

УДК 616.831-005-06

Особливості взаємовідносин між артеріальним тиском та судинноруховою функцією ендотелію у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку.

Тріщинська М.А.

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Головченко Ю.І.

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Рябіченко Т.М.

Київська міська клінічна лікарня №9

Ключнікова О.А.

Київська міська клінічна лікарня №9

Бельська І.В.

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Курочкін І.В.

Київська міська клінічна лікарня №9

Вступ. Церебро-васкулярна патологія у всіх її проявах (гостре порушення мозкового кровообігу і хронічна ішемія мозку) призводять до значної смертності та інвалідизації населення у нашій країні. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із головних судинних факторів ризику хронічної ішемії мозку (ХІМ).

Нами було проведено дослідження, метою якого була оцінка стану, щільності і характеру взаємозв'язків між показниками добового моніторингу АТ (ДМАТ) та біохімічними показниками судиннорухової функції ендотелію (ЕД) у пацієнтів з початковими проявами ХІМ.

Матеріал і методи. Нами було обстежено 116 осіб з початковими проявами ХІМ. Всім пацієнтам було проведено загально-клінічне, клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне та клініко-лабораторне обстеження, включаючи визначення біохімічних маркерів судиннорухової функції ендотелію ((ендотелін-1 (ЕТ-1) і нітрит)) та компресійна проба з метою оцінки потокозалежної вазодилатації (ПЗВД).

Результати та їх обговорення. Відсоток ПЗВД, отриманий в ході манжетової проби статистично значущо корелював із середній ПАТ вдень ($r=-0,306$, $p=0,002$) та з середнім ПАТ вночі ($r=-0,327$, $p=0,001$). Щільний зв'язок спостерігався між рівнем ЕТ-1 та показниками варіабельності АТ, при чому переважно вночі (сист. АТ, діаст.АТ, САТ і ПАТ). Рівень нітриту в основному був пов'язаний із показниками навантаження АТ (ІЧ та ІП). Досить значна щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера =0,419-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі (розвитку ендотеліальної дисфункції) при збільшенні навантаження систолічного і діастолічного АТ вдень та сист. АТ вночі.

Висновки. Було встановлено, що підвищення ПАТ у активний і пасивний період доби було пов'язано із розвитком судиннорухової ЕД. Виявлено, що збільшення рівня ЕТ-1 супроводжувалося підвищенням варіабельності сист. АТ вдень і вночі, діаст. АТ, ПАТ і САТ вночі. Спостерігалася тенденція до підвищення навантаження сист. АТ на тлі зниження рівня нітриту. Достатня щільність асоціативного зв'язку вказувала на тенденцію до розвитку судиннорухової ЕД при збільшенні навантаження сист. АТ вдень та вночі.

Церебро-васкулярна патологія у всіх її проявах (гостре порушення мозкового кровообігу і хронічна ішемія мозку) призводять до значної смертності та інвалідизації населення у нашій країні. Патологія судин проявляється порушенням їх функції, а згодом і структури, але все починається з дисфункції ендотелію - внутрішнього моношару специфічних клітин, які вистилають усі судинні елементи організму та серце [15]. Ендотеліоцити є джерелом багатьох біологічно активних речовин, які обумовлюють ендокринні, паракринні та еукринні функції ендотелію [16]. Ендотеліальні клітини займають проміжне положення між кров'ю та тканинами органів, що

обумовлює їх залучення у цілий ряд фізіологічних процесів. Навколо внутрішнього шару ендотеліоцитів розташовані шари гладеньких м'язів, вплив на які зумовлює певний тонус судин. Ендотелій реагує на ряд гуморальних, нейрогенних та механічних стимулів (напруження зсуву току крові) шляхом вивільнення протилежно направлених діючих речовин, які обумовлюють як вазоконстрикцію (ангіотензин II, ендотелін I, тощо), так і вазодилатацію (простациклін, оксид азоту, тощо), через вплив на підлеглий шар гладеньких м'язів [3]. Крім того, ендотелій приймає активну участь у підтримці фізіологічного балансу у процесах запалення, агрегації тромбоцитів, тромбоутворення та проліферації гладеньких м'язів судин [1, 10].

Визначення рівнів речовин, які мають протилежно направлену дію і синтезуються ендотеліоцитами може надати інформацію про функціональний стан ендотелію [3]. «Золотим стандартом» для оцінки судиннорухової функції ендотелію є тест на реактивну гіперемію (манжеткова проба) або метод визначення потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) [2]. Метод заснований на тому, що у відповідь на збільшення потоку крові у плечовій артерії після перетиснення судини підвищується напруження зсуву, активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), збільшується виділення оксиду азоту (NO) і відбувається вазодилатація (реактивна гіперемія). У випадку зниження рівня або зменшення біодоступності оксиду азоту спостерігається переважання протилежно направленою за дією впливу і відповідно зменшується ступінь вазодилатації або навіть вазоконстрикція [7].

Взаємозв'язок між одним із найбільш розповсюджених СФР артеріальною гіпертензією (АГ) та ендотеліальною дисфункцією має неоднозначний характер, оскільки порушення функції ендотелію може бути не тільки результатом, але і причиною АГ [4, 6, 11].

Визначення стану ендотеліальної функції має найбільшу цінність на початкових стадіях судинних захворювань, за наявності судинних факторів ризику (СФР), оскільки може надати інформацію про вираженість ураження судинної системи і необхідність більш жорсткого впливу на модифіковані СФР [5].

Мета дослідження. Нами було проведено дослідження метою якого була оцінка стану, щільності і характеру взаємозв'язків між показниками добового моніторингу АТ (ДМАТ) та біохімічними показниками судиннорухової функції ендотелію (ЕД).

Матеріал і методи. Нами було обстежено 116 особи (53 чоловіки та 63 жінок) середнього віку $49,4 \pm 8,1$ років з СФР і відповідними початковими клінічними проявами ХІМ.

Всім пацієнтам проводилися загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та

клініко-лабораторні обстеження. У дослідженні включалися особи без змін на МРТ головного мозку, а також пацієнти з криблорами, поодинокими вогнищами ймовірно судинного походження, діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв, допускалася наявність локального лейкоареозису навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків. При включенні у дослідження перевага надавалася пацієнтам із легким ступенем церебральної і кіркової атрофії.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводився за допомогою пристрою АВРМ-04 (фірми «Meditech Ltd.», Угорщина), в якому використовувався осциллометричний метод вимірювання АТ. Апарат відповідав вимогам Британського гіпертонічного товариства (BHS) і Американської асоціації просування медичних інструментів (ААМІ) та міг використовуватися у наукових дослідженнях. Тривалість ДМАТ становила 24-27 години. Усім обстеженим пацієнтам рекомендувалося вести звичайний за фізичною активністю режим дня та фіксувати зміни свого самопочуття, психоемоційні навантаження, час нічного сну і ранкового підйому у щоденнику самоконтролю. Інтервали вимірювання склали 15 хв. вдень і 30 хв. вночі. Первинна обробка даних проводилася за допомогою MediBase 1.42R (фірми «Meditech Ltd.»). Данні отримані в ході ДМАТ оцінювалися відповідно до нормативних показників наведених у міжнародних рекомендаціях [11, 14].

При оцінці даних, отриманих в ході ДМАТ, виділяли чотири основні групи показників: (1) середні величини (середній систолічний АТ (сист. АТ), середній діастолічний АТ (діаст. АТ), середній гемодинамічний АТ (САТ), середню частоту серцевих скорочень (ЧСС)), середній пульсовий тиск (ПАТ) за весь період вимірювання, протягом активного (день) та пасивного періодів (ніч); (2) індекси навантаження тиском - індекс часу (ІЧ, % - «pressure load») та індекс площі (ІП, мм рт. ст.*г/ 24г- «area under curve»). Показник ІЧ визначав відсоток часу, протягом котрого величина АТ перевищувала критичний («безпечний») рівень, тобто вказувала в якому відсотку часу (в нормі не більше 25%) від загальної тривалості моніторування (або кількості вимірювань) АТ був вищий нормального, при цьому умовною межею норми для денного часу вважалася 135/85 мм рт. ст., а для нічного - 120/70 мм рт. ст. [8]; (3) показники добового ритму - ранковий підйом (критичною є швидкість 15 мм рт. ст. у годину для сист. АТ), максимальна величина різниці АТ у ранкові години, тобто приріст АТ у порівнянні з нічними годинами, не повинен становити більше 55 мм рт. ст.) та добовий індекс (ДІ), за яким визначали належність пацієнтів до категорії «дипперів» (dippers), «знижених дипперів» (reduced dippers), «овердипперів» (over-dipper) та «нон-дипперів» (non-dippers) [9, 14]; (4) варіабельність АТ оцінювали за стандартним відхиленням (SD) у активний та пасивний періоди. Варіабельність розглядалася як підвищена, якщо

стандартне відхилення перевищувало нормативне значення хоча б одного із перерахованих параметрів: було більше 15 мм рт.ст. для сист. АТ і діаст. АТ у денний час або більше 14 мм рт. ст. у нічний час для сист. АТ і більше 12 мм рт.ст. – для нічного діаст. АТ [12, 13].

Функціональний стан ендотелію оцінювали за величиною приросту діаметру артерії або поточозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії за допомогою тесту на реактивну гіперемію [2]. Плечову артерію візуалізували ультразвуковим лінійним датчиком 7 МГц. За допомогою компресійної манжети, яку накачували на 10 мм рт. ст. вище систолічного АТ, блокували кровотік у плечовій артерії на 5 хвилин, а потім проводили швидко декомпресію. В режимі двомірного ультразвукового сканування датчиком високої роздільної здатності визначали зміну діаметру плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові через 1 хвилину. Різде підвищення кровотоку супроводжувалося підвищенням напруження зсуву, активацією eNOS і виділенням окису азоту, а відповідно зменшенням тонуусу гладеньких м'язів судин. Прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією її дилатацію на 10% і більше від вихідного рівня. Судинна реакція розглядалася як патологічна у ситуаціях, коли приріст діаметру складав менше 10% від вихідного рівня або коли спостерігалася вазоконстрикція [5].

Визначення рівня ендотеліну – 1 (ЕТ-1) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG Instruments Inc., (США). Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA), точніше, ферментний імуносорбентний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) – імунологічний метод для кількісного визначення наявності певних антигенів (ЕТ-1), шляхом реакції антиген-антитіло. Чутливість методу складала 0,06 нг/мл. Діапазон чутливості складав від 0 до 25 нг/мл.

Оскільки оксид азоту представляє собою вільний радикал з коротким періодом на півжиття, його рівень оцінювали опосередковано за вмістом стабільного метаболіту – нітриту (мкмоль/л). Визначення нітритів проводилося за допомогою фотометричного методу та реактиву Грісса (Sigma-Alorich). Для визначення рівня нітрит-іонів застосовувався метод, який базувався на діазотуванні. Нітрити при взаємодії з первинними амінами утворювали солі діафонію, які при подальшому їх зв'язуванні з ароматичними сполуками, які містять амініні та фенольні групи, утворювали забарвлення, фотометрична оцінка якого і дозволяла визначити кількість нітрит-іонів. Використовувався спектрофотометр із зеленим світлофільтром оптичної густини 520 нм. За допомогою калібрувального графіку встановлювався вміст нітрит-іонів, які найбільш точно відобра-

жали рівень оксид азоту. Аналіз зразків сироватки крові осіб контрольної групи дозволили встановити референтні значення для рівня нітриту у здорових осіб відповідного віку і статі (n=15).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми SPSS 20.0. Використовувалися параметричні та непараметричні методи статистики, в залежності від характеру розподілу отриманих даних. Критерій U Манна Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмана. Значення рівня істотності різниці становив $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Проведення компресійної проби та визначення біохімічних маркерів судиннорухової функції ендотелію дозволили оцінити ендотеліальну функцію та взаємозв'язків з дами добового моніторингу АТ у осіб з початковими проявами ХІМ. Відсоток ПЗВД, отриманий в ході манжетової проби статистично значущо корелював із середній ПАТ вдень ($r = -0,306$, $p = 0,002$) та з середній ПАТ вночі ($r = -0,327$, $p = 0,001$). Іншими словами, при підвищенні ПАТ у активний і пасивний період доби спостерігалася тенденція до зниження відсотку ПЗВД, а відповідно і розвитку потокозалежної ендотеліальної дисфункції (ЕД).

За результатами манжетової проби були виділені пацієнти із розповсюдженою ЕД та особи з фізіологічною ПЗВД плечової артерії. Статистична обробка отриманих даних дозволила виявити статистично значущі асоціації між наявністю розповсюдженою ЕД та підвищенням ІЧ сист. АТ вдень ($X^2(1) = 4,2$; V Крамера = 0,210, $p = 0,04$; точний критерій Фішера 0,06). Відносний ризик виникнення розповсюдженої ЕД при підвищенні навантаження сист. АТ вдень був більше у 1,7 рази (ДІ 1,0-3,0). Також була встановлена асоціація між наявністю розповсюдженої ЕД та підвищенням ІЧ сист. АТ вночі ($X^2(1) = 6,2$; V Крамера = 0,245, $p = 0,013$; точний критерій Фішера 0,015). Відносний ризик виникнення розповсюдженої ЕД при підвищенні навантаження сист. АТ вночі був більше у 1,9 рази (ДІ 1,1-3,3). В той же час, різниці між пацієнтами з ознакам ЕД за даними ПЗВД та без неї за показниками навантаження АТ у активний та пасивний періоди доби виявлено не було ($p = 0,056$ та 0,067 відповідно), що могло свідчити про складність характеру зв'язку між ЕД та АГ.

Вивчення біохімічних показників судиннорухової функції ендотелію дозволило встановити взаємозв'язки з окремими показниками ДМАТ. Рівень ЕТ-1 у крові статистично значущо корелював за коефіцієнтом Спірмана із варіабельністю (SD) сист. АТ протягом доби ($r = 0,314$, $p = 0,05$), SD сист. АТ вночі ($r = 0,323$, $p = 0,048$), SD діаст. АТ вночі ($r = 0,379$, $p = 0,019$), SD САТ вночі ($r = 0,399$, $p = 0,013$) та SD ПАТ вночі ($r = 0,362$, $p = 0,026$). Іншими словами, по мірі

підвищення рівня ЕТ-1, а відповідно виникнення судиннорухової ЕД спостерігалось збільшення варіабельності АТ вночі та систолічного АТ вдень, що могло свідчити про прогностичну цінність показника варіабельності АТ вночі та сист. АТ протягом доби. Помірна щільність кореляції могла вказувати на значущий вплив на наведений зв'язок інших чинників.

Рівень нітриту корелював з SD діаст. АТ протягом доби ($r=0,32$, $p=0,009$), середнім ПАТ протягом доби ($r=-0,341$, $p=0,005$), ІЧ сист. АТ протягом доби ($r=-0,311$, $p=0,012$), ІЧ сист. АТ вдень ($r=-0,309$, $p=0,012$), ІЧ сист. АТ вночі ($r=-0,399$, $p=0,001$), середнім сист. АТ вночі ($r=-0,307$, $p=0,014$). Іншими словами, по мірі зниження рівня нітриту спостерігалась тенденція до підвищення навантаження сист. АТ і/або навпаки підвищення рівня сист. АТ супроводжувалося зниженням рівня нітриту тобто судинноруховою ЕД.

Слід окремо зазначити, що асоціацій між відхиленням рівня ЕТ-1 та показників ДМАТ за нормативні межі виявлено не було. Тоді як, відхилення рівня нітриту асоціювалося із добовим ритмом по типу дінпер ($X^2(1) = 7,3$; V Крамера = 0,321, $p=0,007$; точний критерій Фішера 0,008) та типу овердінпер ($X^2(1) = 7,7$; V Крамера = 0,33, $p=0,005$; точний критерій Фішера 0,014). Іншими словами, у пацієнтів з нормальним або надмірним зниженням АТ вночі спостерігалась тенденція до зниження рівня нітриту та розвитку судиннорухової ЕД відповідно.

Відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з ІЧ сист. АТ вдень ($X^2(1) = 20,48$; V Крамера = 0,566, $p<0,001$; точний критерій Фішера $<0,001$). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаженням сист. АТ вдень був вищий у 2,5 рази (ДІ 1,5-2,3). Відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з підвищенням ІЧ діаст. АТ вдень ($X^2(1) = 11,1$; V Крамера = 0,419, $p=0,001$; точний критерій Фішера =0,001). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаження діаст. АТ вдень був вищий у 1,9 рази (ДІ 1,2-2,8). Також відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з підвищенням ІЧ сист. АТ вночі ($X^2(1) = 17,9$; V Крамера = 0,533, $p<0,001$; точний критерій Фішера $<0,001$). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаження сист. АТ вночі був вищий у 2,2 рази (ДІ 1,4-3,4).

Таким чином, досить щільний зв'язок спостерігався між рівнем ЕТ-1 та показниками варіабельності АТ, при чому переважно вночі (сист. АТ, діаст.АТ, САТ і ПАТ), що могло свідчити про значущість для регуляції циркадного ритму АТ вазоконстрикторних реакцій саме у нічний час. В той же час, рівень нітриту в основному був пов'язаний із показниками навантаження АТ (ІЧ та ІП), а саме по мірі зниження рівня нітриту спостерігалась тенденція до збільшен-

ня навантаження сист.АТ, що могло свідчити про значущість рівня нітриту для формування АГ (у сукупності з іншими чинниками). Досить значна щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера =0,419-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі (ЕД) при збільшенні навантаження сист. АТ і діаст. АТ вдень та сист. АТ вночі.

Висновки. Підвищення ПАТ у активний і пасивний період доби було пов'язано із зниженням відсотку ПЗВД, а відповідно і розвитком судиннорухової ЕД.

Було виявлено, що збільшення рівня ЕТ-1 супроводжувалося підвищенням варіабельності сист. АТ вдень і вночі, діаст. АТ, ПАТ і САТ вночі. Спостерігалась тенденція до підвищення навантаження сист. АТ на тлі зниження рівня нітриту. Досить велика щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера=0,533-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі, а відповідно розвитку судиннорухової ЕД при збільшенні навантаження сист. АТ вдень та вночі.

Особенности взаимоотношений между артериальным давлением и сосудодвигательной функцией эндотелия у лиц с начальными проявлениями хронической ишемии мозга

Трещинская М.А.

Национальная медицинская академия
последипломного образования П.Л.Шупика

Головченко Ю.И.

Национальная медицинская академия
последипломного образования П.Л.Шупика

Рябиченко Т.М.

Киевская городская клиническая
больница №9

Ключникова О.А.

Киевская городская клиническая
больница №9

Бельская И.В.

Национальная медицинская академия
последипломного образования П.Л.Шупика

Курочкин И.В.

Киевская городская клиническая
больница №9

Вступление. Церебро-васкулярная патология во всех ее проявлениях (острое нарушение мозгового кровообращения и хроническая ишемия мозга) приводят к значимой смертности и инвалидизации населения в нашей стране. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных сосудистых факторов риска хронической ишемии мозга (ХИМ).

Нами было проведено исследование, целью которого была оценка состояния, плотности и характера взаимосвязей между показателями суточного

мониторирования АД (СМАД) и биохимическими показателями сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов с начальными проявлениями ХИМ.

Материал и методы. Нами было обследовано 116 пациентов с начальными проявлениями ХИМ. Всем пациентам было проведено обще-клиническое, клиничко-неврологическое, нейровизуализационное и клиничко-лабораторное обследование, включая определение биохимических маркеров сосудодвигательной функции эндотелия (эндотелин-1 (ЭТ-1) и нитрит) и компрессионная проба с целью оценки потоковазомоторной вазодилатации (ПЗВД).

Результаты и их обсуждение. Процент ПЗВД, полученный в ходе манжетковой пробы статистически значимо коррелировал со средним ПАТ днем ($r=-0,306$, $p=0,002$) и со средним ПАТ ночью ($r=-0,327$, $p=0,001$). Плотная связь отмечалась между уровнем ЭТ-1 и показателями вариабельности АД, при этом преимущественно ночью (сист. АД, диаст. АД, САД, ПАД). Уровень нитрита в основном был связан с показателем нагрузки АД (ИП и ИВ). Достаточно высокая плотность ассоциативной связи (по V Крамеру $=0,419-0,566$) указывала на клиническую значимость относительного риска отклонения уровня нитрита за пределы нормативов (то есть развитие эндотелиальной дисфункции) при повышении нагрузки систолическим и диастолическим АД днем и систолическим АД ночью.

Выводы. Было выявлено, что повышение ПАТ в активный и пассивный период суток было связано с развитием сосудодвигательной ЭД. Выявлено, что повышение уровня ЭТ-1 сопровождалось повышением вариабельности систолического АД днем и ночью, диастолического АД, САД и ПАД ночью. Наблюдалась тенденция к повышению нагрузки систолическим АД на фоне снижения уровня нитрита. Достаточная плотность ассоциативных связей указывала на тенденцию к развитию сосудодвигательной ЭД при повышении нагрузки систолическим АД днем и ночью.

Features of the relationship between blood pressure and endothelial vasomotor function of the initial manifestations of chronic brain ischemia patients

Treschinskaya M.A.

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Golovchenko Y.I.

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Ryabichenko T.M.

Kyiv City Clinical Hospital №9

Klyuchnikova O.A.

Kyiv City Clinical Hospital №9

Belska I.V.

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Kurochkin I.V.

Kyiv City Clinical Hospital №9

Introduction. Cerebrovascular pathology in all its manifestations (acute ischemic stroke and chronic cerebral ischemia) leads to significant mortality and disability in the population in our country. Arterial hypertension (AH) is one of the main factors of cardiovascular risk of chronic cerebral ischemia (ChCI). We carried out a study whose purpose was to assess the state density and the nature of relationships between indicators AP monitoring (DAPM) and biochemical indices of endothelial vasomotor function in patients with initial manifestations of ChCI.

Material and methods. We examined 116 patients with initial manifestations of ChCI. All patients underwent general-clinical, clinical and neurological, neuroimaging, clinical and laboratory examination, including the determination of biochemical markers of vasomotor endothelial dysfunction (endothelin-1 (ET-1) and nitrite) and compression test to assess flow-mediated dilation (FMD).

Results and its discussion. Percentage (FMD) obtained during cuff trials statistically significantly correlated with mean PAT day ($r = -0,306$, $p = 0,002$) and an average PAP night ($r = -0,327$, $p = 0,001$). Tight linkage was observed between the level of ET-1 and indicators of blood pressure variability, thus mainly at night (SBP, DBP, ABP, PBP). The level of nitrite was mainly associated with blood pressure load index. A sufficiently high density of association (by Cramer's $V=0,419-0,566$) points to the clinical significance of the relative risk of rejection nitrite levels beyond the norms (the development of endothelial dysfunction) by increasing the load systolic and diastolic blood pressure and systolic blood pressure during the day at night.

Conclusions. It was found that the increase in PAP in active and passive during the day has been associated with the development of vasomotor ED. It was found that increased levels of ET-1 was accompanied by an increase in the variability of systolic blood pressure during the day and at night, diastolic blood pressure, SBP and DBP at night. There was a trend to an increase in systolic blood pressure load due to lower levels of nitrite. Sufficient density of associative links point to the trend towards the development of vasomotor ED with increasing load systolic blood pressure during the day and at night.

Література

1. Aird W.C. 2007. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation Research*. 100 (2): 158–173.
2. Celermajer, D.S. 1992. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Goochetal. *Lancet*.340:1111-1115.
3. Davignon J., Ganz P. 2004. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 109: 27-32.
4. Goff, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R. et. al (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk.*Circulation*, 129 (25), S49–S73.doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
5. Green D. 2005. Point: flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. *J ApplPhysiol*. 99: 1233–1234.
6. Hadi, H., Carr, CS., Suwaidi, J. (2005) Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*, 1(3), 183–198.
7. Harris A.R., Nishiyama S.K., D.W.Wray, R.S. Richardson 2010. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation. *Hypertension*. 55: 1075-1085.
8. Head, GA. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings / GA Head, K Chatzivlastou, EV Lukoshkova, GL Jennings, CM Reid // *Am J Hypertens*.-2010.- № 23.-P.1074–1081.
9. Hermida, RC. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals /RC. Hermida, MH. Smolensky, DE. Ayala et al. // *Chronobiol Int*. – 2013.-№30.-P.355-410.
10. Kuvin J.T., Karas R.H. 2003. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*. 107(25): 3243-3247.
11. Mancia G., et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
12. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement: what is the International Consensus? [Text] / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou // *Hypertension*.- 2013.- №62.- P.988– 994.
13. O'Brien, E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou, et al. // *J Hypertens*.- 2013.-Vol.31.-№9.-P.1731– 1767.
14. Parati, G. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. // *J Hypertens*.- 2014.-№32.-P.1359-1366.
15. Pretnar Oblak J. 2014. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine. *Bio Med Research International*. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601515>.
16. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. 2013. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci.*9(10):1057-1069.