



СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА В КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕГО КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л.В. БОРОВКОВА, С.О. КОЛОБОВА, Л.Д. АНДОСОВА, К.А. ШАХОВА, Ю.Р. ТИХОМИРОВА

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,
площадь Минина и Пожарского, д. 1/10, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести оценку и проанализировать особенности содержания эндотелина-1 в I триместре беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией в зависимости от развития больших акушерских синдромов. **Материалы и методы исследования.** Критериями включения в исследование служили пациентки в возрасте 18-45 лет в сроке беременности 10-13 недель. Основная группа – 54 женщины с хронической артериальной гипертензией (гипертонической болезнью I стадии), контрольная группа – 30 здоровых. Уровень эндотелина-1 (пг/мл) оценивали в образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа и тест-системы R&D Systems, Inc., USA. **Результаты и их обсуждение.** На I этапе работы было проведено сравнение значений эндотелина-1 в сыворотке крови как в основной, так и в контрольной группе, в I триместре беременности. Было установлено, что у женщин с хронической артериальной гипертензией наблюдались статистически значимо более высокие уровни эндотелина-1 по сравнению со здоровыми пациентками ($p=0,003$). Анализ течения беременности у испытуемых показал достоверные различия в развитии плацентарной недостаточности во II-III триместре гестации: в основной группе – 59,9% случаев, в контрольной – 6,7% соответственно ($P=0,002$). Было установлено, что в основной группе тяжелая преэклампсия с развитием задержки роста плода, маловодия, нарушением кровотока в маточных артериях и артерии пуповины развивается достоверно чаще, чем в контрольной и составляет 16,6% и 3,3% случаев соответственно ($P=0,006$ во всех случаях). Частота встречаемости угрозы прерывания в I и II половине беременности, гестационного сахарного диабета, анемии в исследуемых группах достоверно не различалась ($p>0,05$). **Заключение.** Полученные результаты указывают на возможное нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в I триместре беременности при хронической артериальной гипертензии. Для оценки прогностической роли эндотелина-1 в развитии больших акушерских синдромов требуется дальнейшее изучение значимости данного пептида на большей выборке пациенток, а также в комбинации с другими биохимическими и биофизическими маркерами.

Ключевые слова: эндотелин, артериальная гипертензия, преэклампсия, плацентарная недостаточность

CONTENT OF ENDOTHELIN IN THE BLOOD IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

L.V. BOROVKOVA, S.O. KOLOBOVA, L.D. ANDOSOVA, K.A. SHAKHOVA, Yu.R. TIKHOMIROVA

Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
1/10 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract. The purpose of research was to study and analyze the peculiarities of the content of endothelin-1 in the 1-st trimester in pregnant women suffering from chronic arterial hypertension, depending on the development of major obstetric syndromes. **Materials and research methods.** The inclusion criteria for the study were patients aged 18-45 years at 10-13 weeks of gestation. The main group – 54 pregnant women suffering from chronic arterial hypertension (stage I hypertension), the control group – 30 healthy pregnant women. The level of endothelin-1 (pg/ml) was determined in blood serum samples by enzyme immunoassay using the R&D Systems, Inc., USA test system. **Results and its discussion.** At the first stage of the work, the values of endothelin-1 in blood serum were compared in the main and control groups in the first trimester. It was found that women suffering from chronic arterial hypertension had statistically significantly higher levels of endothelin-1 compared with the healthy patients ($p=0.003$). Analysis of the course of pregnancy showed significant differences in the development of placental insufficiency in the II-III trimester of gestation: in the main group - 59.9% of cases, in the control – 6.7%, respectively ($P=0.002$). It was found that severe preeclampsia with the development of fetal growth retardation, oligohydramnios, impaired blood flow in the uterine arteries and the umbilical artery develops significantly more often in women of the main group compared to the healthy woman and is 16.6% and 3.3% of cases, respectively ($P=0.006$ in all cases). The frequency of cases of miscarriage, gestational

diabetes mellitus, anemia during gestational process in woman of both groups didn't differ significantly ($p>0.05$). **Conclusion.** The results examination demonstrate the endothelium dysfunctional in the 1-st trimester in pregnant woman suffering from chronic arterial hypertension. To assess the prognostic role of endothelin-1 in the development of major obstetric syndromes, further study of the significance of this peptide in a larger sample of patients, as well as in combination with other biochemical and biophysical markers, is required.

Keywords: endothelin, arterial hypertension, preeclampsia, placental insufficiency.

Введение. В современном обществе *артериальная гипертензия* (АГ) у беременных женщин по-прежнему остается как одной из актуальных вопросов клинической медицины, так и междисциплинарной проблемой акушерства и кардиологии, осложняет течение гестационного и перинатального периода [3, 7, 12]. *Гипертоническая болезнь* (ГБ) увеличивает вероятность формирования тяжелых осложнений гестации, таких как большие акушерские синдромы – *преэклампсия* (ПЭ), *плацентарная недостаточность* (ПН), *задержка роста плода* (ЗРП), преждевременные роды, и связанных с этим перинатальной заболеваемости, материнской и младенческой смертности [4, 10]. За последние 20 лет процент встречаемости АГ, осложняющей течение гестации, возрос на 40-50% и, как правило, это связано с возрастанием распространенности ее хронических форм – хронической АГ (гипертонической болезни), сопровождающейся ожирением, сахарным диабетом, подъемом среднего возраста первородящих, широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [1, 11].

Патогенез осложнений беременности у женщин с гипертензивными расстройствами сложный, до конца не изучен, во многом связан с генерализованным нарушением регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной дисфункцией, нарушением плацентации. Вследствие повреждения структуры артериальной стенки снижается ее эластичность, сокращается просвет сосуда и приток крови и кислорода к плаценте и плоду. Наряду с этим отмечается, что эндотелиальная дисфункция развивается еще до клинических и морфологических проявлений осложнений беременности и плода [5, 13].

На сегодняшний день ранние прогностические маркеры больших акушерских синдромов основываются на неспецифических клинических и лабораторных признаках. В работах последних лет установлена роль *эндотелина-1* (ЭТ-1) в развитии нарушения функционального состояния эндотелия сосудов и в оценке риска осложнений беременности у женщин с гипертензивными расстройствами [2, 8]. ЭТ-1 является пептидом, который состоит из 21 аминокислотного остатка, обладает мощным вазоконстрикторным действием и по своей силе в 2 раза превышает ангиотензин II.

У беременных ЭТ-1 вырабатывается клетками эндотелия сосудов, а также синцитиотрофобластом. В современных работах показано, что избыточная продукция ЭТ-1 при гипертензивных расстройствах обусловлена нарушением ремоделирования спиральных артерий матки, ишемией плаценты, окислительным стрессом, системной воспалительной реакцией и нарушением функции эндотелия [14, 15].

В большинстве исследований клинико-диагностическое значение ЭТ-1 оценивалось во второй половине гестации, во время клинических симптомов ПЭ, а также как критерий перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ [6]. Перспективным является определение и сравнение показателей ЭТ-1 в I триместре беременности при развитии, а также при отсутствии больших акушерских синдромов у женщин, страдающих *хронической артериальной гипертензией* (ХАГ).

Цель исследования – изучить и проанализировать особенности содержания ЭТ-1 в I триместре беременности у женщин с ХАГ в зависимости от развития больших акушерских синдромов.

Материалы и методы исследования. Выборка пациенток ($n=84$), включенных в научную работу, с диагнозом ХАГ, производилась на базе женской консультации № 6, г. Нижнего Новгорода, ГБУЗ НО «ГКБ №40», Областной перинатальный центр. Ведение пациенток, включающее верификацию диагноза ГБ, антигипертензивную терапию и клиническое наблюдение, проводилось с использованием современных клинических рекомендаций. Период сбора клинического материала, а также анализ полученных данных: 2021-2022 гг.

Критерии включения для проведения научного анализа – пациентки в возрасте 18-45 лет, со сроком беременности 10-13 недель. Основная группа – 54 женщины с ХАГ (ГБ I стадии), контрольная группа – 30 женщин с неосложненным течением беременности, с отсутствием гипертензивных расстройств.

Критерии исключения: хронические воспалительные заболевания (острые и в стадии обострения), аллергические реакции на момент проведения анализа, многоплодная беременность, беременность после ВРТ, сахарный диабет, трансплантированные органы, аутоиммунные, онкологические заболевания, заболевания почек в стадии декомпенсации.

От всех включенных в исследование женщин было получено добровольное информированное согласие. Выполнение научного исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 08 от 27.05.2021 г.). Клиническое наблюдение за беременными проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ от 20 октября 2020г. N1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и Клиническим реко-

мендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.).

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь. Уровень *эндотелина* (пг/мл) в образцах сыворотки крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа и коммерческой тест-системы *R&D Systems, Inc., USA*, каталожный номер *DET100*, ЭТ-1-21, 96 на оборудовании *TECAN* (Австрия) *Sunrise TM*. *Sunrise TM* – это медицинский многоцелевой абсорбционный микропланшетный ридер 96-луночных планшет для проведения иммуноферментного анализа и быстрого многоканального считывания *ELISA*.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «*Microsoft Office 2010*», а также «*IBM SPSS Statistics 19*». Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Количественное описание величин проводили с помощью среднего арифметического и *стандартной ошибки среднего* ($M \pm m$) (нормальное распределение) и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me [25;75]$) (если распределение отличается от нормального). Достоверность различий между показателями оценивали с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни (уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным).

Результаты и их обсуждение. На I этапе работы было проведено сравнение значений ЭТ-1 в сыворотке крови как в основной, так и в контрольной группах в I триместре беременности. Было установлено, что у женщин с ХАГ наблюдались статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 по сравнению со здоровыми ($p=0,003$) (рис.).

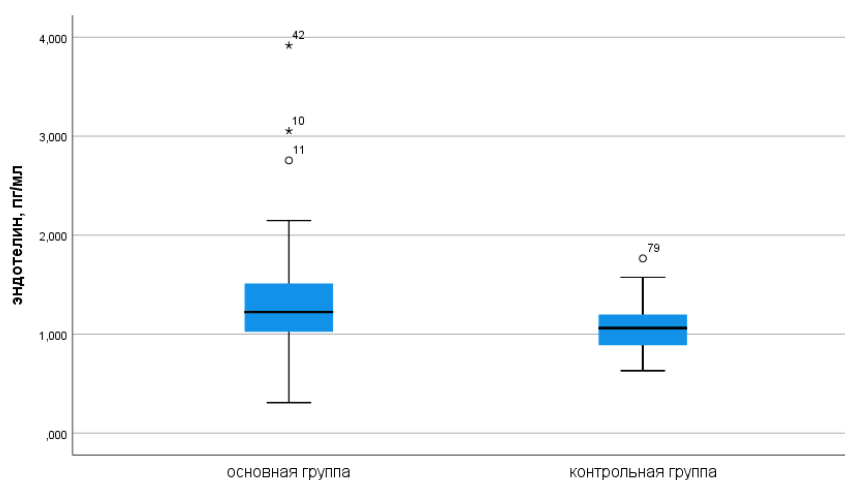


Рис. Содержание ЭТ-1 у беременных основной и контрольной групп

На II этапе научного исследования анализировали течение беременности и родов у женщин испытуемых групп. Анализ течения беременности у испытуемых показал достоверные различия в развитии ПН во II-III триместре гестации: в основной группе – 59,9% случаев, в контрольной – 6,7% соответственно ($P=0,002$) (табл. 1).

Все женщины основной группы с ранних сроков беременности и на момент обследования получали антигипертензивную терапию по однокомпонентной схеме ($\alpha 2$ -адреномиметики; блокаторы кальциевых каналов).

Согласно нашим данным, ХАГ является независимым предиктором развития тяжелой ПЭ, что согласуется с данными литературы [9, 11]. В работе было установлено, что тяжелая ПЭ с развитием ЗРП, маловодия, нарушением кровотока в маточных артериях и артерии пуповины развивается достоверно чаще у женщин, страдающих ХАГ, чем у здоровых пациенток и составляет 16,6% и 3,3% случаев соответственно ($P=0,006$ во всех случаях). Все беременные с развившейся ПЭ в нашем исследовании имели наследственную предрасположенность к ГБ, а также нерегулярно или совсем не принимали антигипертензивную терапию до беременности. Отсутствие приверженности к лечению ГБ способствует более значительному нарушению функции эндотелия по сравнению с пациентками, регулярно принимающими антигипертензивные препараты, и, в дальнейшем может повышать риск ПЭ. Встречаемость угрозы прерывания в I и II половине беременности, гестационного сахарного диабета, анемии в исследуемых группах достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Течение беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%	
	ХАГ (n=54)	Контрольная (n=30)
ПН	32 (59,9%) P=0,002	2 (6,7%)
Тяжелая ПЭ	9 (16,6%) P=0,006	1 (3,3%)
ЗРП	9 (16,6%) P=0,006	1 (3,3%)
Маловодие	9 (16,6%) P=0,006	1 (3,3%)
Нарушение кровотока в маточных артериях	14 (25,9%)	9 (30%)
Нарушение кровотока в артерии пуповины	5 (9,2%)	2 (6,6%)
Нарушение кровотока в маточных артериях и артерии пуповины	9 (16,6%) P=0,006	1 (3,3%)
Угроза выкидыша	8 (14,8%)	4 (13,3%)
Гестационный сахарный диабет	5 (9,2%)	2 (6,6%)
Анемия	14 (25,9%)	9 (30%)

На III этапе работы мы показали и сравнили уровни ЭТ-1 в I триместре беременности в группе женщин с ХАГ в зависимости от развившихся в период гестации больших акушерских синдромов (табл. 2).

Таблица 2

Содержание эндотелина-1 (пг/мл) в I триместре у беременных с ХАГ при наличии/отсутствии больших акушерских синдромов Me (25%-75%)

Большие акушерские синдромы	Наличие	Отсутствие
ПН (n=32)	1,512 (1,310 – 1,721) P=0,002	1,105 (0,801 – 1,311)
Тяжелая ПЭ с ЗРП (n=9)	2,020 (1,867 – 2,755) P=0,003	1,211 (1,020 – 1,438)

Так, у женщин с ХАГ, беременность которых в последствии осложнилась развитием ПН (n=32), а также у пациенток с тяжелой ПЭ и ЗРП (n=9), в I триместре имеются статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 по сравнению с пациентками, имеющими благоприятное течение гестации на фоне ХАГ (p=0,002 и p=0,003 соответственно).

Заключение. По результатам исследования было подтверждено, что у женщин с ХАГ в I триместре беременности наблюдались статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 в сопоставлении со здоровыми беременными. В свою очередь у пациенток, страдающих ХАГ, достоверно чаще, чем у здоровых женщин, осложнения гестационного процесса представлены ПЭ, ЗРП и ПН. Полученные результаты указывают на нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в I триместре беременности при ХАГ, однако для оценки прогностической роли ЭТ-1 в развитии больших акушерских синдромов требуется дальнейшее изучение значимости данного пептида на большей выборке пациенток, а также в комбинации с другими биохимическими и биофизическими маркерами.

Конфликт интересов не заявляется

Литература

1. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности // Акушерство и гинекология. 2021. № 10. С. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.10.14-20.

2. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Подшибякина Е.В. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 4. С. 495–501. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501.
3. Пустогина О.А. Артериальная гипертензия у беременных: диагностика, лечение, профилактика осложнений // Фарматека. 2017. № 3. С. 12–21.
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет // Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 64–74. DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74.
5. Смирнова Е.В., Панова И.А., Назаров С.Б., Рокотьянская Е.А. Особенности эндотелиальной дисфункции у женщин с различными формами гипертензивных расстройств во время беременности и после родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 6. С. 21–26. DOI: 10.17116/rosakush202006121.
6. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Данькова И.В. Особенности функциональной активности эндотелия у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и их новорожденных детей // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, №1. С. 95–103. DOI: 10.17116/repro20202601195.
7. Ших Е.В., Жукова О.В., Остроумова О.Д., Шаронова С.С. К вопросу о фармакогенетических подходах в лечении артериальной гипертензии у беременных // Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 22–28. DOI: 10.18565/aig.2020.2.22-28.
8. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Polloc J., Polloc D., Webb D., Maguire J. Endothelin // Pharmacological Reviews. 2016. Vol. 68, N2. P. 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
9. Guerby P., Tasta O., Swiader A., Pont F., Bujold E., Parant O., Vayssière C., Salvayre R., Nègre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia // Redox Biol. 2021. Vol. 40. P. 101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.
10. Hollegaard B., Lykke J.A., Boomsma J. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children // Evol Med Public Health. 2017. Vol. 2017, Is 1. P. 53–66. DOI: 10.1093/emph/eox004.
11. Hutcheon J.A., Stephansson O., Cnattingius S., Bodnar L.M., Wikström A.K., Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women // Hypertension. 2018. Vol. 72, N2. P. 433–441. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999.
12. Omboni S., Posokhov I.N., Parati G., Avolio A., Rogoza A.N., Kotovskaya Y.V., Mulè G., Muiesan M.L., Orlova I.A., Grigoricheva E.A., Cardona Muñoz E., Zelveian P.H., Pereira T., Peixoto Maldonado J.M. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness // JMIR Res Protoc. 2016. Vol. 5, N2. P. e137. DOI: 10.2196/resprot.5619.
13. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // Nat Rev Nephrol. 2020. N15(5). P. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
14. Podzolkov V.T., Safronova T., Nebieridze N., Loriya I.A., Cherepanov A. Transforming growth factor and arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension // Georgian Medical News. 2021. N310. P. 77–83.
15. Tesauro M., Mauriello A., Rovella V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Cardillo C., Melino G., Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification // J Intern Med. 2017. Vol. 281, N5. P. 471–482. DOI: 10.1111/joim.12605.

References

1. Dolgushina VF, Syundyukova EG, Chulkov VS, Ryabikina MG. Otdalennye posledstviya perenesennykh gipertenzivnykh rasstroystv vo vremya beremennosti [Long-term consequences of hypertensive disorders during pregnancy]. Akusherstvo i ginekologiya. 2021;10:14-20. DOI: 10.18565/aig.2021.10.14-20. Russian.
2. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, Safronova TA, Nebieridze NN, Podshibyakina EV. Sostoyanie sosudistoy stenki i parametry mikrotsirkulyatsii pri kontroliruemoy i nekontrolirue-moy arterial'noy gipertenzii [Vascular wall condition and microcirculation parameters in controlled and uncontrolled hypertension]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2019;15(4):495-501. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501. Russian.
3. Pustotina OA. Arterial'naya gipertenziya u beremennykh: diagnostika, lechenie, profilaktika oslozhneniy [Arterial hypertension in pregnant women: diagnosis, treatment, prevention of complications]. Farmateka. 2017;3:12-21. Russian.
4. Sidorova IS, Nikitina NA, Filippov OS, Guseva EV, Ageev MB, Kokin AA. Reshennye i nereshennye voprosy preeklampsii po rezul'tatam analiza materinskoj smernosti za poslednie 10 let [Resolved and unre-

solved issues of preeclampsia based on the results of the analysis of maternal mortality over the past 10 years]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;4:64-74. DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74. Russian.

5. Smirnova EV, Panova IA, Nazarov SB, Rokotyanskaya EA. Osobennosti endotelial'noy disfunktsii u zhenshchin s razlichnymi formami gipertenzivnykh rasstroystv vo vremya beremennosti i posle rodov [Features of endothelial dysfunction in women with various forms of hypertensive disorders during pregnancy and after childbirth]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(6):21-6. DOI: 10.17116/rosakush20202006121. Russian.

6. Chistyakova GN, Remizova II, Bychkova SV, Dan'kova IV. Osobennosti funktsional'noy aktivnosti endoteliya u beremennykh zhenshchin s gipertenzivnymi rasstroystvami i ikh novorozhdennykh detey [Features of the functional activity of the endothelium in pregnant women with hypertensive disorders and their newborn children]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2020;26(1):95-103. DOI: 10.17116/repro20202601195. Russian.

7. Shikh EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS. K voprosu o farmakogeneticheskikh podkhodakh v lechenii arterial'noy gipertenzii u beremennykh [On the issue of pharmacogenetic approaches in the treatment of arterial hypertension in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;2:22-8. DOI: 10.18565/aig.2020.2.22-28. Russian.

8. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Polloc J, Polloc D, Webb D, Maguire J. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.

9. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, Vayssière C, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.

10. Hollegaard B, Lykke JA, Boomsma J. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children. *Evol Med Public Health*. 2017;2017(1):53-66. DOI: 10.1093/emph/eox004.

11. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. *Hypertension*. 2018;72(2):433-41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999.

12. Omboni S, Posokhov IN, Parati G, Avolio A, Rogoza AN, Kotovskaya YV, Mulè G, Muiesan ML, Orlova IA, Grigoricheva EA, Cardona Muñoz E, Zelveian PH, Pereira T, Peixoto Maldonado JM. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(2):e137. DOI: 10.2196/resprot.5619.

13. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;15(5):275-89. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

14. Podzolkov VT, Safronova T, Nebieridze N, Loriya IA, Cherepanov A. Transforming growth factor and arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Georgian Medical News*. 2021;310:77-83.

15. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-82. DOI: 10.1111/joim.12605.

Библиографическая ссылка:

Боровкова Л.В., Колобова С.О., Андосова Л.Д., Шахова К.А., Тихомирова Ю.П. Содержание эндотелина в крови у беременных с хронической артериальной гипертензией и его клинико-диагностическое значение // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-9.pdf> (дата обращения: 28.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9. EDN WTBNVM*

Bibliographic reference:

Borovkova LV, Kolobova SO, Andosova LD, Shakhova KA, Tikhomirova YuR. Soderzhanie endotelina v krvi u beremennykh s khronicheskoy arterial'noy gipertenziyey i ego kliniko-diagnosticheskoe znachenie [Content of endothelin in the blood in pregnant women suffering from chronic arterial hypertension and its clinical and diagnostic significance]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Feb 28];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9. EDN WTBNVM

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY