

Статья поступила в редакцию 14.08.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-55-60

**Информация для цитирования:**

Бичан Н.А., Рублевская А.С., Мальцева Н.В., Осокина В.Р., Черных Н.С. ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КУРЕНИЕМ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 55-60.

**Бичан Н.А., Рублевская А.С., Мальцева Н.В., Осокина В.Р., Черных Н.С.**

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,  
г. Новокузнецк, Россия,  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КУРЕНИЕМ

**Материалы и методы.** У 670 беременных изучено изменение эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), как проявление эндотелиальной дисфункции, в зависимости от наличия АГ и курения. Хроническую АГ имели 313 беременных, курили 20 % женщин, включенных в исследование. Все женщины разделены на 4 подгруппы. В 1-ю подгруппу (контроля) включено 313 здоровых некурящих беременных без АГ, во 2-ю подгруппу – 250 некурящих беременных с АГ, в 3-ю подгруппу – 45 курящих беременных без АГ, в 4-ю – 62 курящих беременных с АГ. Подгруппы не различались по возрастному составу и сроку беременности. Определение проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом.

**Результаты.** Установлено, что во 2-й подгруппе уровень NO-синтазы был на 30,7 % ниже, чем в подгруппе контроля, однако это различие не достигало статистической значимости (2,6 нг/мл против 1,8 нг/мл,  $p = 0,014$ ). В 3-й подгруппе уровень NO-синтазы был статистически значимо ниже, чем в подгруппе контроля: 1,3 (0,3-2,5) нг/мл против 2,6 (1,6-9,4) нг/мл ( $p = 0,01$ ). Несмотря на то, что в 3-й подгруппе eNOS был на 27,8 % ниже, чем во 2-й, это различие не достигало статистической значимости: 1,3 (0,3-2,5) против 1,8 (1,0-3,4),  $p = 0,19$ . Самый низкий уровень NO-синтазы был зарегистрирован в 4-й подгруппе (АГ + курение) – 0,6 (0,1-1,0) нг/мл. Он статистически значимо ниже показателей в подгруппе контроля ( $p < 0,001$ ), во 2-й подгруппе – 1,8 (1,0-3,4) нг/мл ( $p = 0,001$ ) и 3-й подгруппе соответственно – 1,3 (0,3-2,5) нг/мл ( $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Курение и особенно курение в сочетании с артериальной гипертензией вызывали достоверное снижение эндотелиальной NO-синтазы у беременных, что свидетельствует о развитии у них эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** беременность; артериальная гипертензия; курение; эндотелиальная NO-синтаза (eNOS); эндотелиальная дисфункция

**Bichan N.A., Rublevskaya A.S., Maltseva N.V., Osokina V.R., Chernykh N.S.**

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,  
Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named G.P. Kurbatova, Novokuznetsk, Russia,  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### CHANGES IN ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND SMOKING

**Methods.** The changes in endothelial NO-synthase (eNOS) were studied as a manifestation of endothelial dysfunction in 670 pregnant women, depending on arterial hypertension (AH) and smoking. Chronic hypertension had 313 pregnant women, 20 % of women included in the study smoked. All women are divided into 4 groups. Group 1 (control) included 313 healthy non-smoking pregnant women without AH, the second group included 250 non-smoking pregnant women with AH, the group 3 included 45 smoking pregnant women without AH, group 4 included 62 smoking pregnant women with AH. The groups did not differ in average age and gestational age. Endothelial NO-synthase was measured in blood serum by using a RayBiotech reagent (RayBio Human eNOS ELISA Kit) by a plate method.

**Results.** It was found that in the group 2 the level of eNOS was 30.7 % lower than in the control group, but this difference was not statistically significant (2.6 ng/ml versus 1.8 ng/ml,  $p = 0.014$ ). In the group 3 the level of eNOS was statistically significantly lower than in the control group: 1.3 (0.3-2.5) ng/ml versus 2.6 (1.6-9.4) ng/ml ( $p = 0.01$ ). In the group 3 level of eNOS was 27.8 % lower than in the group 2, however, this difference was not statistically significant: 1.3 (0.3-2.5) versus 1.8 (1.0-3.4),  $p = 0.19$ . The lowest level of NO-synthase was registered in the group 4 (AH + smoking) – 0.6 (0.1-1.0) ng/ml. It is statistically significantly lower than in the control group ( $p < 0.001$ ), in the group 2 – 1.8 (1.0-3.4) ng/ml ( $p = 0.001$ ) and in the group 3, respectively – 1.3 (0.3-2.5) ng/ml ( $p = 0.02$ ).

**Conclusions.** Smoking and especially smoking in combination with arterial hypertension caused a significant decrease in endothelial NO-synthase in pregnant women, which indicates the development of endothelial dysfunction.

**Key words:** pregnancy; arterial hypertension; smoking; endothelial NO synthase (eNOS); endothelial dysfunction.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым заболеванием сердечно-сосудистой системы у беременных. По данным разных авторов, она встречается у 5-30 % беременных [1-3]. Именно АГ во время беременности является причиной множества осложнений, таких как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), антенатальная гибель плода, перинатальная смертность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерские кровотечения, эклампсия, HELLP-синдром, ДВС-синдром, острое почечное повреждение, отек легких, нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кровоизлияние и отслойка сетчатки [2, 4]. Одним из ключевых звеньев патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая, в свою очередь, является одним из основных факторов прогрессирования АГ и развития осложнений беременности [4-6].

Курение является не только важным фактором риска АГ, но и одной из причин развития эндотелиальной дисфункции. При этом распространенность курения среди беременных женщин остается высокой. По данным Олиной А.А. [7] и Кузиной О.А. [8], распространенность курения среди женщин до беременности составила 24,3-28,87 %. При этом зафиксировано, что 8,8 % пациенток отказались от курения, когда узнали о беременности, а значит, ранние сроки эмбриогенеза у данной категории беременных женщин проходили на фоне никотиновой интоксикации [9]. Согласно данным исследования ЭССЭ-РФ, Кемеровская область относится к регионам с высокой распространенностью курения как среди мужчин, так и женщин [10]. Установлено, что именно развитие эндотелиальной дисфункции лежит в основе гипертензивных состояний у беременных и развития эклампсии. Именно дисфункция эндотелия при гипертензивных нарушениях проявляется изменением микроциркуляции в капиллярах и повышением адгезивности сосудистой выстилки [11].

Изменения эндотелиальной функции у беременных с артериальной гипертензией и, особенно, с курением изучены мало. Как считают многие современные эксперты, ведущая роль в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) [5]. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (в литературе часто слово эндотелиальная опускается и под термином NO-синтаза понимается именно эндотелиальная ее форма). Снижение синтеза NO является главным показателем развития ЭД [6]. Определение эндотелиальной дисфункции у беременных имеет большое практическое, прогностическое значение, т.к. ее выявление позволит предположить развитие осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. При этом своевременная коррекция эндотелиальной дисфункции позволит значительно уменьшить развитие перинатальных осложнений. Работы, посвященные изучению ЭД с помощью определения NO-синтазы (eNOS) при АГ, немногочисленны. И нам не встретились ра-

боты по изучению ЭД с помощью определения NO-синтазы у беременных.

**Цель исследования** — изучить изменения эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), как проявления эндотелиальной дисфункции, у беременных с артериальной гипертензией и курением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное исследование включены 312 беременных с АГ, поступивших в связи с повышением АД в терапевтическое отделение (после 8-12 недель беременности) или отделение экстрагенитальной патологии беременных (первые 2-12 нед. беременности) ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова». Причиной госпитализации беременных было повышение АД от 140/90 до 220/110 мм рт. ст., выявленное впервые в жизни или существовавшее в анамнезе. Срок беременности на момент включения в исследование составил от 4 до 20 недель. Большинство (79,4 %) женщин, включенных в исследование, имели впервые выявленную АГ. И только 64 (20,6 %) имели стаж АГ от 2 до 10 лет.

В качестве контроля набрана группа из 358 беременных, вставших на учет по беременности в женской консультации вышеуказанного медицинского учреждения, не имевших АГ или других хронических заболеваний в анамнезе при постановке на учет и до 20 недель беременности. Антропометрические данные учитывались при постановке женщин на учет по поводу беременности в срок от 4 до 6 недель. В исследование не включались женщины с артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, преэклампсией и симптоматическими АГ.

Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем женщинам с АГ проводилось обследование, включающее общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, исследование скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину (СКФ), биохимическое исследование крови с определением мочевой кислоты и СРБ, фундоскопию, ЭКГ, УЗИ почек и сердца (ЭХО-КГ), СМАД в течение первых суток с момента поступления. Для оценки факторов риска проводился подробный сбор анамнестических данных и анкетирование женщин по поводу курения. Для выявления отношения к курению беременных разработан опросник «Анкета отношения к курению». К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. При анализе курения учитывался стаж курения, потребляемое количество сигарет в сутки с расчетом индекса пачка/лет (ИПЛ), изменение привычки с наступлением беременности. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Новокузнецкого ГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все

Таблица 1  
Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование  
Table 1  
Clinical characteristics of women included in the study

Показатели	Группа 1 n = 312	Группа 2 n = 358	p
Возраст (лет), Me [Q1-Q3]	32 (28-36)	28 (24-32)	< 0,001
Курение, n (%)	62 (20)	45 (13)	= 0,01
Индекс пачка/лет (ИПЛ), Me [Q1-Q3]	7,5 (2,5-15)	1,9 (1-7,5)	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1-Q3]	30,2 (25,-34,9)	22,3 (20,2-25,6)	< 0,001
Ожирение, n (%)	156 (53)	26 (8)	< 0,001
Срок беременности, недели, Me [Q1-Q3]	15 (12-22)	18 (16-24)	= 0,08

беременные подписали добровольное информированное согласие.

Для изучения влияния АГ и курения на развитие эндотелиальной дисфункции все 670 женщин были разделены на 4 подгруппы. В 1-ю подгруппу (подгруппу контроля) включены 313 здоровых, не курящих беременных без АГ. Во 2-ю подгруппу включены 250 некурящих беременных с АГ. В 3-ю подгруппу включены 45 курящих беременных без АГ. 4-ю подгруппу составили 62 курящих беременных с АГ. Подгруппы не имели достоверных различий по возрасту: в 1-й подгруппе средний возраст составил 29 лет (25-33), во 2-й – 32 (28-36), в 3-й – 32,5 (27,3-27) и в 4-й – 29 лет (24-33).

С целью изучения эндотелиальной дисфункции у 126 беременных была изучена эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Определение eNOS проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом. Реактив RayBio является иммуоферментным анализом *in vitro* для количественного измерения человеческого гена eNOS в сыворотке, плазме и супернатантах клеточной культуры. В этом анализе используют антитело, специфичное для человеческого eNOS, покрытого на 96-луночном планшете. Кровь для исследования забиралась утром, натощак, быстро доставлялась в лабораторию, где проводилось центрифугирование. Образцы плазмы хранились в холодильнике при температуре -80°C. При исследовании каждой партии сывороток одновременно определялись стандарты путем внесения стандартных калибровочных растворов с известной концентрацией eNOS. Уровень NO-синтазы (eNOS) определялся в нг/мл.

Все расчеты проводились в статистическом программном пакете IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартильного разброса (Q25-Q75). Для оценки различий в независимых выборках для 2-х групп использовался непараметрический критерий (U) Манна-Уитни, а для 4-х групп – критерий Краскела-Уоллиса. Анализ частот в двух независимых группах проводился с использованием Хи-квадрата Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимался равным или меньше 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У беременных с АГ при поступлении в отделение среднее САД составило 147 (140-164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84-100) мм рт. ст. По данным СМАД, при поступлении среднее САД равнялось 142 (135-164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84-98) мм рт. ст. Длительность АГ колебалась от выявленной впервые до 10 лет. Для подтверждения АГ всем женщинам дважды измерялось АД на обеих руках с интервалом в 2 мин согласно национальным рекомендациям 2018 [12]. При поступлении в стационар проводилось суточное мониторирование АД (СМАД).

Курили 107 (16 %) женщин, включенных в исследование, средний стаж курения составил 7 (5-10) лет, среднее количество выкуриваемых сигарет 9 (5-10) за сутки. В группе с АГ курили 20 % женщин, что достоверно больше, чем в группе контроля – 13 %, p = 0,01 (табл. 1). При этом ИПЛ в группе с АГ составил 7,5 (2,5-15), что было достоверно выше, чем в группе контроля – 1,9 (1-7,5), p < 0,001. При анонимном анкетировании указали на курение в течение года до наступления беременности (порой от 2 до 5 сигарет в сутки) 23 % женщин из группы с АГ и до 16 % женщин без АГ. Только 24,3 % женщин прекратили курить с наступлением беременности. Большинство женщин в обеих группах (64,5 %) значительно уменьшили курение с наступлением беременности, ограничиваясь 1-5 сигаретами за сутки. При этом 12 (11,2 %) женщин продолжали интенсивно курить даже во время беременности, выкуривая за сутки до 20 сигарет.

Определение уровня эндотелиальной NO-синтазы в сыворотке крови проведено у 126 беременных. После исключения «выскальзывающих» значений в анализ включены 119 результатов. Полученные результаты представлены в таблице 2.

В нашем исследовании установлено, что в подгруппе беременных с АГ уровень NO-синтазы был на 30,7 % ниже, чем в подгруппе контроля, однако это различие не достигало статистической значимости (2,6 нг/мл против 1,8 нг/мл, p = 0,014). В подгруппе курящих беременных без АГ (3-я подгруппа) уровень NO-синтазы был статистически значимо ниже, чем в подгруппе контроля: 1,3 (0,3-2,5) нг/мл против 2,6 (1,6-9,4) нг/мл (p = 0,01).

Таблица 2

Концентрация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в зависимости от сочетания факторов курения и наличия АГ у беременных

Table 2

Endothelial NO synthase (eNOS) concentration depending on the combination of smoking factors and the presence of hypertension in pregnant women

Группа	Уровень NO-синтазы, нг/мл – Ме (Q1-Q3)	Сравнение <sup>1</sup>
1-я подгруппа, контроль (n = 25)	2,6 (1,6-6,4)	H = 3,2, p = 0,001; p <sup>1-2</sup> = 0,014, p <sup>1-3</sup> = 0,01, p <sup>1-4</sup> < 0,001, p <sup>2-3</sup> = 0,19, p <sup>2-4</sup> = 0,001, p <sup>3-4</sup> = 0,02
2-я подгруппа, только АГ (n = 34)	1,8 (1,0-3,4)	
3-я подгруппа, только курение (n = 32)	1,3 (0,3-2,5)	
4-я подгруппа, АГ + курение (n = 28)	0,6 (0,1-1,0)	

**Примечание:** 1 – применялся критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Коновера-Инмана, где различия между: p<sup>1-2</sup> – группой контроля и группой АГ, p<sup>1-3</sup> – группой контроля и группой курения, p<sup>1-4</sup> – группой контроля и группой АГ + курение, p<sup>2-3</sup> – группой АГ и группой курения, p<sup>2-4</sup> – группой АГ и группой АГ + курение, p<sup>3-4</sup> – группой курения и группой АГ + курение.

**Note:** 1 – the Kruskal-Wallis test was used, a posteriori comparisons were made using the Conover-Inman test, where the differences between: p<sup>1-2</sup> – the control group and the AH group, p<sup>1-3</sup> – the control group and the smoking group, p<sup>1-4</sup> – the control group and the group AH + smoking, p<sup>2-3</sup> – AH group and smoking group, p<sup>2-4</sup> – AH group and AH + smoking group, p<sup>3-4</sup> – smoking group and AH + smoking group.

Несмотря на то, что в 3-й подгруппе eNOS был на 27,8 % ниже, чем в подгруппе беременных с АГ, это различие не достигало статистической значимости: 1,3 (0,3-2,5) против 1,8 (1,0-3,4), p = 0,19.

Самый низкий уровень NO-синтазы был зарегистрирован в 4-й подгруппе (АГ + курение) – 0,6 (0,1-1,0) нг/мл. Он статистически значимо ниже показателей в подгруппе контроля (p < 0,001), во 2-й подгруппе – 1,8 (1,0-3,4) нг/мл (p = 0,001) и в 3-й подгруппе соответственно – 1,3 (0,3-2,5) нг/мл (p = 0,02).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ВОЗ, гипертензивные состояния при беременности в 2014 году занимали 2-е место в структуре материнской смертности и являлись причиной не менее 76 тыс. случаев материнской и 500 тыс. случаев младенческой смертности ежегодно [2, 11]. Курение и артериальная гипертензия непосредственно связаны с повреждением эндотелия и вызывают развитие эндотелиальной дисфункции. Под дисфункцией эндотелия понимают стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [13]. Именно развитие ЭД у беременных приводит к циркуляторным расстройствам маточно-плацентарного кровообращения и, как следствие, развитию фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии [13]. В нашем исследовании изучено развитие ЭД у беременных с АГ и курением проводилось с помощью определения эндотелиальной NO-синтазы. Установлено, что у беременных с АГ и в подгруппе курящих беременных без АГ произошло снижение eNOS на 30,7 % и 50 % соответственно.

При этом в подгруппе курящих беременных это снижение было статистически значимым (p = 0,01), тогда как в подгруппе с АГ оно было близко к статистической значимости (p = 0,014) и можно предположить, что при увеличении числа наблюдений это различие станет достоверным. Снижение eNOS в подгруппе курящих было более выражено, чем в подгруппе беременных только с АГ. Сочетание обоих факторов риска (АГ и курения) приводило к наиболее значимому достоверному снижению eNOS на 76,9 %.

Таким образом, курение, независимо от наличия или отсутствия АГ, ассоциировано с пониженным уровнем эндотелиальной NO-синтазы. Еще в 1993 г. Casio PR и соавт. показали, что снижение оксида азота является проявлением эндотелиальной дисфункции [14]. Учитывая, что eNOS является необходимым ферментом для образования NO и, следовательно, ее снижение также ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании установлено, что АГ сама по себе статистически значимо не взаимосвязана с концентрацией NO-синтазы, но при сочетании АГ и курения уровень NO-синтазы становится статистически значимо ниже, чем при отсутствии этих факторов риска либо при наличии только одного из них. Таким образом, и АГ и, особенно, курение вызывают развитие эндотелиальной дисфункции у беременных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курение и, особенно, курение в сочетании с артериальной гипертензией вызывали достоверное снижение уровня эндотелиальной NO-синтазы у беременных, что свидетельствует о развитии у них эндотелиальной дисфункции.



**Информация о финансировании и конфликте интересов**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. Ed. GT Suhih, ON Tkacheva. M., 2011. 102 p. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных /под ред. Г.Т. Сухих, О.Н. Ткачевой. М., 2011. 102 с.)
2. Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Hypertensive disturbances during pregnancy, in parturition and postpartum period: Clinical recommendations (proceedings of treatment). M., 2016. 72 p. Russian (Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде: клинические рекомендации (протоколы лечения). М., 2016. 72 с.)
3. Stryuk RI, Berns SA, Fillipova MP, Brytkova YaV, Borisov IV, Barkova EL, et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy – an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ. *Therapeutic Archive*. 2018; 90(1): 9-16. Russian (Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ данных регистра беременных «БЕРЕГ» //Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 1. С. 9-16.) DOI: 10.17116/terarkh20189019-1.
4. Shih EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS, Karnoukh KI. Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the european recommendations 2018. *Arterial Hypertension*. 2019; 25(1): 105-115. Russian (Ших Е.В., Жукова О.В., Остроумова О.Д., Шаронова С.С., Карноух И.К. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года //Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 1. С. 105-115.)
5. Ambrosova TN. Endothelial dysfunction in hypertension. *International Medical Journal*. 2013; 4: 16-21. Russian (Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни //Международный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 16-21.)
6. Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2019; 59(3S): 4-9. Russian (Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями //Кардиология. 2019. Т. 59, № 3S. С. 4-9.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>
7. Zimnitskaya OV, Petrova MM. Features of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Medical Alphabet*. 2019; 1(3): 29-33. Russian (Зимницкая О.В., Петрова М.М. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни //Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». 2019. Т. 1, № 3. С. 29-33.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-29-33](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-29-33)
8. Olina AA, Meteleva TA. Tobacco smoking frequency among pregnant women and its association with obstetric complications. *Perm Medical Journal*. 2015; 3(32): 93-98. Russian (Олина А.А., Метелева Т.А. Частота табакокурения среди беременных и связь с акушерскими осложнениями //Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32, № 3. С. 93-98.)
9. Kuzina OA, Konstantinova OD, Demina LM, Volkova AS. Prevalence of active and passive smoking during pregnancy. *Disease Treatment and Prevention*. 2017; 2: 35-37. Russian (Кузина О.А., Константинова О.Д., Дёмина Л.М., Волкова А.С. О распространенности активного и пассивного курения при беременности //Лечение и профилактика. 2017. № 2. С. 35-37.)
10. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013; 6: 25-34. Russian (Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования //Профилактическая медицина. 2013. № 6. С. 25-34.)
11. Mravyan SR. Arterial hypertension and pregnancy. *Medical Alphabet*. 2017; 23(4): 31-36. Russian (Мравян С.Р. Артериальная гипертензия и беременность //Медицинский алфавит. Серия Современная гинекология. 2017. Т. 23, № 4. С. 31-36.)
12. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 3: 91-134. Russian (Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации //Российский кардиологический журнал. 2018. № 3. С. 91-134.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>
13. Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov Yul, Kurilskaya TE, Koryakina LB. Structural and Functional Properties of Vascular Endothelium. *Kardiologiya*. 2015; 55(2): 82-86. Russian (Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., Курильская Т.Е., Корякина Л.Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия //Кардиология. 2015. Т. 55, № 2. С. 82-86.) DOI: 10.18565/cardio.2015.2.82-86.
14. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993; 88(6): 2541-2547.

**Сведения об авторах:**

БИЧАН Николай Андреевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: bichan2008@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2481-4135

РУБЛЕВСКАЯ Алина Сергеевна, врач-терапевт, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: doc.rublevskaya@mail.ru

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биол. наук, зав. научной лабораторией, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaitseva2015@mail.ru

ОСОКИНА Валентина Родионовна, врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: valuta1990boldina@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

**Information about authors:**

BICHAN Nikolay Andreevich, doctor of medical sciences, professor, the head of the department of therapy, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: bichan2008@yandex.ru

RUBLEVSKAYA Alina Sergeevna, doctor-therapist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: doc.rublevskaya@mail.ru

MALTSEVA Nina Vasilevna, doctor of biological sciences, the head of the department of scientific laboratory, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: ninamaitseva2015@mail.ru

OSOKINA Valentina Rodionovna, doctor of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: valuta1990boldina@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

**Корреспонденцию адресовать:** БИЧАН Николай Андреевич, 654080, г. Новокузнецк, ул. Запорожская, д. 3, кв. 85.

E-mail: bichan2008@yandex.ru