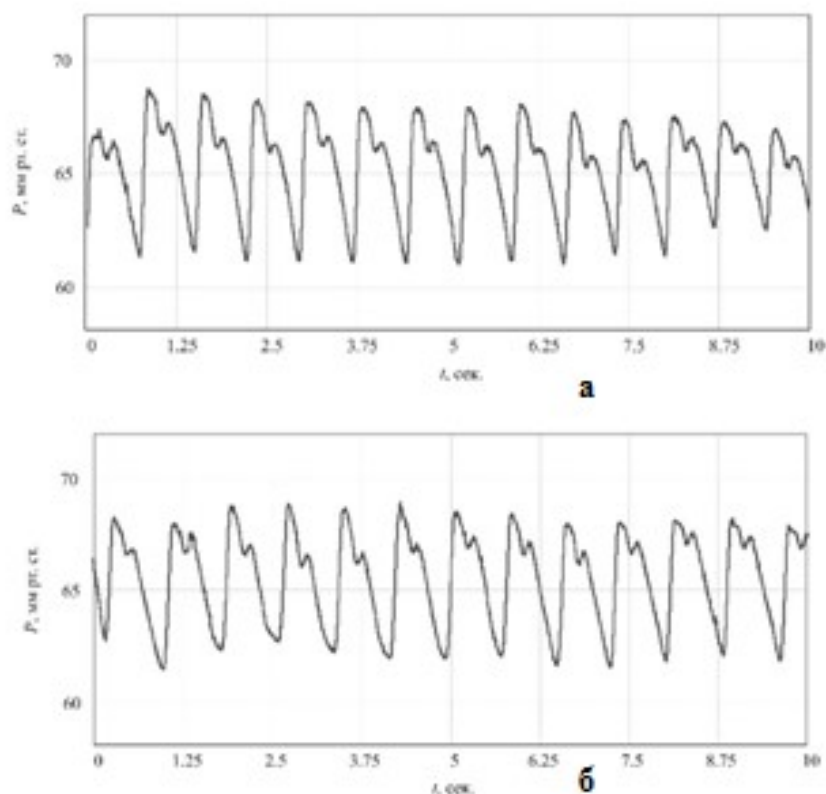


Рис. 5.3 Пульсовая волна испытуемого в покое для 20-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией: а – до окклюзионного теста ( $P_3 - 26,1$ ), б – после окклюзионного теста ( $P_3 - 20,4$ )

Как следует из результатов анализа, у 20 летнего обследуемого после двухминутного окклюзионного теста в течение 10 секундного наблюдения форма пульсовой волны изменялась незначительно, при этом показатель  $P_3$  изменялся в сторону уменьшения от значения 26,1 до величины 20,4. Т.е., наблюдалась отрицательная реакция тонуса сосудистой системы на окклюзию.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 13,0. Данные представлены в виде среднего значения показателя в выборке и среднеквадратичного отклонения показателя в вы-

борке ( $m \pm \sigma$ ). Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты измерений параметра  $P_3$  для группы с дисфункцией эндотелия по сравнению с группой контроля, приведены в таблице 2.

*Таблица 2*

**Показатели параметра  $P_3$  для группы с дисфункцией эндотелия по сравнению с группой контроля**

Параметр	$P_3 \pm \sigma$ до окклюзии	$P_3 \pm \sigma$ после окклюзии
Группа с дисфункцией эндотелия	27,1±4,0	22,0±3,7
Группа контроля	27,6±4,3	35,3±5,5
Достоверность отличий между группами $p < 0,05$	Нет	Да

Таким образом, измерения показателя  $P_3$  без окклюзии не дает достоверных отличий признаков эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов, в то время как проведение двухминутного окклюзионного теста позволяет получить существенные отличия в форме пульсовой волны и показателя  $P_3$  при значении критического уровня значимости  $p < 0,05$ .

### 5.3 Результаты дуплексного ультразвукового сканирования

Для выявления дисфункции эндотелия независимой методикой было использовано дуплексное ультразвуковое сканирование артериального русла. Для этого использовалась методика Celermajer D.S. и соавт. с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) (эндотелий-опосредованная реакция) [2]. ПА визуализировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба на ультразвуковом приборе экспертного класса «HD 15 XE» («Philips», Нидерланды) с помощью линейного датчика (частота 5-10 МГц). В исходном состоянии измеряли внутренний диаметр ПА и максимальную линейную скорость кровотока ( $V_{max}$ ) в ней, после чего проводили ее двухминутную окклюзию путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации сосуда, и созданием давления, превышающего исходное систолическое на 30-40 мм рт. ст. Сразу после окончания окклюзии в течение первых 10-15 с измеряли  $V_{max}$  в плечевой артерии и ее диаметр. Диаметр плечевой артерии измеряли по внутренней границе артерии (интимальный слой) на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров (окружающих сосуд тканей). Затем рассчитывали потокозависимую дилатацию плечевой артерии, равную отношению изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру ПА в исходном состоянии, выраженному в процентах. Аналогичным образом вычисляли степень увеличения  $V_{max}$ . Принято считать нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция считаются патологическими [72].

Результаты измерений прироста диаметра артерий до и после окклюзионной пробы, изменение скорости  $V_{max}$  плечевой артерии представлены в таблице 3.

**Показатели эндотелий зависимой вазодилатации у обследованных пациентов**

Группа обследуемых	Прирост Vmax по ПА, %	Прирост диаметра по ПА, %
С дисфункцией эндотелия	-16	+3
Норма	49	-7

Таким образом, были определены 2 группы студентов: 6 студентов с обнаруженной по форме пульсовой волны дисфункцией эндотелия (группа с дисфункцией эндотелия) и 65 студентов с нормальной реакцией мышечного тонуса артерий (группа контроля).

Соответствие уменьшения скорости кровотока, полученное ультразвуковым методом (см. табл. 3), и реакции на окклюзию артерии, приводящей к уменьшению параметра  $P_3$  (см. табл. 2), проведенные осциллометрическим методом, свидетельствуют о том, что разработана эффективная методика скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по форме пульсовой волны.

### Выводы

Существующие в настоящее время методы диагностики функционального состояния артериальных сосудов основаны на анализе амплитудных значений пульсовой волны или объемного кровотока. Предложенный в работе метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов и аппаратура для его реализации основаны на диагностике эндотелиальной дисфункции по форме пульсовой волны. Достоинством метода является использование для диагностики информации не об амплитуде пульсовой волны до и после окклюзионного теста, а о кривизне формы пульсовой

волны, в свою очередь, обусловленной функционированием мышечного тонуса артериальных сосудов, на которую влияет эндотелиальная дисфункция.

Сравнительный анализ предложенного сфигмографического метода скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны, с методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла проводился на группе студентов 18-20 лет Саратовского государственного университета. У 92% обследуемых наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к увеличению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, а у 8% обследуемых наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее уменьшению. Показано соответствие уменьшения скорости кровотока, полученное методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла, и реакции на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, проведенные осциллометрическим методом. В то же время, предложенный метод выгодно отличается от ультразвукового возможностью оперативного обследования больших групп пациентов с помощью простого недорогостоящего оборудования, не требующего для его обслуживания высококвалифицированного персонала.

Проведенные исследования свидетельствуют, о том, что разработан метод скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по изменению формы пульсовой волны до и после окклюзии периферических сосудов. С учетом возможности реализации предложенной методики для проведения скрининговой диагностики, перспективным является ее применение для оценки риска развития коллапсоидной реакции организма на стрессовые состояния и физические нагрузки.



## **6. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ**

Современные представления о состоянии сердечно-сосудистой системы спортсменов основаны на том факте, что сердце и сосудистая система у элитных спортсменов отличается от нормы [29,128]. У таких спортсменов увеличение объемного кровотока происходит как за счет увеличения объемного выброса сердца, так и за счет увеличения емкости артериальных сосудов [129]. Менее изученным является вопрос изменения функциональной способности сосудов спортсменов. Как показано в работах [130,131] происходит увеличение как вазодилататорной емкости сосудов, так и увеличение вазоконстрикции. При этом изменение тонуса артериальных сосудов у спортсменов может быть как в сторону увеличения, так и снижения [132].

Известны работы, в которых отмечается важная роль эндотелия сосудов в развитии различных патологических изменений функциональной способности сосудов спортсменов [132-133]. Для диагностики функционального состояния эндотелия у спортсменов могут быть использованы различные методы, основанные на определении генетической предрасположенности спортсменов к выполнению различных физических нагрузок [128], на измерении концентрации иммуноглобулинов основных классов [133-134], методах дуплексного сканирования артерий [135], на измерениях индекса реактивной гиперемии (RHI) и индекса аугментации (AI) [5].

Одним из перспективных методов скрининг-диагностики состояния эндотелия у спортсменов является анализ формы пульсовой волны, регистрируемой сфигмографическим методом [5].

Нами проведено обоснование метода анализа состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны у спортсменов, регистриру-

емой осциллометрическим методом, и проведение скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы на примере группы спортсменов, занимающихся греблей и имеющих высокие спортивные разряды.

### 6.1 Алгоритм обработки данных

Для обследования были выбраны две группы 16-летних пациентов: группа из 10 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольная группа, включающая 10 обследуемых, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. Перед началом диагностической процедуры каждому испытуемому измеряли артериальное давление на автоматическом тонометре и антропометрические показатели (рост, массу тела). Обследование проводилось во время отдыха спортсменов перед началом тренировки. Измерения параметров пульсовой волны проводилось с помощью программного-аппаратного комплекса на базе станции NI ELVIS (National Instruments, USA).

Для анализа формы пульсовой волны использовался амплитудный параметр  $\Pi_3$ , вычисляемый по модулю второй производной от времени  $d^2A/dt^2$  [5]:

$$\Pi_3 = \frac{1}{N} \sum_N \left| \frac{d^2 A}{dt^2} \right|, \quad (6.1)$$

где  $A$  – амплитуда нормированной пульсовой волны (отн.ед.),  $N$  – количество точек пульсовой волны, в которых вычислялась вторая производная по времени. Параметр  $\Pi_3$  (отн.ед./с<sup>2</sup>) вычислялся путем усреднения значений по всем кардиоинтервалам пульсовых волн.

Алгоритм работы аппаратно-программного комплекса поясняется общей блок-схемой, представленной на рис. 6.1.

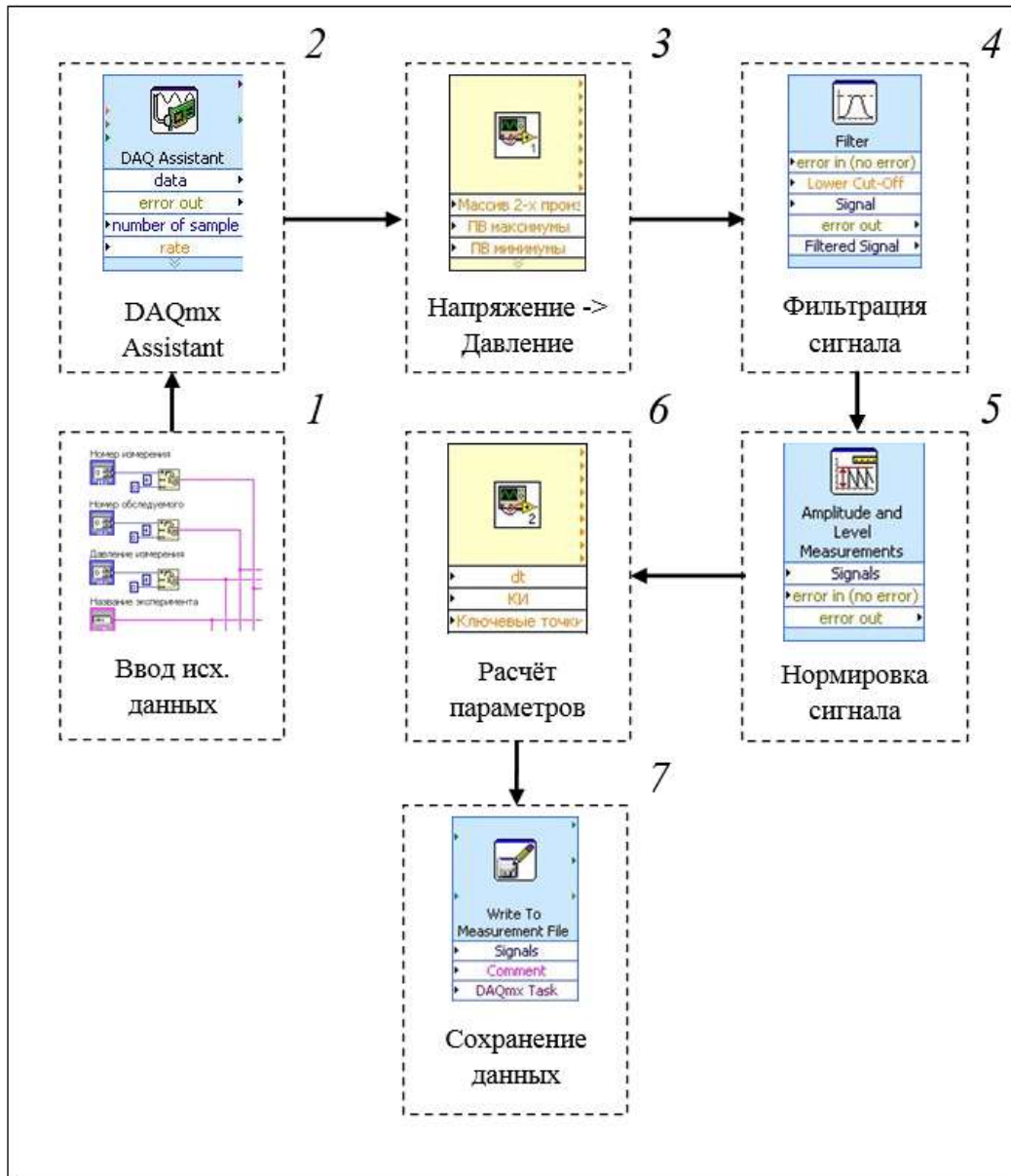


Рис. 6.1. Блок-схема программы для регистрации и анализа формы пульсовой волны

Для регистрации сигнала использовался блок DAQ Assistant (2) (рис. 6.1). Данный блок определяет параметры работы АЦП. В нашем случае для записи сигнала была задана частота дискретизации 1 кГц. Частота могла быть программно изменена в блоке ввода исходных данных (1). После регистрации входного сигнала с заданными параметрами требовалось преобразовать значение напряжения (мВ), полученного от пневмодатчика

MPX5050GP, в значение давления (мм рт. ст.). Для этой цели использовалась подпрограмма (3). Преобразованный сигнал далее фильтровали от шумов (4), а потом проводилась нормировка по минимальному и максимальному значению на каждом кардиоинтервале пульсовой волны в диапазоне от 0 до 1 (5). Расчёт параметров пульсовой волны проводился в подпрограмме (6) и сохранялся в отдельный файл для каждого испытуемого в блоке (7).

## 6.2 Результаты измерений по форме

Результаты измерений формы пульсовой волны для 16-летнего спортсмена, имеющего звание кандидата в мастера спорта по гребле на байдарках и каноэ, приведены на рис. 6.2: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста. Расчет показателя формы пульсовой волны  $P_3$  для пульсовой волны до окклюзионного теста составил  $P_3 = 15.2$ , а после -  $P_3 = 12.4$ .

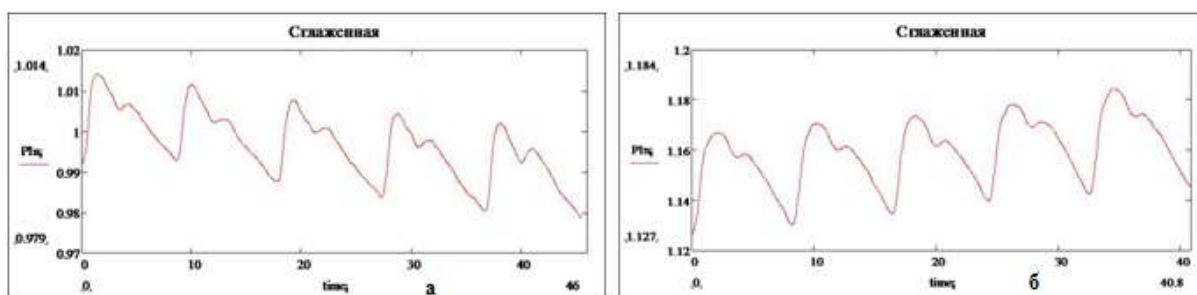


Рис. 6.2. Пульсовая волна 16-летнего спортсмена, имеющего разряд кандидата в мастера спорта по гребле на каноэ: а – до окклюзионного теста ( $P_3 = 15.2$ ), б – после окклюзионного теста ( $P_3 = 12.4$ )

Как следует из результатов анализа, у этого спортсмена после трехминутного окклюзионного теста в течение 10 секундного наблюдения показатель  $P_3$  изменялся в сторону уменьшения от значения 15.2 до величины 12.4. Т.е., наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению кривизны зависимости амплитуды пульсовой волны от времени.

Результаты измерений и анализа формы пульсовой волны на одном цикле сердечного ритма для 16-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией, входящего в контрольную группу, при диастолическом давлении в манжете 65 мм рт. ст. приведены на рис. 6.3: а – до окклюзионного теста, б – после окклюзионного теста. Расчет показателя формы пульсовой волны  $P_3$  для пульсовой волны до окклюзионного теста составил  $P_3 - 16,9$ , а после -  $P_3 - 19,4$ .

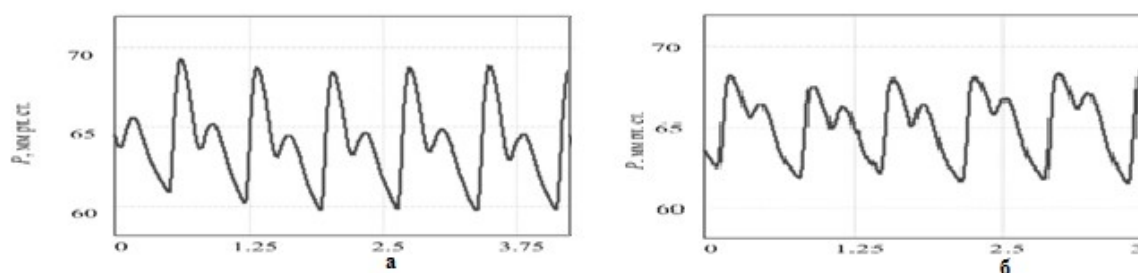


Рис. 6.3. Пульсовая волна 16-летнего обследуемого, не страдающего сердечно-сосудистой патологией: а – до окклюзионного теста ( $P_3 - 16,9$ ), б – после окклюзионного теста ( $P_3 - 19,4$ )

Как следует из результатов анализа, у обследуемого из группы «норма» после трехминутного окклюзионного теста показатель  $P_3$  изменился в сторону увеличения от значения 16.9 до величины 19.4. Т.е., наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к увеличению кривизны зависимости амплитуды пульсовой волны от времени (положительная реакция тонуса сосудистой системы на окклюзионную пробу).

Результаты измерений параметра  $P_3$ , пропорционального изменению кривизны зависимости амплитуды пульсовой волны от времени, для двух групп обследуемых, приведены в таблице 4.

**Показатели параметра  $P_3$  у двух групп обследуемых до и после  
оклюзионного теста**

Группа обследуемых	Показатель $P_3$ до окклюзии	Среднеквадратическое отклонение $\sigma$	Показатель $P_3$ после окклюзии	Среднеквадратическое отклонение $\sigma$
Спортсмены	14,1	2,2	11,3	1,7
Контроль	15,6	2,4	18,7	1,9

После проведения окклюзионного теста у группы спортсменов среднее значение показателя  $P_3$  уменьшалось на величину 2,8, в то время как у контрольной группы среднее значение показателя  $P_3$  увеличилось на величину 2.1, что свидетельствует об измененном функциональном состоянии тонуса сосудистой системы спортсменов, имеющих высокие разряды.

### 6.3 Результаты дуплексного ультразвукового сканирования

Результаты тестирования спортсменов на эндотелиальную дисфункцию подтверждались с помощью дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла с целью изучения динамики скорости кровотока. Для этого использовалась методика Celermajer D.S. и соавт. с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (эндотелий опосредованная реакция) [2]. Плечевая артерия визуализировалась на ультразвуковом приборе экспертного класса Philips HD 15 XE (Нидерланды) с помощью линейного датчика. Измеряли внутренний диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока ( $V_{max}$ ) в ней, после чего проводили ее трехминутную окклюзию плеча манжетой сфигмоманометра за счет создания давления, превышающего исходное систолическое на 30-40 мм рт. ст. Сразу после окончания окклюзии в течение первых 30 с измеряли  $V_{max}$

в плечевой артерии и ее диаметр. Затем рассчитывали изменение объемного кровотока после реактивной гиперемии относительно исходного значения, выраженное в процентах. Принято считать нормальной реакцией ПА в пробе с реактивной гиперемией увеличение объемного кровотока более чем на 10% от исходного значения [136-137 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

На рис. 6.4 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена до окклюзии на приборе Philips HD 15 XE с помощью линейного датчика частотой 3,8 МГц.

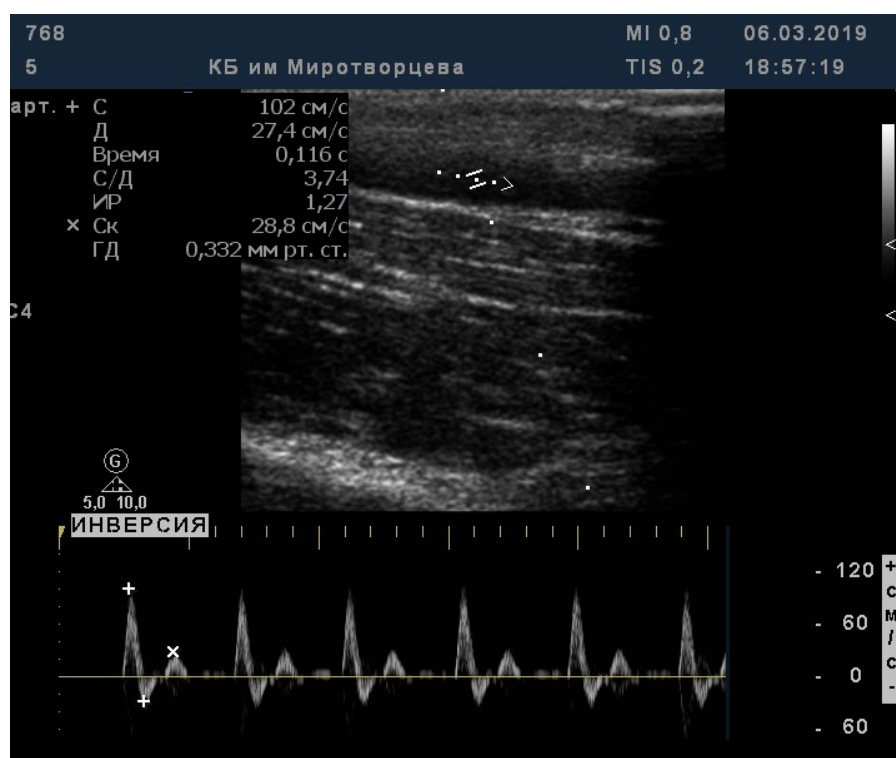


Рис. 6.4. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена до окклюзии

Как видно из рис. 6.4, максимальная скорость кровотока в плечевой артерии составляет 102 см/с, а диаметр артерии 2,8 мм.

Далее проводили трехминутную окклюзию путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации сосуда,

и созданием давления, превышающего исходное систолическое на 30-40 мм рт. ст.

На рис. 6.5 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена после окклюзии. Как видно из рис. 6.5, сразу после окклюзии максимальная скорость кровотока в плечевой артерии увеличилась до 200 см/с, а диаметр артерии уменьшился в два раза.

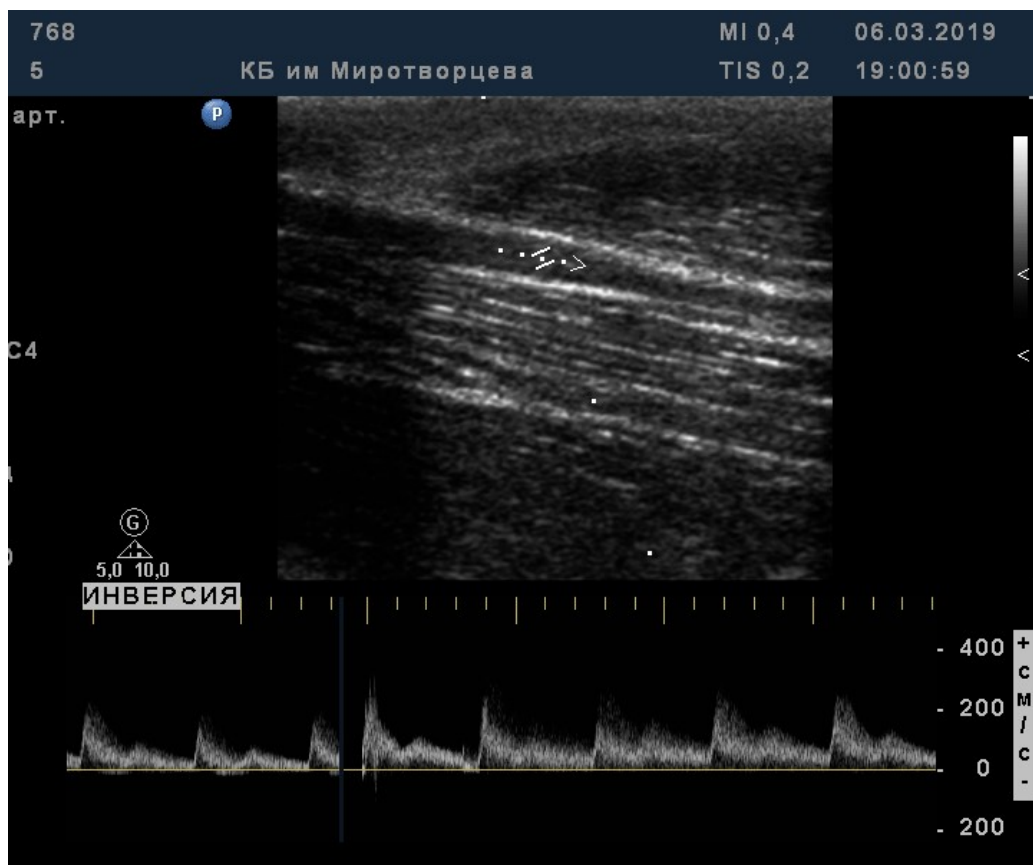


Рис. 6.5. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена после окклюзии

На рис. 6.6 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена через 30 сек после окклюзии. Как видно из рис. 6.6, максимальная скорость кровотока в плечевой артерии уменьшилась до 120 см/с, а диаметр артерии незначительно увеличился.



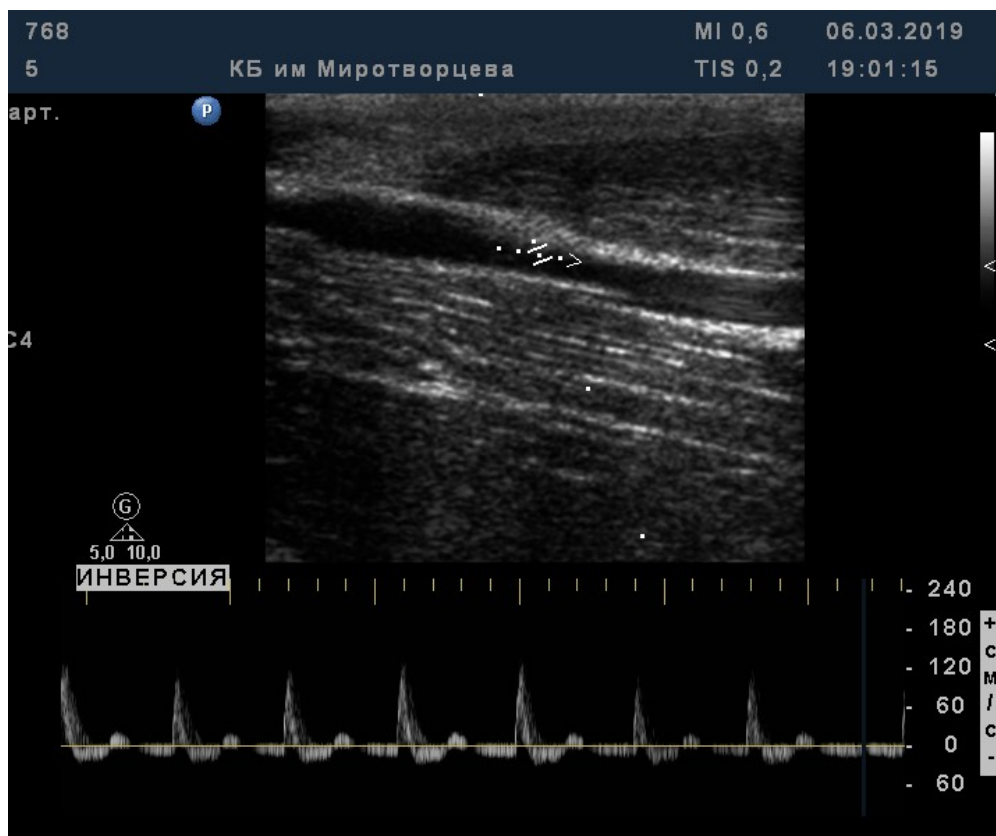


Рис. 6.6. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена через 30 сек после окклюзии

На рис. 6.7 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена через 50 сек после окклюзии. Как видно из рис. 6.7, максимальная скорость кровотока в плечевой артерии стабилизировалась на величине 120 см/с, а диаметр артерии восстановился к исходному значению.

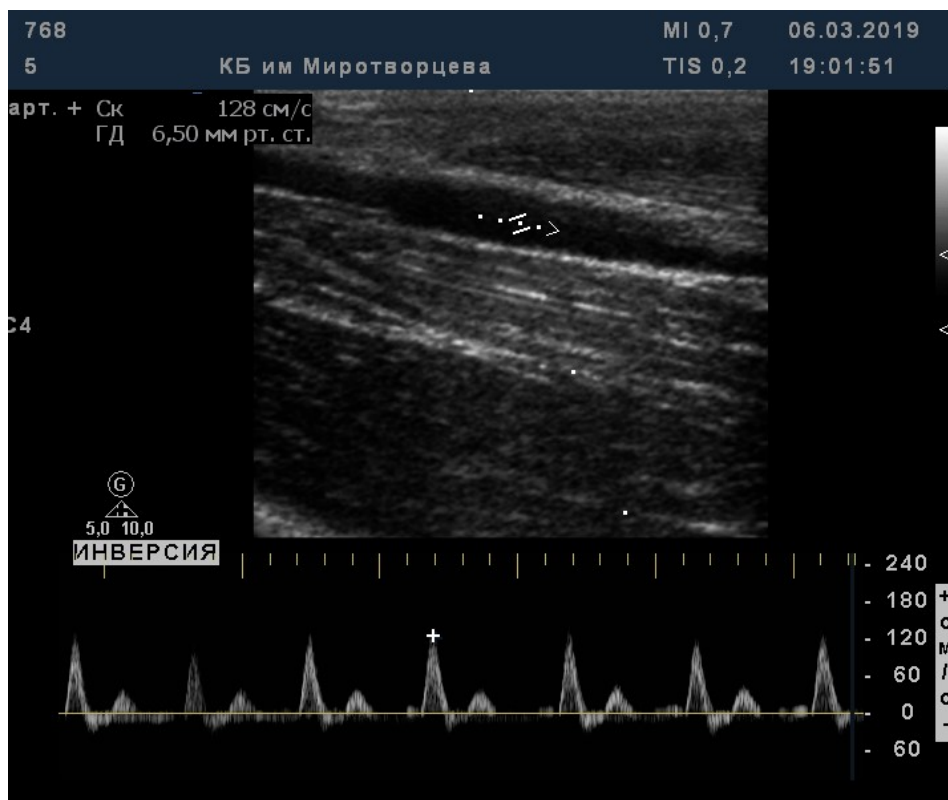


Рис. 6.7. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена через 50 сек после окклюзии

Результаты измерений пикового значения объемного кровотока артерий у двух групп обследуемых до и после реактивной гиперемии приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у двух групп обследованных**

Группа обследуемых	Прирост объемного кровотока, %	Среднеквадратическое отклонение $\sigma$ , %
Спортсмены	-22%	3,5
Контроль	34%	4,2

После проведения окклюзионного теста у группы спортсменов среднее значение прироста объемного кровотока уменьшалось на 22%, в то время как у контрольной группы среднее значение прироста объемного кровотока увеличилось на 34%, что также свидетельствует об измененном функциональном состоянии тонуса сосудистой системы спортсменов, имеющих высокие разряды.

Соответствие уменьшения прироста объемного кровотока, полученного ультразвуковым методом, и реакции на окклюзию артерии, приводящей к уменьшению характера кривизны зависимости амплитуды пульсовой волны от времени, определенной осциллометрическим методом, свидетельствует о том, что разработан метод скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по форме пульсовой волны.

## **Выводы**

Предложен метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов и аппаратура для его реализации, основанные на измерении второй производной пульсовой волны давления до и после окклюзионной пробы.

Сравнительный анализ предложенного метода с методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла проводился на группе из 10 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольной группе, включающей 10 обследуемых, не страдающих сердечно-сосудистой патологией.

У группы спортсменов наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, а у контрольной группы наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее увеличению. Показано соответствие уменьшения пикового значения объемного кровотока, полученное методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла, и реакции

на окклюзию артерии, приводящее к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, измеренное осциллометрическим методом. В то же время, предложенный метод выгодно отличается от ультразвукового возможностью оперативного обследования больших групп пациентов с помощью простого недорогостоящего оборудования, не требующего для его обслуживания высококвалифицированного персонала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты диссертационной работы могут быть сформулированы следующим образом:

1. Предложена двухэлементная модель виндкесселя с учетом суммарного объёмного кровотока, являющегося результатом сложения возникающих в артериях прямого и обратного кровотока. Получена линейная зависимость второй производной пульсовой волны на диастолическом участке от величины обратного кровотока. Показано, что вторая производная пульсовой волны давления может быть использована для оценки величины обратного кровотока, который в свою очередь зависит от состояния периферической сосудистой системы.
2. Измерения индексов отражения пульсовой волны давления у юных спортсменов, измеренные сразу после окклюзионной пробы, показали немотонную динамику изменения тонуса гладких мышц артериальных сосудов, проявляющуюся в первоначальном росте, а затем снижении к значению близкому к исходному. Дано обоснование увеличения индекса отражения у спортсменов при резком увеличении скорости кровотока после снятия окклюзии, основанное на адаптации гладкомышечной системы сосудистой системы спортсменов к повышенному уровню физической нагрузки.
3. Обосновано значительное влияние тонуса гладкомышечной стенки артерий на результаты измерений параметров объёмного кровотока и формы пульсовой волны сосудистой системы подростков и юных спортсменов. Показано, что изменения в характере функционирования периферических сосудов после окклюзии обусловлены в основном изменением тонуса гладких мышц, окружающих артериолы, поскольку их доля в этих сосудах максимальна. Снижение тонуса в периферической сосудистой системе с помощью окклюзионной манжеточной пробы, проведенное для сравнения на группе пациентов «норма» и группе юных спортсменов, не

страдающих атеросклеротическими изменениями сосудистого русла, приводит к одинаковому характеру изменения доплерограммы кровотока плечевой артерии, отражающему влияние на объемный кровоток тонуса гладких мышц кровеносной системы.

4. Разработан метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов, основанный на измерениях второй производной изменения амплитуды пульсовой волны. Представлены результаты скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы подростков по форме пульсовой волны, регистрируемой осциллометрическим методом. Результаты тестирования подростков на эндотелиальную дисфункцию подтверждены с помощью методики дуплексного сканирования артерий верхней конечности.

5. Проведен сравнительный анализ метода диагностики по второй производной изменения амплитуды пульсовой волны с методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла на группе спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольной группе, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. Обосновано соответствие уменьшения пикового значения объемного кровотока, полученное методом дуплексного ультразвукового сканирования артериального русла, и реакции на окклюзию артерии, приводящей к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, измеренной осциллометрическим методом. В то же время, предложенный метод выгодно отличается от ультразвукового возможностью оперативного обследования больших групп пациентов с помощью простого недорогостоящего оборудования, не требующего для его обслуживания высококвалифицированного персонала.

### Список цитируемой литературы

1. Федотов А.А., Акулова А.С. Исследование сфигмографического измерительного преобразователя пульсовой волны // Вестник Самарского государственного аэрокосмического университета. 2015. Т.14, № 4. С.192-199.
2. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // The lancet. 1992. Vol. 340, №8828. P. 1111-1115.
3. Федорович А. А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, №2. С. 15-25.
4. Дунаев А. В. Егорова А., Жеребцов Е., Макаров Д. С. Исследование возможностей тепловидения и методов неинвазивной медицинской спектрофотометрии в функциональной диагностике // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. 2010. Т. 284, № 6-2. С. 96-100.
5. Усанов Д.А., Протопопов А.А., Бугаева И.О., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П., Вагарин А.Ю., Сагайдачный А. А., Кащавцев Е.О. Устройство оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке // Медицинская техника. 2012. Т. 272, №2. С. 34-38.
6. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т.15, №2. С.4-19.
7. O'Rourke M.F., Gallagher D.E. Pulse wave analysis // J. Hypertens. 1996. Vol. 14 (5). P. 147-157.

8. Hayward C.S., Kraidly M., Webb C.M., et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. P. 521-528.
9. Heffernan K. S. How healthy were the arteries of Phidippides? // *Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 35, Iss. 2. P. 65-68.
10. Green DJ, Rowley N, Spence A, et al. Why isn't flow-mediated dilation enhanced in athletes? // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2013. Vol. 45:P. 75-82.
11. 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. Т. 12, № 6. С. 733-742. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742>.
12. 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. Т. 24, № 4. С. 50-51.
13. 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. Vol. 91, № 5. P. 1314-1319. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1314>.
14. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A. L., et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women // *American journal of physiology.* 2011. Vol. 301, Iss. 3. P. H1118-H1126. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00400.2011>.
15. Rubins U., Grabovskis A., Grube J., Kukulis I. Photoplethysmography Analysis of Artery Properties in Patients with Cardiovascular Diseases. // 14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical



- Physics. IFMBE Proceedings. Springer, Berlin, Heidelberg. 2008. Vol 20. P. 319-322. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3\\_85](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3_85).
16. Мельник С. Н., Мельник В. А., Сейфидинова С. Г., Заика Э.М. Физиология кровообращения: учеб.-метод. Пособие для студентов 2 курса всех факультетов медицинских вузов. Гомель: ГомГМУ. 2017. 88 с.
  17. Покровский В.М. Физиология человека: учебник: в 2- т. / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. Т. 1. М.: Медицина. 1998. 447 с.
  18. Гайтон А. К. Медицинская физиология: / пер. с англ. А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл. под ред. В. И. Кобрина. М.: Логосфера. 2008. 1296 с. (111-183).
  19. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. СПб: Питер. 2000. 256 с.
  20. Кубарко А. И. Нормальная физиология: учебник: в 2 ч. / А. И. Кубарко, А.А. Семенович, В. А. Переверзев. под ред. А. И. Кубарко. Ч. 2. Минск: Выш. шк. 2014. 604 с.
  21. Цвибель В. Д., Пеллерито Д. С. Ультразвуковое исследование сосудов: перевод с англ. под ред. В. В. Митькова, Ю. М. Никитина, Л. В. Осипова. М.: Издательский дом «Видар М». 2008. 646 с.
  22. Лелюк В. Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. М.: Реальное время. 2004. 303 с.
  23. Иванов С.В., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Жесткость сосудистой стенки отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией // Бюллетень СО РАМН. 2008. Т. 131, №3. С. 9-12.
  24. Калакутский Л. И., Федотов А. А. Диагностика дисфункции сосудистого эндотелия методом контурного анализа пульсовой волны // Известия ЮФУ. Технические науки. 2009. Т. 98, № 9. С. 93-98.
  25. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний в использовании аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // Поликлиника. Кардиология. 2012. №2. С. 70-74.

- 26.Бондаренко М. Е., Кизилова Н.Н. Отражение пульсовых волн в асимметричных ветвящихся артериальных руслах// Российский журнал биомеханики. 2002.Т. 6, № 4. С. 52-62.
- 27.Айламазян Э.К., Алимходжаева М.А., Костючек И.Н. и др. Выявление эндотелиальной NO-синтазы в плаценте и оксида азота в сыворотке крови беременных в комплексной оценка эффективности лечения гестоза // Архив патологии. 2010. Т. 72, №1. С. 26-29.
- 28.Walther G., Nottin S., Karpoff L., Pérez-Martin A., Dauzat M., Obert P. Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature // Acta physiologica. 2008. Vol. 193, Iss. 2. P. 139-150. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01834.x>.
- 29.Green D.J., Spence A., Rowley N., Thijssen D. H., Naylor L.H. Vascular adaptation in athletes: is there an ‘athlete’s artery’? // Exp. Physiol. 2012.Vol. 97, Iss. 3. P. 295-304. DOI: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058826>.
- 30.Padilla J., Simmons G. H., Bender S. B., Arce-Esquivel A. A., Whyte J. J., Laughlin M. H. Vascular effects of exercise: endothelial adaptations beyond active muscle beds // Physiology (Bethesda). 2011. Vol. 26, № 3. P. 132-145. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00052.2010>.
- 31.Elgendi M. On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals // Current Cardiology Reviews. 2012. Vol. 8, №1. P. 14-25. DOI: <https://doi.org/10.2174/157340312801215782>.
- 32.Asada H. H., Shaltis P., Reisner A., Sokwoo R., Hutchinson R. C. Mobile monitoring with wearable photoplethysmographic biosensors // IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.2003. Vol. 22, Iss. 3. P. 28-40. DOI: <https://doi.org/10.1109/MEMB.2003.1213624>.
- 33.Chua C. P., Heneghan C. Continuous Blood Pressure Monitoring using ECG and Finger Photoplethysmogram // The 28th Annual International

- Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2006. Vol. 2006. P. 5117-5120. DOI: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.259612>.
34. Murray W., Foster P. The peripheral pulse wave: information overlooked // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1996. Vol. 12, Iss. 5. P. 365-377. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02077634>.
35. Dorlas J., Nijboer J. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation // *British Journal of Anaesthesia*. 1985. Vol. 57. P. 524-530.
36. Chua E., Redmond S., McDarby G., Heneghan C. Towards using photoplethysmogram amplitude to measure blood pressure during sleep. *Annals of Biomedical Engineering*. 2010 Vol. 38, Iss. 3. P. 945-954. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/57.5.524>.
37. Awad A., Haddadin A., Tantawy H., Badr T., Stout R., Silverman D., et al. The relationship between the photoplethysmographic waveform and systemic vascular resistance // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2007. Vol. 21, Iss. 6. P. 365-372. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-007-9097-5>.
38. Wang L., Pickwell-MacPherson E., Liang Y. P., Zhang Y. T. Noninvasive cardiac output estimation using a novel photoplethysmogram index // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2009. P. 1746-1749. DOI: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5333091>.
39. Jubadi W. M., Mohd Sahak S. F. A. Heartbeat monitoring alert via SMS. *IEEE Symposium on Industrial Electronics & Applications*. 2009. P. 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1109/ISIEA.2009.5356491>.
40. Fu T., Liu S., Tang K. Heart Rate Extraction from Photoplethysmogram Waveform Using Wavelet Multi-resolution Analysis // *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2008. Vol. 28, Iss. 4. P. 229-232.

41. Linder S., Wendelken S., Wei E., McGrath S. Using The Morphology of Photoplethysmogram Peaks to Detect Changes In Posture // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2006. Vol. 20. P. 151-158. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-006-9015-2>.
42. Gil E., Orini M., Bailón R., Vergara J., Mainardi L., Laguna P. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions // *Physiological Measurement*. 2010. Vol. 31, №9. P. 127-129.
43. Poon C. C. Y., Teng X. F., Wong Y. M., Zhang C., Zhang Y. T. Changes in the photoplethysmogram waveform after exercise // 2004 2nd IEEE/EMBS International Summer School on Medical Devices and Biosensors. Hong Kong. 2004. P. 115-118. DOI: <https://doi.org/10.1109/ISSMD.2004.1689576>.
44. Lu S., Zaho H., Ju K., Shin K., Lee M., Shelly K., et al. Can photoplethysmography variability serve as an alternative approach to obtain heart rate variability information? // *Journal Clinical Monitoring and Computing*. 2008. Vol. 22, Iss. 1. P. 23-29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-007-9103-y>.
45. Takazawa K., Tanaka N., Fujita M., Matsuoka O., Saiki T., Aikawa M., Tamura S., Ibukiyama C. Assessment of vasocative agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998. Vol.32. Iss. 2. P. 365-370. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.365>.
46. Padilla J. M., Berjano E. J., Saiz J., Facila L., Diaz P., Merce S. Assessment of relationships between blood pressure, pulse wave velocity and digital volume pulse // *Computers in Cardiology*. 2006. P. 893-896.
47. Blazek R., Lee C. Multi-resolution Linear Model Comparison for Detection of Dicrotic Notch and Peak in Blood Volume Pulse Signals // *Analysis of Biomedical Signals and Images*. 2010. Vol. 20. P. 378-386.

48. Antonelli L., Ohley W., Khamlach R. Dicrotic notch detection using wavelet transform analysis // Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1994. Vol. 2. P. 1216-1217. DOI: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.1994.415400>.
49. Imanaga I., Hara H., Koyanagi S., Tanaka K. Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility // Jpn. Heart J. 1998. Vol. 39, Iss. 6. P. 775-784. DOI: <https://doi.org/10.1536/ihj.39.775>.
50. Nousou N., Urase S., Maniwa Y., Fujimura K., Fukui Y. Classification of Acceleration Plethysmogram Using Self- Organizing Map // Intelligent Signal Processing and Communications, 2006 ISPACS '06 International Symposium on. 2006. P. 681-684.
51. Baek H. J., Kim J. S., Kim Y. S., Lee H. B., Park K. S. Second Derivative of Photoplethysmography for Estimating Vascular Aging // The 6th International Special Topic Conference on Information Technology Applications in Biomedicine. 2007. P. 70-72. DOI: <https://doi.org/10.1109/ITAB.2007.4407346>.
52. Iokibe T., Kurihara M., Maniwa Y., et al. Chaos-based Quantitative Health Evaluation and Disease State Estimation by Acceleration // Journal of Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics. 2003. P. 565-576. DOI: <https://doi.org/10.3156/jsoft.15.565>.
53. Fujimoto Y., Yamaguchi T. Evaluation of Mental Stress by Analyzing Accelerated Plethysmogram Applied Chaos Theory and Examination of Welfare Space Installed User's Vital Sign // Proceedings of the 17th World Congress The International Federation of Automatic Control. 2008. P. 8232-8235. DOI: <https://doi.org/10.3182/20080706-5-KR-1001.4157>.
54. Бойцов С.А. Что нового дает нам информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 5. С. 516-531.

55. Pohl U., Holtz J., Busse R., Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo // *Hypertension* 1986. Vol. 8, Iss. 1. P.37-44. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.8.1.37>.
56. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология*. 1997. № 7. С. 41-51.
57. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; Vol. 42, Iss. 7. P. 1149-1160. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00994-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00994-X).
58. Vita J. A., Keaney J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk // *Circulation*. 2002. Vol. 106. № 6. P. 640-642. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56>.
59. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция*. 2003. С. 4-38.
60. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков. 2000. С. 10-20.
61. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) // *Кардиология*. 2005. №2. С.59-62.
62. Weinbaum S., Zhang X., Han Y., Vink H., Cowin S.C. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. Vol. 100, № 13. P. 7988-7995. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1332808100>.
63. Мелькумянц А.М. О роли эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции сопротивления артериальных сосудов // *Успехи физиологических наук*. 2012. Т. 43, № 4. С. 45-58.

64. Гончар И. В., Балашов С. А., Валиев И. А., Антонова О. А., Мелькумянц А. М. Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов // Труды Московского физико-технического института. 2017. Т. 9, № 1(33). С. 101-108.
65. Мелькумянц А. М., Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И. Влияние кратковременных физических упражнений на гемодинамический аспект функции эндотелия плечевой артерии человека // Кардиологический вестник. 2019. Т. 14, № 3. С. 44-48. DOI: <https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.007>.
66. Поспелова М. Л. Медикаментозные и фитотерапевтические методы коррекции дисфункции эндотелия и активности воспаления при атеросклерозе у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011. Т. 9, № 3. С. 88-97.
67. Akopov S., Sercombe R., Seylaz J. Cerebrovascular reactivity: role of endothelium/platelet/leukocyte interactions // J. Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev. 1996. Vol. 8, № 1. P. 11-94.
68. Albert C. M., Ma J., Rifai N. et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death // Circulation. 2002. Vol. 105, № 22. P. 2595-2599. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000017493.03108.1C>.
69. Brown A. A., Hu F. B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease // American Journal of Clinical Nutrition. 2001. Vol. 73, Iss. 4. P. 673-686. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.4.673>.
70. Antonello M., Montemurro D., Bolognesi M. et al. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts // Am. J. Hypertens. 2007. Vol. 20, Iss. 12. P. 1321-1328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.08.006>.

71. Черешнев В., Литвицкий П., Цыган В. Клиническая патофизиология: курс лекций. 2018. С. 191.
72. 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. Vol. 26, Iss. 5. P. 1235-1241. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00327-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00327-4).
73. 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. Vol. 39, Iss. 2. P. 257-265. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6).
74. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // European Heart Journal. 2010. Vol. 31, Iss. 23. P. 2854-2861. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq340>
75. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // Hypertension. 2010. Vol. 55, Iss. 5. P. 1075-1085. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821>.
76. 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. Vol. 300, Iss. 1. P. H2-H12. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>.
77. 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. Vol. 101, Iss. 2. P. 545-548. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01285.2005>.
78. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large



- Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* 2006. Vol.27, Iss. 21. P. 2588-2605. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
79. Asmar R. Pulse wave velocity: Principle and measurement // In: Asmar R., O'Rourke M. F., Safar M. (eds): *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. Amsterdam: Elsevier. 1999. P. 25-56.
80. Safar M. E., Levy B. I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // *Circulation*. 2003. Vol.107, № 22. P.2864-2869. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4>.
81. Safar M. E. Arterial stiffness: A simplified overview in vascular medicine // In Safar M. E., Frohlich E. D., editors. *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Berlin: Karger. 2007. Vol. 44. P. 1-18.
82. Adams M. R., Robinson J., McCredie R., Seale J. P., Sorensen K. E., Deanfield J. E., et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol.32, Iss. 1. P. 123-127. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00206-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00206-X).
83. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25, Iss. 6. P.1105-1187. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>.
84. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J.* 2010; Vol. 74, Iss. 1. P. 24-33. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0534.
85. Tomiyama H., Yamashina A., Arai T., Hirose K., Koji Y., Chikamori T., et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle

- pulse wave velocity measurement: A survey of 12517 subjects //Atherosclerosis.2003. Vol.166, Iss. 2. P. 303-309. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00332-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00332-5).
- 86.Tomiyama H., Koji Y., Yambe M., Hirose K., Arai T., Shiina K., et al. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome //Hypertension.2005.Vol. 45,Iss. 5. P. 997-1003. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165018.63523.8a>.
- 87.Tomiyama H., Hashimoto H., Hirayama Y., Yambe M., Yamada J., Koji Y., et al. Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose //Hypertension.2006. Vol. 47, Iss. 2. P. 180-188. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000198539.34501.1a>.
- 88.Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., Hirose K., Arai T., Shiina K., et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement //Hypertens. Res.2002. Vol. 25, Iss. 3. P. 359-364. DOI: <https://doi.org/10.1291/hypres.25.359>.
- 89.Sugawara J., Hayashi K., Yokoi T., Cortez-Cooper M. Y., DeVan A. E., Anton M. A., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: An index of central arterial stiffness? // J. Hum. Hypertens.2005. Vol.19. P.401-406. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001838>.
- 90.Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms// Am. J. Hypertens. 2005. Vol. 18, Iss. S1. P. 3S-10S. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.10.009>.
- 91.O'Rourke M. F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: A clinical perspective //J. Am. Coll. Cardiol.2007. Vol.50, Iss. 1. P.1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.050>.
- 92.Segers P. Basic principle of wave reflection and central pressure // In: Laurent S., Cockcroft J. (eds) Central aortic pressure. Amsterdam: Elsevier. 2008.P. 19-26.

93. McEniery C. M., McDonnell Y. B., Munnery M., Wallace S. M., Rowe C. V., Cockcroft J. R., Wilkinson I.B. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II //Hypertension.2008.Vol. 51, Iss. 6. P.1476-1482. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445>.
94. Tomiyama H., Yamazaki M., Sagawa Y., Teraoka K., Shirota T., Miyawaki Y., et al. Synergistic effect of smoking and blood pressure on augmentation index in men, but not in women //Hypertens. Res.2009.Vol.32. P. 122-126. DOI: <https://doi.org/10.1038/hr.2008.20>.
95. O'Rourke M. F., Nichols W. W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension //Hypertension.2005. Vol. 45, Iss. 4. P. 652-658. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8>.
96. Mitchell G. F., Parise H., Benjamin E. J., Larson M. G., Keyes M. J., Vita J. A., et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study //Hypertension.2004. Vol.43, Iss. 6. P.1239-1245. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa>.
97. Mitchell G. F., Conlin P. R., Dunlap M. E., Lacourciere Y., Arnold J. M., Ogilvie R. I., et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension //Hypertension. 2008. Vol.51, Iss. 1. P.105-111. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099721>.
98. Zhao E., Barber J., Burch M., Unthank J., Arciero J. Modeling acute blood flow responses to a major arterial occlusion // Microcirculation. 2020. Vol. 27, iss. 4. P. e12610. DOI: 10.1111/micc.12610.
99. Hwang J. Y. Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines // Ultrasonography. 2017. Vol. 36, № 2. P. 111-119.

100. Жирнова О. А., Берестень Н. Ф., Пестовская О. Р., Богданова Е. Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов // *Ангиология*. 2011. № 1. С. 27-42.
101. Фролов А.В., Сидоренко Г.И., Воробьев А.П., Мельникова О.П., Гуль Л.М. Прямая и отраженная пульсовые волны: методы исследования // *Кардиология в Беларуси*. 2009. Т. 6, № 5. С. 99-108.
102. Alastruey, J., Parker, K. H., Sherwin, S. J. (2012). Arterial pulse wave haemodynamics. In S. Anderson (Ed.), 11th International Conference on Pressure Surges. (pp. 401-443). Lisbon: Virtual PiE Led t/a BHR Group.
103. Pedley, T.J. Mathematical modelling of arterial fluid dynamics. *Journal of Engineering Mathematics* 47, 419-444 (2003). <https://doi.org/10.1023/B:ENGI.0000007978.33352.59>.
104. Pontrelli, G., & Rossoni, E. (2003). Numerical modelling of the pressure wave propagation in the arterial flow. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 43(6-7), 651–671. DOI:10.1002/flid.494.
105. Liu, C., Zhuang, T., Zhao, L., Chang, F., Liu, C., Wei, S., ... Zheng, D. (2014). Modelling Arterial Pressure Waveforms Using Gaussian Functions and Two-Stage Particle Swarm Optimizer. *BioMed Research International*, 2014, 1-10. DOI:10.1155/2014/923260 .
106. Bernhard Hametner B., Kastinger H., Wassertheurer S. P138 Modeling and Simulation of Pressure Re-reflections at the Aortic Valve Using Difference Equations // *Artery Research*. 2019. Vol. 25, P. S176-S176.
107. Westerhof N., Lankhaar J., Westerhof B. E. The arterial Windkessel // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009. Vol. 47, iss. 2. P. 131-141. DOI: 10.1007/s11517-008-0359-2.
108. Baruch M. C., Warburton D. ER., Bredin S. SD., Cote A., Gerdt D.W., Adkins C.M. Pulse decomposition analysis of the digital arterial pulse during hemorrhage simulation // *Nonlinear Biomed. Phys.* 2011. Vol. 5, № 1. P. 1-15.

109. Mason D. T., Braunwald E., Ross J. Jr., Morrow A. G. Diagnostic value of the first and second derivatives of the arterial pressure pulse in aortic valve disease and in hypertrophic subaortic stenosis // *Circulation*. 1964. Vol. 30, iss. 1. P. 90-100. DOI:10.1161/01.CIR.30.1.90.
110. Hashimoto J., Chonan K., Aoki Y., Nishimura T., Ohkubo T., Hozawa A., Suzuki M., Matsubara M., Michimata M., Araki T., Imai Y. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients : their relationship and associating factors // *Journal of Hypertension*. 2002. Vol. 20, iss. 12. P. 2415-2422. DOI: 10.1097/00004872-200212000-00021.
111. Inoue N., Kawakami H., Yamamoto H., Ito Ch., Fujiwara S., Sasaki H., Kihara Y. Second derivative of the finger photoplethysmogram and cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese women // *Hypertension Research*. 2017. Vol. 40, iss. 2. P. 207-211. DOI: 10.1038/hr.2016.123.
112. Munir S., Guilcher A., Kamalesh T., Clapp B., Redwood S., Marber M., Chowienczyk P. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure // *Hypertension*. 2008. Vol. 51, iss. 1. P. 112-118. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096016.
113. Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, Н.Б. Бриленок, С.Ю. Добдин, А.П. Аверьянов, А.С. Бахметьев, Р.Т. Баатыров Функциональная диагностика состояния артериальных сосудов по форме пульсовой волны и аппаратура для ее реализации // *Медицинская техника*. 2020. №1. С. 29-32.
114. D.A. Usanov, A.V. Skripal, N.B. Brilenok, S.Yu. Dobdin, A.P. Averianov, A.S. Bakhmetev., R.T. Baatyrov Diagnostics of Functional State of Endothelium in Athletes by the Pulse Wave // *Proceedings of the*

- 12th International Symposium on Computer Science in Sport (IACSS 2019), vol. 1028, pp. 176-184. DOI: 10.1007/978-3-030-35048-2\_21.
115. Усанов Д.А., Протопопов А.А., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П., Репин В.Ф., Рытик А.П., Вагарин А.Ю., Кузнецов М.А., Петрова М.Г. Диагностика риска развития коллапсоидных осложнений в группе студентов с аномальной сердечно-сосудистой реакцией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 615-619.
116. Magosso E., Cavalcanti S., Ursino M. Theoretical analysis of rest and Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002. Vol. 282. P. H1018-H1034.
117. Karavaev A. S., Ishbulatov Yu. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R., Prokhorov M. D. Autonomic control is a source of dynamical chaos in the cardiovascular system // CHAOS. 2019. Vol. 29. P. 121101.
118. Погодина М.В., Милягина И.В. Объемная сфигмография – один из значимых методов определения артериальной жесткости у больных терапевтического профиля // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Т.16, №2. С.101-106.
119. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б., Федотова Н.М. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертонией молодого возраста // Артериальная гипертензия. 2005. Т.11, № 1. С. 17-20. DOI: 10.18705/1607-419X-2005-11-1-17-20.
120. Ревенко С. В. Гармонические перспективы реографии // Нервно-мышечные болезни. 2012. №4. С. 8-19. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-8-18.
121. Федотов А.А. Помехоустойчивость методик контурного анализа пульсовой волны // Измерительная техника. 2019. Т. 62, № 3. С. 64-67. DOI: 10.32446/0368-1025it.2019-3-64-67.

122. Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шпынев К.В., Шпынева З.М., Милягина И.В. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 1. С. 78-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2009-15-1-78-85>.
123. Парфенов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. 2008. №6. С.74-82.
124. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. 2005. Т. 54, № 4. С 94-98.
125. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 88-102.
126. Бороноев В.В. Анализ пульсовой волны в автоматизированном режиме // Медицинская техника. 2014. №4. С. 33-36.
127. Смирнов И. В., Старшов А. М. Функциональная диагностика. ЭКГ, реография, спирография. М.: Эксмо. 2008. 224 с.
128. Green D.J., Spence A., Halliwill J.R., Cable N.T., Thijssen D.H.J. Exercise and vascular adaptation in humans // Exp. Physiol. 2011. Vol. 96, № 2. P. 57-70. DOI: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048694>.
129. Calbet J. A. L., Jensen-Urstad M., Van Hall G., Holmberg H.-C., Rosdahl H., Saltin B. Maximal muscular vascular conductances during whole body upright exercise in humans // J. Physiol. 2004. Vol. 558. Iss. 1. P. 319-331. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059287>.
130. Thijssen D. H. J., Maiorana A. J., O'Driscoll G., Cable N. T., Hopman M. T. E., Green D. J. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 108. P. 845-875.
131. Sugawara J., Komine H., Hayashi K., Yoshizawa M., Otsuki T., Shimojo N., Miyauchi T., Yokoi T., Maeda S., Tanaka H. Systemic  $\alpha$ -

- adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow: effects of endurance training in middle-aged and older adults // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293, Iss. 3. P. H1466-H1472.
132. Кудря О.Н., Кирьянова М.А., Капилевич Л.В. Особенности периферической гемодинамики спортсменов при адаптации к нагрузкам различной направленности // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012. Т. 11. №3. С. 48-52.
133. Борисова О.Л., Викулов А. Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у спортсменов // *Ярославский педагогический вестник*. 2011. Т. 3, № 1. С. 82-85.
134. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Поляков С.Д., Сорокина Т.Е., Бершова Т.В., Баканов М.И. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов // *Российский педиатрический журнал*. 2015. Т. 18, №5. С. 21-25.
135. Cioni G., Berni A., Gensini G.F., Abbate R., Boddi M. Impaired Femoral Vascular Compliance and Endothelial Dysfunction in 30 Healthy Male Soccer Players: Competitive Sports and Local Detrimental Effects // *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*. 2015. Vol. 7, № 4. P. 335-340. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738115577931>.
136. Wang H., Liu J., Zhao H., Fu X., Shang G., Zhou Y., Yu X., Zhao X., Wang G, Shi H. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects // *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013. Vol. 7, Iss. 6. P. 426-431.
137. Zhou Zh., HeZ., Yuan M., Yin Z, Dang X., Zhu J., Zhu W. Longer rest intervals do not attenuate the superior effects of accumulated exercise on arterial stiffness // *European Journal of Applied Physiology*. 2015. Vol. 115, Iss. 10. P. 2149-2157. DOI: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1033.5203>.