

УДК: 616.839-008-053.6:611.018.74

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИАГНОСТИКЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА

Н.А. Максимович¹, к.м.н., доцент; Л.М. Беляева², д.м.н., профессор;
В.А. Снежицкий¹, д.м.н., профессор

¹ - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² - ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

При дискриминантном анализе массива данных всей когорты обследованных здоровых и больных детей и подростков с вегетативной дисфункцией ($n=514$) обнаружен вариант оптимального сочетания минимального количества (11) признаков (максимальный прирост пульсового кровотока, кардиалгии, головные боли, их сочетание, повышенное АД в анамнезе, атерогенная наследственность, диета, пассивное и активное курение, гиподинамия, высокое нормальное АД и ожирение), позволяющий при общем проценте 92,6% ($p<0,0001$, λ -Уилкса = 0,37) осуществить правильную классификацию обследованных на 2 группы: здоровые (1 группа) и больные с ВД (2 группа). Полученные результаты могут быть использованы при проведении профилактических осмотров.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, дети и подростки, дискриминантный анализ.

The discriminant analysis of the data array pertaining to the whole cohort of the examined healthy and sick children and adolescents with vegetative dysfunction helped to find a variant of optimal combination of minimum (11) number of signs (maximum growth of pulse blood flow, cardialgia, headaches, their combination, elevated blood pressure in anamnesis, atherogenic inheritance, diet, passive and active smoking, hypodynamia, high blood pressure in norm and obesity), allowing to classify properly the examined objects into two groups: healthy subjects (group I) and sick subjects (group II) in 92.6% cases ($p<0.0001$, Wilks $\lambda=0.37$). The data obtained may be used while conducting a prophylactic examination.

Key words: vegetative dysfunction, children and adolescents, dyscriminant analysis.

Вегетативная дисфункция (ВД) у детей и подростков на современном этапе все чаще рассматривается как первая ступень ранних форм заболеваний атерогенного характера (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и др.) [1, 3, 4, 10].

С целью диагностики нарушений центральных и местных механизмов нервной регуляции сосудистого тонуса и основных параметров центральной гемодинамики при ВД в педиатрической практике успешно применяются электрокардиографические (кардиоинтервалография – КИГ), ультразвуковые и реографические методы диагностики. Для раннего выявления скрытых форм нарушения вегетативной регуляции центральной и периферической гемодинамики широко используются функциональные пробы с дозированной физической нагрузкой, клино-ортостатическая и информационная пробы [3, 4, 10, 11].

Однако вышеизложенные методы направлены на диагностику нарушений преимущественно нервного или вегетативного обеспечения сосудистого тонуса и не дают ответа на вопросы, касающиеся состояния эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у детей и подростков с ВД.

Благодаря разработке современных скрининговых методических подходов установлено, что сниженная эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД) у взрослых, свидетельствующая о дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов, как правило, сопутствует влиянию на организм многих ФР атеросклероза [2, 6, 7, 15, 17].

Предполагается, что интегративный анализ клинических и инструментальных данных, направленных на раскрытие как NO-зависимых, так и вегетативных механиз-

мов дисрегуляции сосудистого тонуса, позволит определить их клиническую значимость в диагностике перфузионных нарушений при ВД.

Кроме этого, по результатам дискриминантного анализа предполагается установить клинико-диагностическую информативность теста с реактивной гиперемией и других традиционных показателей, применяемых в оценке гемодинамических расстройств при ВД в разграничении обследованной популяции детей и подростков на больных и здоровых. Подобных исследований в литературе нами не обнаружено.

Целью работы является интегративная оценка клинической значимости показателей, используемых в диагностике вегетативной и эндотелиальной дисфункций у детей и подростков, в разграничении обследованной популяции детей и подростков на больных и здоровых, осуществленная по результатам дискриминантного анализа.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены у 514 детей и подростков обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет (общая группа). Первую группу (здоровые) составили 190 практически здоровых детей и подростков. Во вторую группу – больные – вошли 324 ребенка и подростка с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех детей и подростков была осуществлена оценка физического развития, а у больных с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Для достижения поставленной в работе цели у детей и подростков изучены состоя-

ние вазоактивных свойств эндотелия сосудов методом реовазографии (реоанализатор 5А-05, Украина) [6], вариабельность сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии (Поли-Спектр-8, Россия) [3, 4], изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при выполнении клиноортостатической пробы (КОП) в варианте F. Schellong [3, 11] и после дозированной физической нагрузки №6 (ДФН) в модификации Н.А. Шалкова [8], а также осуществлена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза у всех обследованных детей и подростков [15].

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [15]. В качестве основных факторов риска ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем».

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей и подростков осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией [15, 17] на фоне исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$) на реоанализаторе [6]. Увеличение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ менее чем на 10% на ранней стадии (до 2-х минут) реактивной гиперемии трактовали как ДЭ или снижение NO-синтазной активности эндотелия.

При помощи опросника А. М. Вейна у всех обследуемых в покое изучен исходный вегетативный тонус (ИВТ) [3]. Методом КИГ путем анализа ВСР также осуществлена оценка ИВТ в покое и вегетативной реактивности ВР на ортостаз [3, 4]. ВО гемодинамики при ортостазе оценивали при выполнении КОП в варианте F. Schellong или пробы Мартина.

По характеру изменения АД и ЧСС у обследуемых после выполнения пробы с физической нагрузкой в модификации Н.А. Шалкова № 6 диагностировали гипотонический, нормотонический и гипертонический типы ответа на неё, а также замедленный (позже 5 минут) тип восстановления показателей гемодинамики после физической нагрузки [8].

Для достижения поставленной цели все дети и подростки первой (здоровые) и второй (больные) групп были объединены в общую группу (n=514). После этого к массиву данных был применен метод прямого пошагового дискриминантного анализа [9, 12] последовательно всех показателей, полученных при использовании у здоровых и больных детей и подростков методов диагностики вегетативной и эндотелиальной дисфункций.

Полученные результаты и их обсуждение

При дискриминантном анализе массива данных всей когорты обследованных здоровых и больных детей и подростков (n=514) наибольший процент (98,8%, $p < 0,001$, λ -Уилкса = 0,17) правильной классификации на 2 группы: здоровые (1 группа) и больные с ВД (2 группа) дети и подростки достигается при использовании 22 показате-

Таблица 1 – Показатели, вошедшие в модель линейной дискриминантной функции, полученные при анализе основных методов диагностики вегетативной и эндотелиальной дисфункции (n=514)

Показатели	λ -Уилкса	Парциальная λ -Уилкса	p-уровень
$\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в тесте с реактивной гиперемией	0,194241	0,886038	<0,001
АД _{диаст.} на 2-й минуте ортостаза при КОП	0,176476	0,975228	<0,001
Исходная ваготония по А.М. Вейну	0,197496	0,871431	<0,001
АД _{диаст.} на 1-й минуте после физической нагрузки	0,181326	0,949143	<0,001
АД _{диаст.} в покое	0,181579	0,947820	<0,001
Боли в области сердца	0,200777	0,857194	<0,001
Доказанное высокое нормальное АД	0,176224	0,976627	<0,001
Минутная работа сердца	0,181515	0,948155	<0,001
ЧСС на 2-й минуте ортостаза при КОП	0,179485	0,958881	<0,001
ИН-1 в клиноположении при КИГ	0,185215	0,929215	<0,001
ИН-2 в ортостазе при КИГ	0,190926	0,901419	<0,001
Индекс напряжения В.Р. Баевского	0,177995	0,966907	<0,001
АД _{диаст.} на 8-й минуте ортостаза при КОП	0,176843	0,973207	<0,001
Головные боли	0,187860	0,916133	<0,001
Сочетание головной боли и боли в области сердца	0,188310	0,913941	<0,001
ΔX в ортостазе при КИГ	0,181005	0,950828	<0,001
Атерогенная диета	0,177410	0,970096	<0,001
Амо в ортостазе при КИГ	0,176220	0,976646	<0,001
АД _{сисст.} на 5-й минуте после физической нагрузки	0,176478	0,975219	<0,001
Индекс массы тела (Кетле)	0,175466	0,980842	<0,002
АД _{сисст.} в покое	0,173695	0,990842	<0,05
Ожирение	0,172695	0,996584	>0,05

лей, полученных при применении инструментальных методов исследования гемодинамики (оценка степени ЭЗВД по $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в тесте с реактивной гиперемией, центральной, периферической гемодинамики, вариабельности сердечного ритма в покое и при ортостазе, проведении клино-ортостатической пробы, а также пробы с физической нагрузкой), при изучении клинических признаков ВД, оценке у обследуемых отягощенности ФР и исходного вегетативного тонуса по опроснику А.М. Вейна (таблица 1). Процент правильной классификации при применении данного набора признаков составил для здоровых детей 98,4%, а для больных – 99,1%. В таблицу 1 включены показатели, вошедшие в модель линейной дискриминантной функции (ЛДФ).

Из всех анализируемых показателей в модель ЛДФ вошла: основной показатель эндотелий зависимой вазодилатации ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$), клинические признаки ВД (боли в области сердца, головные боли, их сочетание, высокое нормальное АД), показатели, характеризующие отягощенность факторами риска (атерогенная диета, ожирение, индекс Кетле), признаки исходной ваготонии по А.М. Вейну, показатели центральной гемодинамики (АД_{диаст.}, АД_{сисст.}, минутная работа сердца) в покое, при КОП (АД_{диаст.} на 2-й, 8-й минутах ортостаза и ЧСС на 2-й минуте ортостаза), при КИГ (ИН-1 в клиноположении, ΔX , Амо и ИН-2 в ортостазе, индекс В.Р. Баевского) и при выполнении пробы с физической нагрузкой (АД_{диаст.} на 1-й минуте и АД_{сисст.} на 5-й минуте после физической нагрузки).

Уравнения ЛДФ для групп 1-2 будут иметь следующий вид:

$$Gr.1 = (2,421 * \Delta PK_{\max} \text{ в тесте с реактивной гиперемией}) + (0,277 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 2-й минуте ортостаза при КОП}) + (1,085 * \text{Исходная ваготония по А.М. Вейну}) + (-0,363 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 1-й минуте после физической нагрузки}) + (0,826 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ в покое}) + (0,915 * \text{Боли в области сердца}) + (-8,042 * \text{Доказанное высокое нормальное АД}) + (-1,506 * \text{Минутная работа сердца}) + (0,363 * \text{ЧСС на 2-й минуте ортостаза при КОП}) + (0,199 * \text{ИН-1 в клиноположении при КИГ}) + (-0,061 * \text{ИН-2 в ортостазе при КИГ}) + (4,172 * \text{Индекс В.Р.Баевского}) + (4,172 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 8-й минуте ортостаза при КОП}) + (0,832 * \text{Головные боли}) + (-0,521 * \text{Сочетание головной боли и боли в области сердца}) + (0,011 * \Delta X \text{ в ортостазе при КИГ}) + (8,134 * \text{Атерогенная диета}) + (0,160 * \text{Амо в ортостазе при КИГ}) + (0,522 * \text{АД}_{\text{сист.}} \text{ на 5-й минуте после физической нагрузки}) + (2,555 * \text{Индекс Кетле}) + (0,368 * \text{АД}_{\text{сист.}} \text{ в покое}) + (-11,948 * \text{Ожирение}) + (-158,592)$$

$$Gr.2 = (1,911 * \Delta PK_{\max} \text{ в тесте с реактивной гиперемией}) + (0,183 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 2-й минуте ортостаза при КОП}) + (1,482 * \text{Исходная ваготония по А.М. Вейну}) + (-0,260 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 1-й минуте после физической нагрузки}) + (0,619 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ в покое}) + (3,313 * \text{Боли в области сердца}) + (-5,698 * \text{Доказанное высокое нормальное АД}) + (-0,714 * \text{Минутная работа сердца}) + (0,445 * \text{ЧСС на 2-й минуте ортостаза при КОП}) + (0,132 * \text{ИН-1 в клиноположении при КИГ}) + (-0,017 * \text{ИН-2 в ортостазе при КИГ}) + (1,796 * \text{Индекс В.Р.Баевского}) + (0,066 * \text{АД}_{\text{диаст.}} \text{ на 8-й минуте ортостаза при КОП}) + (2,566 * \text{Головные боли}) + (-1,780 * \text{Сочетание головной боли и боли в области сердца}) + (0,018 * \Delta X \text{ в ортостазе при КИГ}) + (10,478 * \text{Атерогенная диета}) + (0,028 * \text{Амо в ортостазе при КИГ}) + (0,615 * \text{АД}_{\text{сист.}} \text{ на 5-й минуте после физической нагрузки}) + (2,271 * \text{Индекс Кетле}) + (0,323 * \text{АД}_{\text{сист.}} \text{ в покое}) + (-10,846 * \text{Ожирение}) + (-143,922)$$

Как следует из значений коэффициентов уравнений ЛДФ, наибольший вклад в классификацию будут вносить следующие показатели: ΔPK_{\max} в тесте с реактивной гиперемией, ожирение, атерогенная диета, доказанное высокое нормальное АД, индекс В.Р. Баевского при КИГ и индекс Кетле.

Таким образом, проведенный дискриминантный анализ результатов всего набора диагностических тестов позволяет с высоким процентом достоверности (98,4% по 22 показателям) разграничить детей и подростков на больных с ВД и здоровых.

Однако в силу трудоемкости в связи с большим набором признаков данный метод правильной классификации может быть применен преимущественно для углубленного обследования отдельных категорий детей и подростков (посещающих спортивные секции, спортсмен и др.), а также больных с вегетативными расстройствами.

С целью скрининговой рандомизации обследуемых на группы при проведении профилактических осмотров может быть использован сокращенный вариант комбинации из 11 наиболее информативных показателей, характеризующих ЭЗВД, отягощенность ФР и клинику вегетативных расстройств. Удивительно, но данный вариант сочетания малого числа признаков обеспечивает также высокий общий процент правильной классификации (92,6%, $p < 0,0001$, λ -Уилкса = 0,37) детей и подростков на больных (90,0%) и здоровых (98,0%).

Следовательно, сочетание 11 показателей, характеризующих ЭЗВД, отягощенность ФР и клинику ВД можно рекомендовать для построения модели классификации и скрининговой рандомизации обследуемых на больных и

Таблица 2 – Показатели, характеризующие эндотелий зависимую вазодилатацию, отягощенность факторами риска и клинику вегетативных расстройств, вошедшие в модель линейной дискриминантной функции (n=514)

Показатели	λ -Уилкса	Парциальная λ -Уилкса	p-уровень
ΔPK_{\max} в тесте с реактивной гиперемией	0,411255	0,906521	<0,001
Боли в области сердца	0,495730	0,752046	<0,001
Атерогенная наследственность	0,398280	0,936054	<0,001
Головные боли	0,452883	0,823196	<0,001
Сочетание головной боли и боли в области сердца	0,435650	0,855760	<0,001
Атерогенная диета	0,380109	0,980802	<0,002
Пассивное и активное курение	0,378107	0,985995	<0,008
Гиподинамия	0,377008	0,988870	<0,02
Высокое нормальное АД в анамнезе	0,381996	0,975957	<0,001
Доказанное высокое нормальное АД	0,377297	0,988113	<0,02
Ожирение	0,373659	0,997733	>0,05

здоровых при проведении профилактических осмотров.

В модель линейной дискриминантной функции (ЛДФ) вошли (таблица 2) наиболее информативные показатели: ΔPK_{\max} , кардиалгии, головные боли, их сочетание, повышенное АД в анамнезе, атерогенная наследственность, диета, пассивное и активное курение, гиподинамия, доказанное высокое нормальное АД и ожирение.

Уравнения ЛДФ для групп 1-2 будут иметь следующий вид:

$$Gr.1 = (2,1768 * \Delta PK_{\max} \text{ в тесте с реактивной гиперемией}) + (1,0377 * \text{Боли в области сердца}) + (7,1090 * \text{Атерогенная наследственность}) + (0,6263 * \text{Головные боли}) + (-0,5407 * \text{Сочетание головной боли и боли в области сердца}) + (4,4647 * \text{Атерогенная диета}) + (5,1526 * \text{Пассивное и активное курение}) + (3,3442 * \text{Гиподинамия}) + (5,0797 * \text{Высокое нормальное АД в анамнезе}) + (-0,6475 * \text{Доказанное высокое нормальное АД}) + (1,0687 * \text{Ожирение}) + (-26,1570)$$

$$Gr.2 = (1,8518 * \Delta PK_{\max} \text{ в тесте с реактивной гиперемией}) + (3,1328 * \text{Боли в области сердца}) + (4,8666 * \text{Атерогенная наследственность}) + (2,3215 * \text{Головные боли}) + (-1,6446 * \text{Сочетание головной боли и боли в области сердца}) + (5,6999 * \text{Атерогенная диета}) + (5,6999 * \text{Пассивное и активное курение}) + (4,2025 * \text{Гиподинамия}) + (3,2102 * \text{Высокое нормальное АД в анамнезе}) + (0,5781 * \text{Доказанное высокое нормальное АД}) + (1,5230 * \text{Ожирение}) + (-21,7993)$$

Таким образом, осуществленный в работе интегративный анализ клинических и инструментальных данных, направленных на раскрытие как NO-зависимых, так и вегетативных механизмов дисрегуляции сосудистого тонуса у детей и подростков, позволил определить клиническую значимость ряда показателей, которые с высокой степенью достоверности свидетельствуют о перфузионных нарушениях в тканях у одной из групп обследованных.

Значения коэффициентов уравнений ЛДФ свидетельствуют, что наибольший вклад в классификацию на больных и здоровых вносят ΔPK_{\max} , кардиалгии, атерогенная наследственность и диета, пассивное и активное курение, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), а также высокое нормальное АД в анамнезе. Это показывает высокую диагностическую информативность теста с реактивной гиперемией в разграничении обследованной популяции детей и подростков на больных и здоровых.

Заключение

Таким образом, при дискриминантном анализе массива данных всей когорты обследованных здоровых и больных детей и подростков (n=514) обнаружен вариант оптимального сочетания минимального количества (11) признаков (максимальный прирост пульсового кровотока, кардиалгии, головные боли, их сочетание, повышенное АД в анамнезе, атерогенная наследственность, диета, пассивное и активное курение, гиподинамия, высокое нормальное АД и ожирение), позволяющий при общем проценте 92,6% ($p < 0,0001$, λ -Уилкса = 0,37) осуществить правильную классификацию обследованных на 2 группы: здоровые (1 группа) и больные с ВД (2 группа). Полученные результаты могут быть использованы при проведении профилактических осмотров.

Предполагается, что внедрение данной технологии в педиатрическую практику позволит на доклинической стадии выявить дисфункцию эндотелия или ранние признаки «атеросклероза» у детей и подростков и, осуществив комплекс лечебно-профилактических мероприятий (элиминация ФР атеросклероза и т.д.), прервать или замедлить процесс атерогенеза.

Литература

1. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А.А. Александров, В.Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16-20.
2. Балахонова, Т. В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, Х. Г. Алиджанова // Тер. архив. – 1998. – № 4. – С. 15 – 19.
3. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н. А. Белоконь, М.Б. Кубергер // Руководство для врачей в 2-х т., Т.1.-М.: Медицина, 1987.-447 с.
4. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л. М. Беляева – Мн.: «Белорусская наука» – 2006.– 162с.
5. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал.- 2001.- №3.- С. 202-208.
6. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19с.
7. Затеищикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение/А. А. Затеищикова, Д. А. Затеишиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68-80.
8. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – Москва, Медицина, 1985. – 432 с.
9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиаСфера», 2002. – 312с.
10. Сидоренко, Г.И. Инструментальные методы исследования в кардиологии: Руководство/ Г.И. Сидоренко. – Минск, 1994.- 272 с.
11. Снежицкий, В. А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация и диагностика/ В.А. Снежицкий. – Гродно, 2006. – 215 с.
12. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва: «МедиаСфера», 1998. – 347с.
13. Belay, B. Pediatric precursors of adult atherosclerosis/ B.Belay, P.Belamarich, A.D. Racine // Pediatr. Rev. – 2004. – V. 25(1). – P. 4 -16.
14. Berenson, G.S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study/ G. S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao et al. / N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P.1650-1656.
15. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111-1115.
16. Van Horn, L. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem / L. Van Horn , P. Greenland // JAMA. – 1997.-V. 278. – P. 1779-1780.
17. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation // Am, J. Cardiol. – 2001. – V. 88. – № 2А, – P. 31-34.

Поступила 09.11.09