

Бурова Н.А., Сердюков С.В., Садовская К.А., Жаркин Н.А.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
400131, г. Волгоград, Россия

Для корреспонденции: Бурова Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: natalia-burova@yandex.ru

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются одной из актуальных и дискуссионных проблем современной гинекологии. В настоящее время ВЗОМТ приобрели стёртое течение, обусловленное иммунными и сосудистыми изменениями на локальном и системном уровне, приводящее к дисфункции эндотелия, что при отсутствии комплексного поэтапного лечения вызывает хронизацию и нарушает фертильность женщин. Обследованы 184 пациентки с острым эпизодом ВЗОМТ, разделённые на 2 группы: основную — 94 пациентки и группу сравнения — 90 пациенток. Всем больным начата комплексная медикаментозная противовоспалительная терапия. Пациентки основной группы дополнительно получали вагинальную лазеро-магнитопунктуру со 2-х по 7-е сутки лечения. Для оценки состояния функции эндотелия определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови метаболит оксида азота (NO) iNOS — ингибируемую эндотелиальную NO-синтазу и эндотелин-1. Аналогичные маркеры определяли в сыворотке крови 20 здоровых женщин-добровольцев репродуктивного возраста. В результате проведённого исследования выявлено, что в острую фазу воспаления отмечалось повышение как вазодилатора NO, так и вазоконстриктора — эндотелина-1, в 2,5 раза превышавшее показатели здоровых женщин, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия у пациенток с ВЗОМТ, не купирующееся на фоне проведения традиционной терапии. Применение усовершенствованного комплексного лечения с включением преформированных факторов воздействия способствовало снижению выработки NO и эндотелина-1, нормализации работы эпителиоцитов и восстановлению сосудодвигательной функции эндотелия. Применение лазеро-магнитного вагинального воздействия в ранний период лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ может способствовать профилактике хронизации воспаления и нормализации специфических функций женского организма.

Ключевые слова: воспаления органов малого таза; дисфункция эндотелия; оксид азота; эндотелин-1; вагинальная лазеро-магнитопунктура.

Для цитирования: Бурова Н.А., Сердюков С.В., Садовская К.А., Жаркин Н.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне различных вариантов лечения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(1): 27–31.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-27-31>

Burova N.A., Serdyukov S.V., Sadovskaya K.A., Zharkin N.A.

BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORGANISM OF THE PELVIC ORGANS AGAINST THE BACKGROUND OF DIFFERENT TREATMENT OPTIONS

Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131, Russian Federation

Inflammatory diseases of the pelvic organs (IDPO) remain one of the most pressing and debatable problems of modern gynecology. Currently, IDPO acquired an erased course due to immune and vascular changes at the local and systemic level, leading to endothelial dysfunction, which, in the absence of a comprehensive, step-by-step treatment, causes chronicity and disrupts the fertility of women. We examined 184 patients with acute episodes of IDPO divided into 2 groups: the main group included 94 patients and the comparison group consisted of 90 patients. All patients started comprehensive drug anti-inflammatory therapy. Patients of the main group additionally received a vaginal laser-magnetopuncture from the 2nd to the 7th day of treatment. To assess the state of endothelial function, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the serum was used to determine the level of a metabolite of nitric oxide (NO) iNOS — inhibited endothelial NO synthase and endothelin-1. Similar markers were determined in the blood serum of 20 healthy women volunteers of the reproductive age. As a result of the study, in the acute phase of inflammation there was found an increase in both the vasodilator NO and the vasoconstrictor — endothelin-1, which was 2.5 times higher than in healthy women, which confirms the presence of endothelial dysfunction in IDPO patients, which cannot be stopped when carrying out traditional therapy. The use of improved complex treatment with the inclusion of preformed exposure factors contributed to the reduction in the production of NO and endothelin-1, the normalization of epithelial cells and the restoration of the vasomotor function of the endothelium. The use of laser-magnetic vaginal exposure in the early period of treatment and rehabilitation of IDPO patients may help prevent chronic inflammation and normalize the specific functions of the female body.

Key words: pelvic inflammatory disease; endothelial dysfunction; nitrogen oxide; endothelin-1; vaginal laser magnetopuncture.

For citation: Burova N.A., Serdyukov S.V., Sadovskaya K.A., Zharkin N.A. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with acute inflammatory diseases of the organism of the pelvic organs against the background of different treatment options. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6 (1): 27–31. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-27-31>

For correspondence: Natalia A. Burova, MD, Ph.D., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russian Federation. E-mail: natalia-burova@yandex.ru

Information about authors:Burova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-0546-8732>Serdyukov S.V., <https://orcid.org/0000-0001-6876-8786>Sadovskaya K.A., <https://orcid.org/0000-0003-2915-6132>Zharkin N.A., <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 04.02.2019

Accepted 10.02.2019

Введение

За последнее десятилетие отмечается значительный рост числа воспалительных заболеваний половых органов у женщин в активном репродуктивном периоде [1–4]. Обращает на себя внимание изменение клинического течения заболеваний. Преобладают стёртые формы, первичная хронизация, которые обусловлены полимикробной флорой условных патогенов и вирусов и антибиотикорезистентностью [5–7]. В результате «затяжного» воспаления с периодами обострения в половых органах развиваются стойкие нарушения иммунологических реакций, микроциркуляции, которые реализуются в нарушении выработки сосудистой стенкой различных биологически активных субстанций как на локальном, так и на системном уровне [8–10]. В настоящее время очевидно, что в основе патогенеза любой воспалительной реакции, развивающейся в организме, лежит дисфункция эндотелия [11–13]. Одним из значимых показателей, отражающих состояние сосудистой стенки, является оксид азота (NO). Он уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, поддерживает нормальную проницаемость эндотелия, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и коллагена, ингибирует агрегацию тромбоцитов, является мощным вазодилататором и антиоксидантом [14–16]. Несмотря на то что нарушения работы эндотелия хорошо изучены при хирургических болезнях [17–19], при артериальной гипертензии [20–23], эндокринопатиях и коллагенозах [4–26], в акушерстве [27–30], в проблеме воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) изучению дисфункции эндотелия уделено недостаточно внимания. Вместе с тем универсальность реакции эндотелия на воздействие внешних и внутренних факторов позволяет рассматривать его как одно из звеньев патогенетического воздействия в лечении и профилактике воспалительных заболеваний. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка изменения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалениями в органах малого таза на фоне традиционного и усовершенствованного методов лечения. В задачи исследования входило изучение функционального состояния эндотелия по содержанию в крови эндотелиального вазодилататора оксида азота с индуцибельной NO-синтазой (iNOS) и эндотелиального вазоконстриктора эндотелина-1.

Материал и методы

В гинекологическом отделении ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» г. Волгограда в 2015–2018 гг. обследованы 184 пациентки репродуктивного возраста с острыми воспалениями органов малого таза, из них 94 пациентки составили основную группу, в группу сравнения вошли 90 пациенток. Критериями включения в исследование были: возраст репродуктивного периода; клинико-лабораторные проявления острого воспаления в органах малого таза; оформление информированного согласия пациенток. Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 44 лет; тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит; тяжёлая экстрагенитальная патология и острый воспалительный процесс экстрагенитальной локализации; доброкачественные и злокачественные опухоли любой локализации; наружный и внутренний генитальный и экстрагенитальный эндометриоз; несогласие пациентки принимать участие в исследовании. Пациентки основной группы и группы сравнения были рандомизированы по возрасту, характеру соматической патологии, особенностям акушерского анамнеза, данным лабораторного и инструментального обследования, что дало возможность проведения проспективного исследования. Всем больным при поступлении в стационар проводилась комплексная инфузионная, дезинтоксикационная, антибактериальная терапия, согласно приказу МЗ РФ № 532N [31]. В основной группе со 2-х суток медикаментозной терапии применяли лазеро-магнито-пунктуру на специфические точки влагалища. Оказывалось лазерное синфазное непрерывное воздействие с суммарной мощностью 7 мВт и магнитной индукцией 15 мТл влагалищным датчиком с помощью аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андрогин» («ЯНИНВЕСТ»). Продолжительность ежедневных сеансов — 10 мин в течение 5 дней [32]. Исследование проводилось с разрешения регионального исследовательского этического комитета Волгоградской области (протокол № 211-2015 от 17.03.2015 г.).

Маркеры эндотелиальной дисфункции: метаболит оксида азота (NO) iNOS — ингибируемая эндотелиальная NO-синтаза и эндотелин-1 в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы Cloud-Clone Corp. (Китай) дважды, при поступлении и на 7-е сутки от начала терапии. Полученные результаты сопоставлены с показателями у 20 здоровых женщин-добровольцев репродук-

Таблица 1

Концентрация NO и эндотелина-1 в сыворотке крови пациенток с ВЗОМТ при поступлении

Маркеры эндотелиальной дисфункции	Группа сравнения (n = 90)	Основная группа (n = 94)	Группа контроля (n = 20)
NO, мкмоль/л	12,20 ± 0,32*	12,40 ± 0,36*	4,87 ± 1,30**
i-NOS, нг/мл	2,3 ± 0,1*	2,60 ± 0,13*	0,10 ± 0,03**
Эндотелин-1, пг/мл	1,10 ± 0,12*	1,40 ± 0,16*	0,40 ± 0,03**

Примечание. * — $p = 0,000027$; # — $p = 0,000041$ (достоверные отличия основной группы и группы сравнения по отношению к контрольной группе наблюдения).

тивного возраста (контрольная группа), обратившихся за подбором контрацепции.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программного пакета Excel 10.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа нормально распределённых показателей применяли методы вариационной статистики с расчётом средних арифметических величин, стандартных отклонений, границ 95% доверительного интервала. Критерий Стьюдента применялся для сравнения средних значений; значения считались достоверными при различии между сравниваемыми рядами при уровне достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты

При поступлении в стационар у всех пациенток на фоне интоксикационного синдрома отмечалось повышение выработки вазодилатирующего фактора сосудистой стенкой, что является физиологическим ответом на острый воспалительный процесс (табл.1).

Уровень оксида азота был в 2,5 раза выше по сравнению с показателями группы контроля ($p < 0,01$), при этом уровень в сыворотке крови i-NOS также был повышен. Однако обращало на себя внимание повышение уровня эндотелина-1, который в 2,8 раза был выше, чем у обследованных группы контроля ($p < 0,01$), что говорило о выявленной вазоконстрикции.

На 7-е сутки комплексной медикаментозной терапии уровни биохимических маркеров дисфункции эндотелия в обеих исследуемых группах изменились, но в основной группе на фоне применения усовершенствованного метода лечения отмечено достоверно вы-

раженное положительное влияние данной терапии на показатели функционального состояния эндотелия ($p < 0,01$).

Так, у пациенток основной группы отмечалось снижение содержания NO в сыворотке крови в 1,5 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения, и лишь в 1,4 раза он превышал значения группы сравнения ($p < 0,01$) (табл. 2). В то же время у обследованных пациенток группы сравнения данный показатель в 1,7 раза превышал показатели группы контроля ($p < 0,01$).

Обращало на себя внимание снижение количества эндотелина-1 у пациенток основной группы в 2,3 раза по отношению к исходным данным ($p < 0,01$). Этот показатель всего лишь в 1,5 раза превышал показатели здоровых женщин ($p < 0,01$). Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациенток группы сравнения на фоне традиционного лечения практически не изменялся и в 2,75 раза превышал показатели здоровых женщин ($p < 0,01$).

Обсуждение

Оценка функционального состояния эндотелия сосудов у пациенток в остром периоде ВЗОМТ выявила повышение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови. Как оказалось, уровень оксида азота в 2,5 раза превышал показатели обследованных пациенток контрольной группы. Основными свойствами оксида азота являются вазодилатация, дезагрегация, антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты. В связи с этим выявленное увеличение уровня NO в ответ на острое воспаление с интоксикационным синдромом, с одной стороны, является «защитной» реакцией организма. С другой стороны,

Таблица 2

Динамика содержания маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови пациенток с ВЗОМТ в процессе лечения

Маркеры эндотелиальной дисфункции	Группа сравнения (n = 90)		Основная группа (n = 94)		Группа контроля (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NO, мкмоль/л	12,20 ± 0,32 ^У	8,20 ± 0,26 ^{У*}	12,40 ± 0,36 ^У	7,40 ± 0,28 ^{У*}	4,87 ± 1,30
i-NOS, нг/мл	2,3 ± 0,1 ^У	1,9 ± 0,17 ^{У*}	2,6 ± 0,13 ^У	1,1 ± 0,16 ^{У*}	0,10 ± 0,03
Эндотелин-1, пг/мл	1,1 ± 0,12	1,00 ± 0,11*	1,40 ± 0,16 ^У	0,60 ± 0,16 ^{У**}	0,4 ± 0,03*

Примечание. * — $p = 0,037680$ — достоверные различия между основной группой и группой сравнения после лечения; ^У — достоверные различия между показателями до и после лечения в основной группе ($p = 0,000514$) и группе сравнения ($p = 0,044051$); # — $p = 0,221824$ — недостоверные различия между показателями основной группы после лечения и группой контроля.

нами обнаружено увеличение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 в 2,8 раза относительно показателя здоровых женщин, что доказывает наличие «парадоксальной» вазоконстрикции на фоне реализации воспалительного каскада. Следовательно, изучение функционального состояния эндотелия сосудов у женщин с острыми ВЗОМТ показало развитие эндотелиальной дисфункции, проявлением которой явилось усиление синтеза эндотелием как вазоконстрикторных, так и вазодилатирующих субстанций.

Несмотря на проводимую комплексную медикаментозную терапию, купирующую острую воспалительную реакцию на фоне снижения уровня NO, не достигающего нормальных значений, сохранялись высокие концентрации эндотелина-1. Ранее проведенными исследованиями [33–35] показано, что эндотелин-1 и NO могут синтезироваться эпителиоцитами, нейтрофилами и фибробластами, а активация этих клеток при воспалении приводит к одновременному высвобождению разнонаправленных вазоактивных медиаторов. Это может способствовать стойкому нарушению перфузии тканей и хронизации воспаления.

Применение усовершенствованного комплексного лечения с включением преформированных факторов воздействия у пациенток с острыми ВЗОМТ способствовало снижению выработки как NO, так и эндотелина-1, значения которых лишь в 1,5 раза превышали показатели здоровых женщин. Следовательно, лазерно-магнитное воздействие способствовало снятию «парадоксальной» вазоконстрикции на фоне повышения выработки вазодилататора и привело к нормализации работы эпителиоцитов, а значит, к восстановлению функции эндотелия.

Заключение

Таким образом, при острых ВЗОМТ у женщин развивается эндотелиальная дисфункция, характерными проявлениями которой являются усиление нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия и повышение уровня эндотелина-1. Включение в комплексную медикаментозную терапию лазерно-магнитного воздействия, осуществляемого влагалитным доступом, приводит к нормализации выработки вазоактивных медиаторов в эндотелии сосудов, что может способствовать профилактике хронизации воспаления.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 16, 22, 23, 27, 34 см. REFERENCES)

- Нургалиева Е.В., Духин А.О., Гушин А.Е. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016; (2): 197-201.
- Селихова М.С., Вдовин С.В., Ильина О.В., Солтыс П.А. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Вестник ВолгГМУ*. 2018; Вып. 1 (65): 74-7.
- Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; (4): 101-6.
- Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98 (1): 27-34.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; (4): 23-8.
- Козлова Р.С., Духина А.О. *Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей*. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2013.
- Прокопец В.И., Стрижак Д.А. Женское бесплодие воспалительного генеза. *Молодой учёный*. 2016; (22): 31-4.
- Бурова Н.А., Жаркин Н.А. Динамика иммунологического профиля у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных вариантах лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5).
- Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н. и др. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита. *Медицинский альманах*. 2017; (6): 91-5.
- Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (11): 101-4.
- Поройский С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии — современный взгляд на проблему. *Вестник ВолгГМУ*. 2011; выпуск 3 (39): 13-7.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96 (4): 659-65.
- Караськов А.М., Мироненко С.П., Панасенко В.Г., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Медицина и образование в Сибири*. 2011; (6): 1.
- Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). *В мире научных открытий*. 2015; (4): 204-30.
- Рахметов Н.Р., Рахметова К.У., Давилова Ж.А., Каржауов А.Н. Показатели эндотелиальной дисфункции при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник КазНМУ*. 2016; (4): 7-11.
- Аккалиев М.Н. Содержание метаболита оксида азота (NO) в крови больных с хирургической инфекцией. *Medicus*. 2015; (2): 77-9.
- Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(4): 436-43. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-436-443015
- Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. *Тер. архив*. 2014; (3): 20-3.
- Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А., Фабричников С.В., Морозова Л.Ю. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница*. 2015; (1): 41-5.
- Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Парфёнов А.С., Болотская Л.Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1-го типа на разных стадиях диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2011; (3): 55-9.
- Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Есмедяева Д.С., Перова Т.Л., Петрищев Н.Н., Яблонский П.К. Оксид азота — биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017; 95 (2): 45-50.
- Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л., Утц С.Р., Платонова А.Н. Об эндотелиальной дисфункции и её терапевтической коррекции у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (1): 62-6.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; (1): 72-8.
- Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложнённой развитием преэклампсии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 599-603.

30. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М. Динамика изменения метаболитов оксида азота у женщин с ВМС. В кн.: *Новые задачи современной медицины: материалы III Международной научной конференции*. СПб.: Сатис; 2014: 81-4.
31. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
32. Жаркин Н.А. *Вагинальная рефлексотерапия гинекологических заболеваний*. Волгоград: ВолгГМУ; 2014.
33. Чернявская Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечебное дело*. 2013; (2): 118–130.
35. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В. и др. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9(2): 105-7.
17. Rakhmetov N.R., Rakhmetova K.U., Davilova Zh.A., Karzhauov A.N. Indicators of endothelial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Vestnik KazNMU*. 2016; (4): 7-11. (in Russian)
18. Akkalyiev M.N. The content of nitric oxide metabolite (NO) in the blood of patients with surgical infection. *Medicus*. 2015; (2): 77-9. (in Russian)
19. Zaytsev D.N., Govorin A.V. Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 21(4): 436-43. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-436-443015. (in Russian)
20. Akhmineyeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension, coronary heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; (3): 20-3. (in Russian)
21. Petrishchev N.N., Vasina L.V., Sapegin A.A., Fabrichnikov S.V., Morozova L.Yu. Diagnostic significance of determining the content of endothelial damage factors for assessing the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya bol'nitsa*. 2015; (1): 41-5. (in Russian)
22. Vafaie M., Slagman A., Möckel M., Hamm C., Huber K., Müller C. et al. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Med*. 2016; 129(3): 274-282.
23. Boeddinghaus J., Reichlin T., Nestelberger T., Twerenbold R., Meili Y., Wildi K., et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin. Res. Cardiol*. 2017; 106: 457-67.
24. Kosobyan E.P., Yarek-Martynova I.R., Parfënov A.S., Bolotskaya L.L., Shestakova M.V. Assessment of the state of endothelial function and rigidity of the arterial wall in patients with type 1 diabetes at different stages of diabetic nephropathy. *Sakharnyy diabet*. 2011; (3): 55-9. (in Russian)
25. D'yakova M.E., Alekseyeva N.P., Esmedlyayeva D.S., Perova T.L., Petrishchev N.N., Yablonskiy P.K. Nitric oxide is a biochemical marker of tuberculous pathogenesis. *Tuberkulëz i bolezni legkikh*. 2017; 95 (2): 45-50. (in Russian)
26. Shtoda Yu.M., Slesarenko N.A., Bakulev A.L., Utts S.R., Platonova A.N. On endothelial dysfunction and its therapeutic correction in patients with psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; (1): 62-6. (in Russian)
27. Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2016; 24: 147-58.
28. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; (1): 72-8. (in Russian)
29. Sergeyeva O.N., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Pathogenetic relationship of endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential during pregnancy, complicated by the development of preeclampsia. *Vestnik RAMN*. 2015; 70 (5): 599-603. (in Russian)
30. Yusupova U.M., Ayupova F.M. Dynamics of metabolites of nitric oxide in women with IUDs. In: *New Tasks of Modern Medicine: Proceedings of the III International Scientific Conference. [Novyye zadachi sovremennoy meditsiny: materialy III Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii]*. St. Petersburg: Satis; 2014: 81-4. (in Russian)
31. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 No. 572n "On approval of the procedure for providing medical care in the profile" obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". (in Russian)
32. Zharkin N.A. *Vaginal reflexology gynecological diseases. [Vaginal'naya refleksoterapiya ginekologicheskikh zabolevaniy]*. Volgograd; 2014. (in Russian)
33. Chernyavskaya T.K. Modern approaches to the diagnosis and correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechebnoye delo*. 2013; (2): 118–130. (in Russian)
34. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J. Am Heart Assoc*. 2016; 5 (5). doi: 10.1161/JAHA.115.002586.
35. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodayeva S.K., Novikov V.V. et al. The value of soluble cell adhesion molecules, metabolites of nitric oxide, endothelin-1 and their associations as markers of the progression of inflammation in COPD. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9(2): 105-7. (in Russian)