

Упрощенный алгоритм видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии

*Дальневосточный государственный медицинский университет
680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
e-mail: gladkova1982@mail.ru*

Реферат

Введение и цель работы. Сотрудниками кафедры факультетской терапии ДВГМУ длительное время ведется изучение микроциркуляторного русла (МЦР) с использованием метода видеобиомикроскопии конъюнктивы (ВБМСК) в том числе у курящих молодых людей и больных ИБС. В данной работе предпринята попытка упрощения алгоритма проведения ВБМСК и анализа полученных данных у курящих и прекративших курить молодых людей. Для поиска наиболее информативных параметров МЦР, восстанавливающихся после прекращения курения использовали математическую модель логистической регрессии. Цель данного исследования состояла в поиске более значимых (чувствительных) параметров МЦР для анализа результатов и оценки динамики положительных изменений, происходящих в микрососудистом русле после прекращения курения.

Материал и методы исследования. Исследовали количественные и качественные параметры микроциркуляции у практически здоровых прекративших курение и курящих молодых людей (n=51) методом компьютерной ВБМСК. Полученные результаты обработали методом логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявили 2 наиболее значимых параметра МЦР, которые увеличиваются после прекращения курения, и, с 97,7% вероятностью, позволяют отличить прекратившего курить индивидуума от курящего. Это признаки: «артериоло/венулярный коэффициент» и «количество капилляров на конъюнктиве левого глаза».

Выводы. Предложен упрощенный алгоритм обследования методом ВБМСК с регистрацией и анализом только двух количественных параметров МЦР. Данные параметры наиболее объективно отражают восстановление микроциркуляции у молодых людей после отказа от курения.

Ключевые слова: микроциркуляция, микроциркуляторное русло, видеобиомикроскопия бульбарной конъюнктивы, отказ от курения, логистическая регрессия.

Введение

Отказ от курения в молодом возрасте входит в общую стратегию профилактики таких социально значимых заболеваний как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь лёгких, рак легких и многих других. Изучение изменений в самом чувствительном звене сосудистой системы – сосудах микроциркуляторного русла - у прекративших курение табака, представляет не только определенный научный интерес, но, несомненно, и практическое значение.

Видеобиомикроскопия конъюнктивы (ВБМСК) является информативным, не инвазивным методом прижизненной визуализации структуры и функций микрососудов бульбарной конъюнктивы, позволяя изучать изменения, происходящие в микроциркуляторном русле (МЦР) при воздействии разнообразных факторов, в том числе курения и отказа от него.

Сотрудниками кафедры факультетской терапии ДВГМУ в течение длительного времени с использованием данного метода изучается влияние курения на МЦР [11, 13]. Указанные исследования продемонстрировали неблагоприятное влияние никотина на микрососуды конъюнктивы, проявляющееся уменьшением среднего диаметра артериол, количе-

ства капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы (феномен рарификации) и усугублением микроциркуляторных нарушений в виде усиления внутрисосудистой агрегации эритроцитов [12].

С 2014 года начато изучение проблемы состояния микроциркуляции у прекративших курить молодых людей. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии отказа от курения на структуру микрососудистого русла [9, 10].

Методика проведения исследования и анализа видео и фотоматериалов ВБМСК представляет собой сложный процесс, результатом которого является получение большого числа цифровых значений по различным параметрам МЦР и микроциркуляции (МЦ), что не позволяет широко применять такой высоко информативный метод диагностики и оценки динамики МЦ-изменений, каким является ВБМСК, в рутинной клинической практике.

В настоящей работе предпринята попытка представить упрощенный алгоритм анализа регистрируемых при ВБМСК данных. Это позволит ускорить, упростить и стандартизировать анализ полученных параметров МЦ у курящих и прекративших курить молодых людей.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Цель исследования — поиск более значимых (чувствительных) параметров МЦР для анализа результатов и оценки динамики положительных изменений, происходящих в микрососудистом русле после прекращения курения.

Материал и методы исследования

Исследование проводили среди студентов ДВГМУ, прошедших диспансеризацию и признанных практически здоровыми ($n=51$). Обследованные не имели хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также отягощенного по этим заболеваниям анамнеза. В исследование не включали студентов, имеющих острые и хронические заболевания конъюнктивы и использующих глазные капли, контактные линзы, назальные сосудосуживающие спреи. У всех было получено добровольное согласие на участие в исследовании. Испытуемые были разделены на 2 группы: 1 группа — прекратившие курение ($n=35$, мужчин и женщин в соотношении 20:15, в возрасте от 18 до 29 лет, в среднем — $21,71 \pm 0,46$ лет ($M \pm m$, M - среднее значение, m - ошибка среднего)). Длительность курения варьировала от 1 до 20 лет, в среднем — $4,67 \pm 0,69$ лет, давность прекращения курения — от 1 месяца до 10 лет, в среднем — $2,63 \pm 0,43$ лет, 2 группа - курящие ($n=16$, мужчин и женщин в соотношении 6:10, средний возраст — $21,62 \pm 0,72$ лет).

Компьютерную ВБМСК проводили с использованием модифицированной на кафедре факультетской терапии ДВГМУ установки [8], состоящей из щелевой лампы ШЛ-2Б, цифровой видеокамеры, жестко фиксированной к одному из окуляров офтальмологического микроскопа, и персонального компьютера. Подобная модификация позволяет получать высококачественное видеоизображение и микрофотографии с увеличением в 96 крат (оптика щелевой лампы 8 крат и видеокамера 12 крат). Морфометрию микрососудов осуществляли по фотографиям (сохраненные стоп-кадры видео изображения) с помощью предварительно откалиброванной экранной линейки Universal Desktop Ruler (РФ, 2005 год), результаты получали в микрометрах. В ходе анализа фото и видео материалов фиксировали 27 количественных признаков (измеряли средние диаметры и количество микрососудов на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы каждого глаза, распространенность ВСАЭ (заявка на изобретение №2016110041)), а также оценивали качественные признаки (нарушение ангио архитектуры микрососудов, степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) [2], наличие очагов отека конъюнктивы и др.) — всего 14 качественных признаков.

Для анализа взаимосвязи между признаком «Группа наблюдения», выступающим в роли группирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии [3, 4, 5] с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Цель данного анализа заключалась в установлении комбинаций качественных и количественных признаков, определяющих вероятности отнесения

анализируемых наблюдений к отдельным группам сравнения (прекратившие курить или курящие). Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной группе, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Для наглядности полученных уравнений логит-регрессии использовались графики с ROC-кривыми [4, 5]. Нами было отобрано одно уравнение и ROC-кривая к нему.

Анализ методом логистической регрессии выполнен в Центре Биостатистика с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-23.

Результаты исследования

Всего было получено более 25 уравнений логистической регрессии, из них 5 имели высокие значения верного предсказания — более 88,2%.

Важно было выбрать такое уравнение, на значимость и прогностическую ценность которого, не влияли бы данные о курении, а учитывалось только влияние признаков, отражающих изменения микроциркуляторных параметров, позволяющих отнести обследованного индивидуума к группе прекративших курить или курящих.

Уравнение, отвечающее заданным параметрам, представлено в виде таблицы 1.

Представленное уравнение содержит всего две количественные характеристики: «число капилляров на конъюнктиве левого глаза» и «среднее значение артериоло/венулярного коэффициента по обоим глазам». Вклад каждого из указанных признаков в формирование данного уравнения практически идентичный, что подтверждается значениями стандартизованных коэффициентов (1,7294 и 1,7797 соответственно). Тест согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow Test), для нашего уравнения, демонстрирует высокий уровень значимости $-0,8241$, т.е. эта модель является адекватной.

Средние значения отобранных уравнением логистической регрессии признаков в двух группах, представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 средние значения, могут служить эталоном, для интерпретации полученных при ВБМСК данных.

Таким образом, у обследованных молодых людей из 14 качественных и 27 количественных признаков методом логистической регрессии выявлены 2 наиболее значимых параметра МЦР, которые увеличиваются после прекращения курения, позволяя с 97,7% вероятностью отличить прекратившего курить индивидуума от курящего. Оба эти параметра отражают количественные характеристики сосудов микроциркуляции. Качественные признаки, характеризующие микрогемореологию и сосудистую проницаемость, не показали такой высокой специфичности и прогностической значимости.

Уравнение логистической регрессии

Таблица 1

Параметр	коэффициенты, для включения в уравнение	стандартная ошибка (среднего)	статистика Вальда χ^2	достигнутые уровни значимости p	Стандартизованные коэффициенты
свободный член	-23,826	7,9671	8,9434	0,0028	
число капилляров на конъюнктиве левого глаза	1,6683	0,5511	9,164	0,0025	1,7294
среднее значение артериоло/веноулярного коэффициента по обоим глазам	31,562	12,9469	5,9429	0,0148	1,7797

Примечание: Association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant=97,7 %, Somers'D 0,954, Hosmer-Lemeshow Test = 4,351 with 8 DF (p=0,8241).

Средние значения параметров, включенных в уравнение логистической регрессии в группах прекративших курение и курящих испытуемых (M±m)

Таблица 2

Параметр	Прекратили курить (n=35)	Курящие (n=16)	Уровни значимости «p» Критерий Ван дер Вардена
A/B коэффициент	0,5 ± 0,02	0,39 ± 0,01	p ₁ =0,0001
Количество капилляров на 1 мм ² конъюнктивы левого глаза, ед/мм ²	7,96 ± 0,25	5,26 ± 0,3	p ₁ <0,0001

p₁ — для различий между группами прекративших курить и курящих.

Обсуждение результатов

Статистически значимое увеличение диаметра артериол после отказа от курения в сравнение с курящими (18,27±0,61 мкм и 12,8±0,44 мкм, p₁<0,0001) и, соответственно, увеличение артериоло/веноулярного коэффициента, было продемонстрировано в предыдущих наших публикациях [9, 10]. Артериолы, по нашим наблюдениям, являются наиболее чувствительными к влиянию никотина, т.к. расположены первыми на пути тока крови через сосуды микроциркуляции и получают максимальную концентрацию никотина, воздействующую на их рецепторы. Являясь сосудами мышечного типа, они способны быстро менять свой диаметр под воздействием никотина. Хроническое курение истощает выработку NO эндотелием артериол, вызывая эндотелиальную дисфункцию, что приводит к хроническому спазму этих сосудов [14, 15, 16]. После прекращения курения, постепенно восстанавливается NO-продуцирующая функция эндотелия и увеличивается диаметр артериол.

Увеличение количества капилляров у прекративших курить также нашло отражение в более ранних наших исследованиях [9, 10], в которых было установлено, что феномен рарификации капилляров, возникающий при курении, исчезает после отказа от него, при этом количество капилляров увеличивается до показателя некурящих. Наибольшее различие между группами по количеству капилляров продемонстрировали показатели, полученные с левого

глаза. Данный феномен, как мы полагаем, связан с особенностями метода компьютерной ВБМСК. Левый глаз удобнее исследовать, подбирается оптимальное освещение зоны визуализации, она максимально выводится к окуляру микроскопа и более доступна для обследования, получается более яркое изображение сосудов МЦР и, соответственно, визуализируется большее количество капилляров, в сравнение с правым глазом.

Качество полученной модели, кроме процента верных отнесений, проверили построенной ROC-кривой. Здесь оценивали площадь под ROC-кривой, которая составила 0,9768 (рис. 1). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для отнесения обследуемого к группе курящих или прекративших курить.

Для оценки уравнения логистической регрессии с двумя группирующими показателями («прекратившие курить» и «курящие»), рассчитывается вероятность того или иного исхода по формуле:

$$P_1 = \frac{\exp(BETA)}{1 + \exp(BETA)}$$

Величина BETA автоматически вычисляется компьютерной программой с помощью полученного уравнения логистической регрессии по формуле:

$$BETA = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_k * x_k$$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

где a_0 — свободный член, a_1, a_2, \dots, a_k — коэффициенты уравнения, x_1, x_2, \dots, x_k — отобранные алгоритмом признаки (предикторы), у которых соответствующие коэффициенты $a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$ статистически значимы. Отсортировав все случаи наблюдения по величине ВЕТА можно выявить наиболее «типичных» пациентов относящихся к одной из двух исследуемых групп.

Для иллюстрации адекватности полученной математической модели приводим клинические данные «типичных» пациентов, отобранных по величине ВЕТА (рис. 2–5).

Выводы

При комплексном анализе всех количественных и качественных признаков, отражающих состояние

МЦР у прекративших курить, методом логистической регрессии, определены наиболее значимые показатели, которые восстанавливаются в молодом возрасте после отказа от курения. Это «артериоло/венулярный коэффициент» и «количество капилляров на конъюнктиве левого глаза». Таким образом, можно предложить упрощенный алгоритм проведения ВБМСК и анализа полученных данных. Для обследования прекративших курить и курящих молодых людей исследователю достаточно получить значение «артериоло/венулярного коэффициента» (измерив диаметры артериол и венул на конъюнктиве обоих глаз) и произвести подсчет среднего количества капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы левого глаза. Использование только двух параметров МЦР укорачивает время обследования испытуемо-

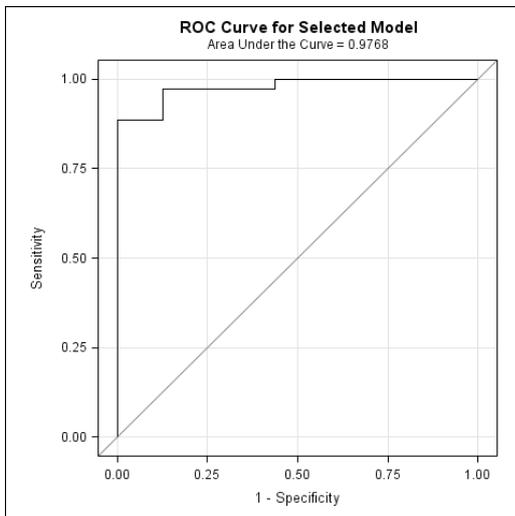


Рис. 1. ROC-кривая, демонстрирует уравнение логистической регрессии с двумя количественными переменными, приведенными в таблице 1

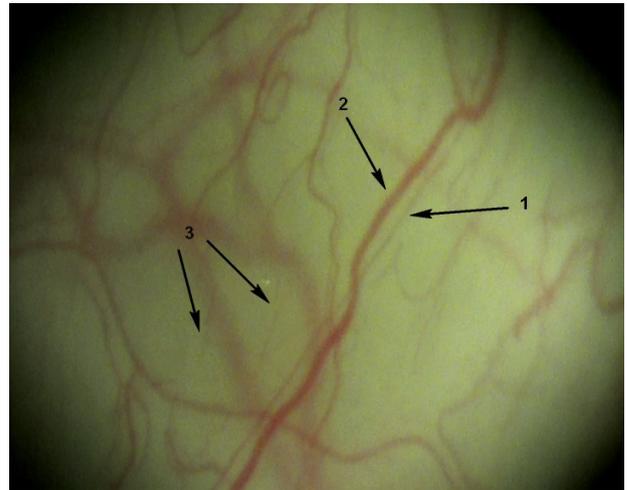


Рис. 2. Испытуемый 3. 24 лет, курит 10 лет по 10 сигарет в день. 1 — артериола ($d=9,6 \text{ мкм}$), 2 — венула ($d=28,4 \text{ мкм}$), а/в коэффициент — $0,3395$, 3 — капилляры, количество капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы левого глаза — $4,01 \text{ ед/мм}^2$. Значение коэффициента ВЕТА самое минимальное ($-6,421$), вероятность отнесения к группе курящих равна $0,99838$

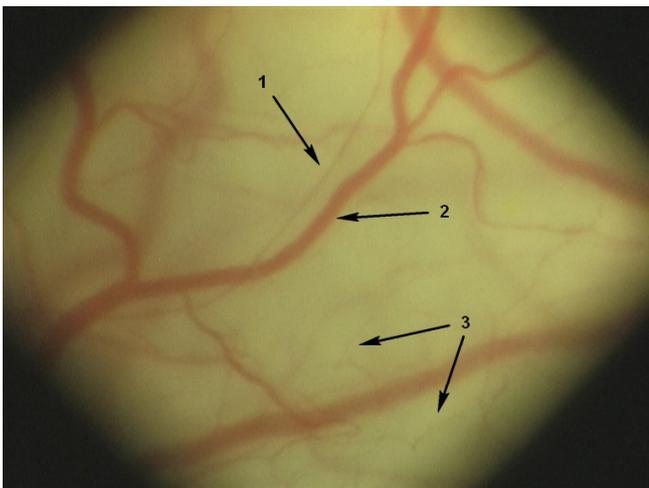


Рис. 3. Испытуемая Б. 22 лет, курит 8 лет по 12 сигарет в день. 1 — артериола ($d=10,6 \text{ мкм}$), 2 — венула ($d=38,2 \text{ мкм}$), а/в коэффициент — $0,28$, 3 — капилляры, количество капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы левого глаза — $6,03 \text{ ед/мм}^2$. Значение коэффициента ВЕТА ($-5,0276$), вероятность отнесения к группе курящих равна $0,99349$

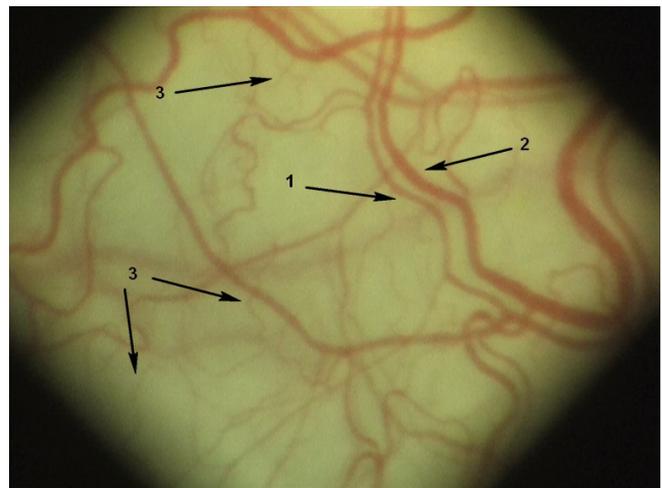


Рис. 4. Испытуемый П. 18 лет, курил 1,5 года по 4 сигареты в день, не курит 5 лет. 1 — артериола ($d=15,7 \text{ мкм}$), 2 — венула ($d=38,2 \text{ мкм}$), а/в коэффициент — $0,41$, 3 — капилляры, количество капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы левого глаза — $9,3 \text{ ед/мм}^2$. Максимальное положительное значение коэффициента ВЕТА ($14,843$), вероятность отнесения к группе прекративших курение равна 1

го, стандартизирует процедуру ВБМСК и анализа полученных данных, а также делает доступным этот метод в более широкой практике. Полученную модель можно использовать в качестве объективного количественного признака, отражающего восстановление микроциркуляторного русла у молодых людей после отказа от курения.

В доступной литературе имеются примеры успешного внедрения в клиническую практику и использования метода ВБМСК, упрощенного или модифицированного исследователями. Так, сотрудники РГМУ им. Пирогова под руководством профессора Михеевой И.Г. совместно с врачами Измайловской детской городской клинической больницы г. Москвы используют ВБМСК для своевременной диагностики микроциркуляторных нарушений у детей при различных заболеваниях, а также предлагают использовать данный метод в оценке степени тяжести микроциркуляторных расстройств и разработке программ реабилитации детей [6, 7]. Имеется опыт применения модифицированной бульбарной микроскопии в оценке дебюта гемостазиологических катастроф коллегами Рост ГМУ на базе МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко» и МБУЗ «Городской поликлиники №9» у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС [1].

Предложенный нами алгоритм отличается от указанных выше разработок своей простотой (регистрация только двух количественных параметров), высокой предсказательной ценностью и рекомендацией использования данного алгоритма у практически здоровых молодых людей, прекративших куре-

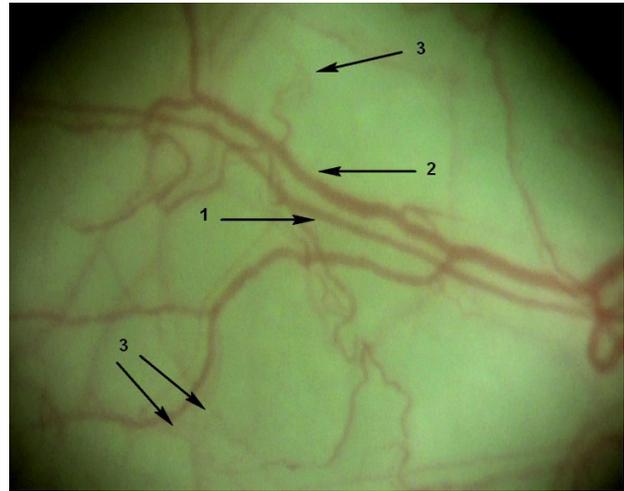


Рис. 5. Испытуемый С. 21 года, курил 1,5 года по 8 сигарет в день, не курит 8 мес, 1 — артериола ($d=17,6$ мкм), 2 — венола ($d=38,7$ мкм), а/в коэффициент — 0,45, 3 — капилляры, количество капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы левого глаза — 4,3 ед/мм². Положительное значение коэффициента ВЕТА (12,6102), вероятность отнесения к группе прекративших курение равна 1.

ние для оценки динамики положительных сдвигов, в группе прекративших курить, и для мотивации курящих к отказу от курения, демонстрируя им участки конъюнктивы с измененными сосудами в сравнение с нормой. Исследование микроциркуляции предложенным методом может осуществлять врач-офтальмолог, врач общей практики (при специально оборудованном рабочем месте), а также сотрудники кафедр и научно-исследовательских лабораторий.

Литература

1. Воробьев Б.И., Воробьев В.Б., Зибарев А.Л., Воробьева Э.В., Папоян С.Ш. Эффективность модифицированной бульбарной микроскопии, как достоверного своевременного метода оценки дебюта гемостазиологических катастроф // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. №5. С. 31-36.
2. Жмеренецкий К.В., Кузьмин И.Н., Сиротин Б.З., и др. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (*sludge-rheophenon*) в сосудах микроциркуляторного русла подростков с лабильной артериальной гипертензией // «Доказательная медицина — основа современного здравоохранения»: *Материалы XII Международного конгресса, 29-31 мая 2013 г., Хабаровск: Ред.изд. центр ИПКСЗ*. 2013. С. 137-138.
3. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. *Руководство для авторов, редакторов и рецензентов/пер. с англ. под ред. Леонова В.П.* — М.: *Практическая Медицина*, 2011. 480 с.
4. Леонов В.П. *Логистическая регрессия в медицине и биологии*. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm - http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_9.htm.
5. Леонов В.П. *Логистическая регрессия и ROC-анализ*. URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_4.htm.
6. Михеев О.В., Константинов О.Г., Кругляков А.Ю., и др. Оптимизация диагностики микроциркуляторных расстройств у детей с использованием видеокамеры нового поколения // *Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI Веке»*. 2010. Т. 12. №3. С. 260-261.
7. Михеева И.Г., Ефимцева Е.А., Верещагина Т.Г., и др. Особенности микроциркуляции бульбарной конъюнктив-

вы у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Вестник РГМУ*. 2011. №1. С. 44-48.

8. Сиротин Б.З., *Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография/ Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ*, 2008. 156 с.
9. Сиротин Б.З., Корнеева Н.В. Влияние прекращения курения на микроциркуляторное русло практически здоровых лиц молодого возраста // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. №1. С. 67-69. doi: 10.17116/terarkh201688167-69
10. Сиротин Б.З., Корнеева Н.В., Явная И.К. Состояние микроциркуляторного русла у прекративших курить, практически здоровых лиц молодого возраста // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015. №1. С. 13-15.
11. Сиротин Б.З., Шевцов Б.П., Давидович И.М. и др. Влияние курения табака на микроциркуляцию сосудов бульбарной конъюнктивы у молодых больных ишемической болезнью сердца // *Терапевтический архив*. 1982. №3. С. 70-73.
12. Сиротин Б.З., Явная И.К., Жмеренецкий К.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных ишемической болезнью сердца и влияние на него курения табака // *Профилактическая медицина*. 2013. №3. С. 44-48.
13. Явная И.К. Влияние курения табака на микроциркуляторное русло у практически здоровых лиц молодого возраста // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012. №4. С. 9-11.
14. Baer F.M. *Dysfunctional Endothelium as a Target Organ — Clinical Implications for Therapeutic Interventions?* // *Herzkreislauf*. 1998. Vol. 9. P. 284-286.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

15. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // *Circulation*. 1993. Vol. 88 (5 Pt 1). P. 2149. doi: 10.1161/01.CIR.88.5.2149

16. Santo-Tomas M, Lopez-Jimenez F, Machado H, et al. Effect of cigar smoking on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy young adults // *Am Heart J* 2002. №143. P.83. doi: 10.1067/mhj.2002.119765

UDK [617.741–005:613.844–053.81]

Korneeva N. V.

The simplified algorithm of the video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva in the young quitted smoking subjects by means of the logistic regression method

Far Eastern State Medical University
680000, Khabarovsk, 35 Muravieva-Amurskogo St.
e-mail: gladkova1982@mail.ru

Abstract

Introduction and the aim of the research. The staff of the faculty therapy department of FESMU for a long time has been studying the microvasculature (MV) by the method of bulbar conjunctiva video biomicroscopy (CAVBM) in smoking young people and the patients with ischemic heart disease. In this research we tried to find the simplified algorithm of the CAVMB and the analysis of the obtained data in current and former young smokers. We used mathematical model of logistic regression for the search of the most informative MV parameters which recovered after smoking cessation. The aim of this study was to find more significant (sensitive) parameters for analysis of the results and assessment of dynamics in the positive microcirculatory changes after smoking cessation.

Material and the methods. Using a computer-assisted video biomicroscopy (CAVBM) of the bulbar conjunctiva, microcirculatory parameters were studied in generally healthy young adults who were current or former smokers (n=51). Qualitative and quantitative parameters of MV were processed by a logistic regression method.

Results and their discussion. The two most significant MV parameters were identified. These parameters were found to be increased after smoking cessation and therefore can be used to determine, with a probability of 97.7%, whether an individual is a current or former smoker. These two parameters are the arteriole-to-venule ratio (AVR) and the number of capillaries in the left eye.

Conclusions. We suggest a new simplified algorithm of the CAVMB with registration and analysis of only two MV quantitative parameters. We appreciate these parameters as the most objectively demonstrating the recovery of microcirculation in young subjects who quitted smoking.

Keywords: microcirculation, microcirculatory bed, video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva, quit smoking, smoking cessation, logistic regression.

References

1. Vorobyov B.I., Vorobyov V.B., Zibarev A.L., Vorobyova E.V., Papoyan S.S. The effectiveness of the modified bulbar microscopy as a reliable modern estimates debut thrombotic and hemorrhagic accidents // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013. №5. S. 31-36. [In Russian]

2. Zhmerenetsky K.V., Kuzmin I.N., Sirotn B.Z., Kaplieva E.V., Sirotnina Z.V. Intravascular aggregation of erythrocytes (sludge-phenomenon) in the vessels of microcirculatory bed in adolescents with labile hypertension. «Dokazatel'naja medicina – osnova sovremennogo zdravoohraneniya»: *Materialy XII Mezhdunarodnogo kongressa*, 29-31 maja 2013 g. Habarovsk: Red.izd. centr IPKSZ; 2013: 137-138. [In Russian]

3. Lang T. A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. The management for authors, editors and reviewers the translation from English under Leonov V.P. version. Moscow: *Prakticheskaja Medicina*; 2011. [In Russian]. doi: 10.1097/00006205-199705000-00022.

4. Leonov V.P. Logisticheskaya regressiya v meditsine i biologii. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_9.htm.

5. Leonov V.P. Logisticheskaya regressiya i ROC-analiz. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_4.htm.

6. Mikheev O.V., Konstantinov O.G., Kruglyakov A. Yu., i dr. Optimizatsiya diagnostiki mikrotsirkulyatornykh rasstroystv u detei s ispol'zovaniem videokamery novogo pokoleniya //

Sbornik nauchnykh tezisov i statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI Veke». 2010. T. 12. №3. S 260-261.

7. Mikheeva I.G., Efimtseva E.A., Vereschagina T.G., et al. Features of microcirculation of bulbar conjunctiva of newborns with hypoxic ischemic encephalopathy // *Vestnik RGMU*. 2011. №1. S. 44-48.

8. Sirotn B.Z., Zhmerenetsky K.V. Microcirculatory dysfunctions in some cardiovascular diseases. Khabarovsk. Publishing house of FESMU; 2008. [In Russian].

9. Sirotn B.Z., Korneeva N.V. Influence of smoking cessation on the microcirculatory bed in apparently healthy young people. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(1): 67-69. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201688167-69.

10. Sirotn B.Z., Korneeva N.V., Yavnaya I.K. Microcirculatory bed in healthy young people after their discontinuation of tobacco smoking. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2015; 1 :13-15. [In Russian].

11. Sirotn B.Z., Shevtsov B.P., Davidovich I.M. i dr. Vliyanie kureniya tabaka na mikrotsirkulyatsiyu sudov bul'barnoi kon'yunktivy u molodykh bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa // *Terapevticheskii arkhiv*. 1982. № 3. S. 70-73.

12. Sirotn B.Z., Iavnaia I.K., Zhmerenetskiy K.V. The microcirculatory bed in patients with coronary heart disease and its effect from cigarette smoking. *Profilakticheskayameditsina*. 2013; 16(3): 44-48. [In Russian].

13. Yavnaya I.K. Smoking influence on microcirculatory

tract in health young people. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2012; 4: 9-11. [In Russian].

14. Baer F.M. *Dysfunctional Endothelium as a Target Organ – Clinical Implications for Therapeutic Interventions?* // *Herzkreislauf*. 1998. Vol. 9. P. 284-286.

15. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. *et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and*

potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. 1993.Vol. 88 (5 Pt 1). P. 2149. doi: 10.1161/01.CIR.88.5.2149

16. Santo-Tomas M, Lopez-Jimenez F, Machado H, *et al. Effect of cigar smoking on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy young adults // Am Heart J 2002. №143. P.83. doi: 10.1067/mhj.2002.119765*