

Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна

В. В. Генкель, А. О. Салашенко, О. А. Алексеева, М. Н. Денисенко, И. И. Шапошник

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск

Абстракт

Цель. Изучить показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий как непосредственно в общей сонной артерии, так и на удаленном васкулярном участке – плечевой артерии.

Материалы и методы. В исследование включен 71 пациент в возрасте от 40 до 75 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия верифицированного атеросклероза артерий каротидного бассейна. У всех пациентов изучались показатели липидного обмена, гликозилированный гемоглобин, С-реактивный белок, активность антитромбина и фактора Виллебранда. Проводили также дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и пробу с реактивной гиперемией по методике D. S. Celermajer с последующим расчетом скорости сдвига эндотелия.

Результаты. В группе больных с атеросклерозом артерий каротидного бассейна значения эндотелиальной скорости сдвига были достоверно ниже: $413 \pm 122 \text{ с}^{-1}$ и $518 \pm 106 \text{ с}^{-1}$ в первой и второй группах соответственно ($p = 0,007$). На участке плечевой артерии скорость сдвига была достоверно ниже в исходном состоянии ($p = 0,006$), а также на 180-й секунде периода реактивной гиперемии, отражающем период восстановления локального кровотока после перенесенной компрессии и возвращение показателей к исходным ($p = 0,014$). Низкие показатели скорости сдвига в сонной артерии ассоциировались с высокими показателями суммарного стеноза сонных артерий ($r = 0,435$; $p < 0,01$), суммарной площадью всех атеросклеротических бляшек в сонных артериях ($r = 0,399$; $p < 0,05$) и общим размером бляшек ($r = 0,342$; $p < 0,05$), а помимо этого – с повышенным уровнем вЧСРБ ($r = 0,372$; $p < 0,01$) и низкими значениями ХС ЛВП ($r = 0,485$; $p < 0,01$).

Выводы. Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна имели достоверно меньшие значения эндотелиальной скорости сдвига как на интактном участке сонной артерии, так и в плечевой артерии в состоянии покоя, а также на 180-й секунде периода реактивной гиперемии. Низкие значения скорости сдвига в плечевой артерии коррелировали с показателями, характеризующими тяжесть атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна, – суммарным стенозом сонных артерий и суммарной площадью всех атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Ключевые слова: эндотелиальная скорость сдвига, атеросклероз сонных артерий, напряжение сдвига, проба с реактивной гиперемией, дисфункция эндотелия.

Investigation of endothelial shear rate in patients with atherosclerosis of the carotid arteries

V. V. Genkel, A. O. Salashenko, O. A. Alekseeva, M. N. Denisenko, I. I. Shaposhnik

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To study the endothelial shear rate among the patients with atherosclerosis of carotids at the area of common carotid artery and the distant vascular region which brachial artery is.

Material and methods. In research took part 71 patient aged from 40 to 75 years. They were devoted into two groups depending on the availability of verified atherosclerosis carotid arteries. All patients were examined lipid metabolism, glycated hemoglobin, C-reactive protein, antithrombin activity and von Willebrand factor. Also duplex scanning of carotid arteries and reactive hyperemia in DS Celermajer followed by calculation of shear rate endothelium was held.

Results. In the group of patients with carotid atherosclerosis endothelial shear rate values were significantly lower – $413 \pm 122 \text{ s}^{-1}$ and $518 \pm 106 \text{ s}^{-1}$, in the first and second groups accordingly ($p = 0.007$). In the area of the brachial artery shear rate was significantly lower in the initial state ($p = 0.006$), and 180 second period of reactive hyperemia, reflecting local blood flow recovery period after undergoing compression and return parameters to the original ($p = 0.014$). The low shear rate in the carotid artery associated with high total carotid stenosis ($r = 0.435$; $p < 0.01$), the sum of the areas of all atherosclerotic plaques in the carotid arteries ($r = 0.399$; $p < 0.05$) and Plaque Score ($r = 0.342$; $p < 0.05$), but apart from that – with elevated hsCRP ($r = 0.372$; $p < 0.01$) and low HDL-cholesterol values ($r = 0.485$; $p < 0.01$).

Conclusions. Patients with atherosclerotic carotid arteries had significantly lower values of endothelial shear rate as at the intact section of the carotid artery, and the brachial artery segment at rest, as well as the period of 180 seconds of reactive hyperemia. The low values of the shear rate in the brachial artery correlated with indicators of the severity of the atherosclerotic lesions of the carotid arteries as total carotid stenosis and the sum of the areas of all atherosclerotic plaques in the carotid arteries.

Keywords: endothelial shear rate, carotid atherosclerosis, shear stress, reactive hyperemia, endothelial dysfunction.

Артериальный эндотелий является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза. Монослой эндотелиоцитов непрерывно претерпевает воздействие механических сил, возникающих в результате движения крови. Это артериальное давление, действующее перпендикулярно сосудистой стенке, и эндотелиальное напряжение сдвига (ЭНС), возникающее в результате тангенциального действия вязкостных сил на эндотелиальные клетки [1]. Артериальное давление действует на все слои сосудистой стенки, в то время как точкой приложения эффектов скорости и напряжения сдвига является преимущественно эндотелий [2]. Кроме того, ЭНС, находящееся в прямой зависимости от скорости потока крови, диаметра и геометрии сосуда, характеризует каждый конкретный отрезок сосудистого русла. Все это делает понятным роль напряжения сдвига как важнейшего локального регулятора структуры и функции сосуда как в норме, так и при патологии [3].

На сегодняшний день важнейшая роль напряжения сдвига в процессах атерогенеза не подвергается сомнению [4]. В то же время предметом дискуссии являются неодинаковые биологические эффекты различных паттернов локального тока крови, характеризующихся направлением и магнитудой потока – невозмущенного ламинарного, возмущенного ламинарного и турбулентного типов локального кровотока [5]. Ряд системных факторов и конкретный паттерн локального кровотока, в свою очередь, детерминируют различные типы напряжения сдвига – высокое и низкое ЭНС. Од-

нако, несмотря на признанное значение низкого осциляторного ЭНС в формировании и естественном течении атеросклеротической бляшки, роль ЭНС остается до конца не исследованной in vivo в условиях реальной клинической практики у лиц с атеросклеротическим поражением различных артериальных бассейнов [6].

Цель исследования – изучить показатели эндотелиальной скорости сдвига как адекватного суррогатного маркера ЭНС у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий как непосредственно в общей сонной артерии, так и на удаленном васкулярном участке – плечевой артерии.

Материалы и методы

В исследование включен 71 пациент: 36 мужчин и 35 женщин, находящихся на лечении в отделении кардиологии МБУЗ ОТКЗ ГKB №1 г. Челябинска. Изолированная артериальная гипертензия наблюдалась у 23 пациентов из них; сочетание гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) диагностировано у 17 человек; ГБ, осложненная ХСН, – у 11 пациентов. ГБ и ИБС выявлены у 8 включенных в исследование лиц. Диагноз «сахарный диабет 2-го типа» установлен у 19 человек. При этом сахарный диабет 2-го типа осложнял течение ГБ у 7 пациентов, течение ГБ в сочетании с ХСН – у 2 пациентов. У 5 человек исследуемой популяции были диагностированы ГБ и ИБС, осложненные ХСН

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Факторы	Группа 1: n = 47 (M±SD)	Группа 2: n = 24 (M±SD)	p*
Пол, муж./жен.	26/21	10/14	0,22
Возраст, лет	59,6 ± 8,22	53,7 ± 13,2	0,12
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7 ± 3,64	27,0 ± 4,53	0,005
Курение	9	5	0,34
Артериальная гипертензия	43	16	0,008
Ишемическая болезнь сердца	16	10	0,528
Сахарный диабет 2-го типа	15	4	0,17
Хроническая сердечная недостаточность	21	7	0,20
Прием ингибиторов РААС	27	12	0,17
Прием дезагрегантов	19	5	0,15
Прием бета-блокаторов	9	3	0,19
Прием статинов	10	3	0,23

Примечание: * – при $p < 0,05$ различия между группами приняты достоверными; РААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. ИБС на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии выявлена у 3 пациентов. У 2 лиц с установленным «сахарный диабет 2-го типа» не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Первую группу составили 47 пациентов с установленным атеросклерозом артерий каротидного бассейна. Критерием атеросклеротического поражения являлась визуализируемая атеросклеротическая бляшка, оцениваемая в соответствии с Маннгеймским консенсусом. Во вторую группу были включены 24 человека с интактными сонными артериями. Клиническая характеристика исследуемой популяции представлена в табл. 1.

Больные обследованы по единому протоколу. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании, одобренная этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных. Оценивали следующие лабораторные показатели: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гликозилированный гемоглобин, креатинин с расчетом скорости

клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. Оценивали также уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), активность анти-тромбина и фактора Виллебранда (ФВ).

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), оценкой гемодинамики в ОСА и во внутренних сонных артериях (ВСА), атеросклеротической бляшки и локального стенозирования сосуда. Степень тяжести атеросклеротического поражения сонных артерий оценивали по общему размеру атеросклеротических бляшек, который определялся как суммарная высота всех бляшек в сонных артериях без учета их длины, и по суммарной площади всех атеросклеротических бляшек, представляющей собой сумму площадей бляшек в сонных артериях, измеренных в продольной позиции [7].

Проводили также пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ) с помощью ультразвука (УЗ) высокого разрешения по методике D.S. Celermajer линейным датчиком с частотой 7–12 МГц [8]. Плечевую артерию в В-режиме лоцировали в нижней трети плеча (над локтевой ямкой) продольно с использованием анатомических

ориентиров. Оценку пиковой скорости кровотока (см/с) и конечно-диастолического диаметра плечевой артерии (см) проводили до окклюзии и через 60 сек, 2 мин, 3 мин после окклюзии. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Medison EKO7, Samsung.

Напряжение сдвига может быть вычислено следующим образом:

$$\text{напряжение сдвига} = \text{скорость сдвига} \times \text{вязкость крови} \quad (1)$$

Скорость сдвига определяли по формуле:

$$4 \times \text{пиковая скорость кровотока} / \text{диаметр артерии} \quad (2)$$

Измерение вязкости крови предполагает инвазивное исследование, что является достаточно трудоемким процессом, поскольку ввиду высокой суточной вариабельности данного показателя необходимо его многократное прямое измерение [9]. В тех случаях, когда не проводится прямого инвазивного определения вязкости крови, скорость сдвига может использоваться в качестве адекватного косвенного показателя напряжения сдвига [10].

На сегодняшний день используется несколько вариантов расчета скорости сдвига [11]. Все они, однако, являются производными формулы, описывающей закон Хагеля – Пуазеля. В тех случаях, когда измеряется пиковая скорость кровотока, предпочтительным вариантом расчета скорости сдвига является используемый нами способ [12, 13].

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v.22. Статистический анализ проводили следующим образом: для количественных признаков сравнение осуществляли с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, для категориальных признаков – с помощью критерия χ^2 [14]. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена с оценкой достоверности и силы связи.

Результаты

Из представленных выше данных можно сделать вывод, что больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Среди пациентов с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна (АС АКБ) была достоверно больше доля лиц, имеющих артериальную гипертензию. Кроме того, значения индекса массы тела были выше в первой группе исследуемых больных.

В табл. 2 отражены результаты лабораторных методов исследования.

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий в количестве пациентов с сахарным диабетом,

средние значения гликозилированного гемоглобина в группе больных с АС АКБ были достоверно выше. Другой значимый проатерогенный фактор – С-реактивный белок – тоже был выше в первой группе: $4,00 \pm 4,05$ против $2,66 \pm 3,14$ ($p=0,04$). Исследуемые показатели липидного обмена были сопоставимы в обеих группах.

По результатам проведенного дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна средняя ТКИМ ((ТКИМ ЛОСА+ ТКИМ ПОСА) / 2) в первой группе составляла $1,06 \pm 0,16$ мм, во второй – $0,93 \pm 0,18$ мм ($p=0,005$). Значения общего размера бляшек в группе больных АС АКБ были равны $3,33 \pm 1,42$ мм, суммарный стеноз сонных артерий составлял $79,1 \pm 56,7\%$.

Определение скорости сдвига в соответствии с вышеприведенной формулой проводили на участке общей сонной артерии, свободном от атеросклеротических бляшек, преимущественно в ее средней трети (вне области бифуркации). Значения эндотелиальной скорости сдвига в группе больных с АС АКБ были достоверно ниже: $413 \pm 122 \text{ с}^{-1}$ и $518 \pm 106 \text{ с}^{-1}$ в первой и второй группах соответственно ($p=0,007$).

В качестве сосудистого бассейна, свободного от макроскопически визуализируемого атеросклероза и подлежащего измерению скорости сдвига, был определен участок плечевой артерии. У всех больных осматривали подключичные артерии с обеих сторон с целью исключения атеросклеротического поражения (атеросклеротические бляшки). На данном сосудистом участке определяли значения скорости сдвига в стационарном состоянии и в период реактивной гиперемии через 60, 120 и 180 секунд после дефляции манжеты тонометра. Результаты проведенных измерений представлены в табл. 3.

Таким образом, значения скорости сдвига в группе больных с АС АКБ были достоверно ниже в исходном состоянии, а также на 180-й секунде периода реактивной гиперемии, отражающем период восстановления локального кровотока после перенесенной компрессии и возвращение показателей к исходным. В то же время скорость сдвига в период реактивной гиперемии с момента декомпрессии манжеты тонометра вплоть до 180-й секунды существенно не отличалась в двух группах.

При проведении корреляционного анализа низкие значения скорости сдвига, измеренной на участке плечевой артерии, ассоциировались с мужским полом ($r=0,465$; $p<0,01$), диагностированным сахарным диабетом ($r=0,333$; $p<0,01$), снижением активности антитромбина ($r=0,586$; $p<0,01$), а также с высокими значениями показателей, характеризующих степень тяжести атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна, – суммарным стенозом сонных артерий ($r=0,307$; $p<0,05$) и суммарной площадью атеросклеротических бляшек ($r=0,389$; $p<0,01$).

В свою очередь, низкие показатели скорости сдвига в сонной артерии ассоциировались

Таблица 2. Результаты лабораторных методов исследования

Факторы	Группа 1: n = 47 (M±SD)	Группа 2: n = 24 (M±SD)	p
Общий ХС, ммоль/л	4,84 ± 1,13	5,01 ± 0,97	0,67
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74 ± 1,12	2,75 ± 1,08	0,93
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33 ± 0,36	1,44 ± 0,37	0,28
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,96 ± 0,96	0,80 ± 0,29	0,89
Триглицериды, ммоль/л	1,71 ± 0,66	1,71 ± 0,60	0,93
Креатинин, мкмоль/л	105 ± 25,3	104 ± 16,9	0,31
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	60,1 ± 15,5	62,0 ± 15,1	0,92
вЧСРБ, мг/л	4,00 ± 4,05	2,66 ± 3,14	0,04
Гликозилированный гемоглобин, %	5,89 ± 1,51	4,91 ± 0,77	0,005
Активность антитромбина, %	100 ± 19,1	103 ± 11,8	0,96
Активность фактора Виллебранда, %	138 ± 36,6	145 ± 44,9	0,35

Примечание: вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Таблица 3. Скорость сдвига в постокклюзионной реактивной гиперемии на участке плечевой артерии

Скорость сдвига, сек ⁻¹	Группа 1: n = 47 (M±SD)	Группа 2: n = 24 (M±SD)	p
Скорость сдвига, 0 сек	530 ± 165	687 ± 177	0,006
Скорость сдвига, 60 сек	621 ± 279	698 ± 253	0,23
Скорость сдвига, 120 сек	522 ± 193	574 ± 157	0,26
Скорость сдвига, 180 сек	483 ± 129	580 ± 144	0,014

с высокими показателями суммарного стеноза сонных артерий ($r=0,435$; $p<0,01$), суммарной площадью бляшек ($r=0,399$; $p<0,05$) и их общим размером ($r=0,342$; $p<0,05$), а помимо этого – с повышенным уровнем вЧСРБ ($r=0,372$; $p<0,01$) и возрастом больных ($r=0,485$; $p<0,01$).

Обсуждение

Атеросклеротическое поражение сосуда, независимо от его локализации, является результатом

взаимодействия проатерогенных и атеропротективных факторов как на системном уровне, так и на локальном. В нашем исследовании группа больных с верифицированным атеросклерозом сонных артерий отличалась более выраженными показателями таких системных проатерогенных факторов, как воспаление (вЧСРБ) и нарушение углеводного обмена. При оценке и анализе местных гемодинамических особенностей пораженного региона также были выявлены существенные отличия, которые являются составной частью локального проатерогенного

профиля. Снижение напряжения и скорости сдвига у больных с атеросклерозом сонных артерий как на пораженной, так и на интактной стороне наблюдалось целым рядом исследователей [14, 15]. Однако, помимо этого, аналогичные локальные изменения ЭНС были впервые выявлены и на участке плечевой артерии, свободном от макроскопически визуализируемого атеросклеротического поражения: достоверное снижение скорости сдвига наблюдалось в бассейне верхних конечностей как в стационарном состоянии, так и после смоделированного ишемического стимула. Необходимо отметить ранее полученные данные Spring et al., свидетельствующие о том, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей отмечается снижение напряжения сдвига в сонных артериях независимо от наличия в них атеросклеротической бляшки [16]. Таким образом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и атеросклеротическим поражением одного сосудистого бассейна идентичный (проатерогенный) локальный гемодинамический профиль может наблюдаться и в интактном бассейне, что ставит под вопрос локальность подобных изменений.

Показатели, характеризующие степень атеросклеротического поражения сонных артерий (общий размер и суммарная площадь атеросклеротических бляшек, суммарный процент стенозирования), ассоциировались с низкими значениями скорости сдвига не только непосредственно в сонных артериях, но также и на участке плечевой артерии. Некоторые различия в коррелятах скорости сдвига в разных сосудистых бассейнах могут говорить об их неодинаковом вкладе в процесс атерогенеза на каждом конкретном участке. Так, например, плечевая артерия, являясь сосудом мышечного типа, имеет несколько иные детерминанты показателей, ответственных за скорость и напряжение сдвига. Диаметр плечевой артерии в большей степени, нежели диаметр сонной артерии, подвержен нейрогуморальным (функциональным) влияниям и в конечном итоге более чувствителен к нарушению сосудодвигательной функции в рамках эндотелиальной

дисфункции [17, 18]. Этим может объясняться взаимосвязь скорости сдвига в плечевой артерии со снижением активности антитромбина, наблюдающимся при эндотелиальной дисфункции [19]. В то же время скорость сдвига в сонных артериях как сосудах мышечно-эластического типа ассоциировалась с факторами, ответственными за необратимое (структурное) ремоделирование стенки сосуда: возраст и воспаление, которое ведет к утолщению стенки и диаметра сосуда, а следовательно, и к уменьшению скорости сдвига [20, 21].

Выводы

1. Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна имели достоверно меньшие значения эндотелиальной скорости сдвига на интактном участке сонной артерии.

2. В группе больных с атеросклерозом артерий каротидного бассейна значения эндотелиальной скорости сдвига были достоверно ниже на артериальном участке, не являющемся непосредственно пораженным атеросклерозом, – плечевой артерии – как в состоянии покоя, так и на 180-й секунде периода реактивной гиперемии.

3. Низкие значения скорости сдвига в плечевой артерии коррелировали с показателями, характеризующими тяжесть атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна, – суммарным стенозом сонных артерий и суммой площадей всех атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Maksimenko AV, Turashev AD. Functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology conditions. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;2:4-18. In Russian (Максименко АВ, Турашев АД. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;2:4-18).
2. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular Wall Shear Stress: Basic Principles and Methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46:9-15.
3. Frueh J. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovasc Res*. 2013;99:334-41.
4. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379-93.
5. Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15:430-40.
6. Cheng C, Helderma F, Tempel D, Segers D, Hierck B, Poelmann R, van Tol A, Duncker DJ, Robbers-Visser D, Ursem NT, van Haperen R, Wentzel JJ, Gijzen F, van der Steen AF, de Crom R, Krams R. Large variations in absolute wall shear stress levels within one species and between species. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):225-35.
7. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lobmann T. Carotid Plaque Area: A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy. *Stroke*. 2002;33:2916-22.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
9. Pyke KE. Peak vs total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol*. 2007;102:1510-19.
10. Widlansky ME. Shear stress and flow-mediated dilation: all shear responses are not created equally. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:31-2.
11. Pyke KE, Tschakovsky ME. Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol*. 2007;102:1510-19.
12. Gibbs BB, Dobrosielski DA, Lima M, Bonekamp S, Stewart KJ, Clark JM. The association of arterial shear and flow-mediated dilation in diabetes. *Vasc Med*. 2011;16:267-75.
13. Nisbiyama SK, Walter WD, Berkstresser K. Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate. *J Appl Physiol*. 2007;103:843-51.
14. Maluk J, Kudlik J, Tuka V, Chytilov E, Adamec J, Romanov K, Tesa V. Common Carotid Wall Shear Stress and Carotid Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease Patients. *Physiol Res*. 2012;61(4):355-61.
15. Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, Pujia A. In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1997;28(5):993-8.
16. Spring S, van der Loo B, Krieger E, Amann-Vesti BR, Rousson V, Koppensteiner R. Decreased wall shear stress in the common carotid artery of patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: relation to blood rheology, vascular risk factors, and intima-media thickness. *J Vasc Surg*. 2006;43(1):56-63.
17. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(5):1072-9.
18. Dyson KS, Shoemaker JK, Hughson RL. Effect of acute sympathetic nervous system activation on flow-mediated dilation of brachial artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;4:1446-53.
19. Kosobyan EP, Yarek-Martynova IR, Yasamanova AN, Kolesnikova TI, Martynov M. J. Endothelial dysfunction in development of cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;1:42-8. In Russian (Кособян Е.П., Ярек-Мартьянова И.Р., Ясманова А.Н., Колесникова Т.И., Мартынов М.Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2012;1:42-8).
20. Irace C, Carallo C, Crescenzo A, Motti C, De Franceschi MS, Mattioli PL et al. NIDDM is associated with lower wall shear stress of the common carotid artery. *Diabetes*. 1999;48:193-7.
21. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Rose KM, Couper DJ, Tracy RE, Evans GW, Brancati FL, Mehta JL. Common carotid arterial interadventitial distance (diameter) as an indicator of the damaging effects of age and atherosclerosis, a cross-sectional study of the Atherosclerosis Risk in Community Cohort Limited Access Data (ARICLAD), 1987-89. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;3:4-11.