

Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Исследование уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД): стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), эндотелина-1 (Э-1), гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФФВ) и тканевого активатора плазминогена (тПА) в плазме крови курящих и не курящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

Материал и методы. Обследованы 124 больных ГБ, 45 мужчин и 79 женщин, средний возраст $51,4 \pm 6,5$ лет, средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ лет. Группу контроля составили 35 здоровых человек (20 мужчин и 15 женщин). Концентрацию NO_x в плазме определяли методом спектрофотометрии, ФФВ, Гц, Э-1, тПА — иммуноферментным анализом. Результаты исследования обрабатывали, используя программу Statistica 10.0.

Результаты. Для оценки взаимосвязи курения и уровня маркеров ЭД больные ГБ и группа контроля были разделены на подгруппы в зависимости от наличия факта курения: курящие (35,5%) и не курящие больные ГБ (64,5%); курящие (38%) и не курящие здоровые пациенты (62%). У курящих больных ГБ при сравнении с группой не курящих отмечались достоверно более высокие средние концентрации NO_x — $48,2 \pm 18,8$ мкмоль/л и $40,3 \pm 21,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), Э-1 — $1,2 \pm 0,16$ и $0,6 \pm 0,2$ фмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), Гц — $25,7 \pm 6,04$ и $16,2 \pm 6,5$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), ФФВ — $1,39 \pm 0,7$ и $1,1 \pm 0,6$ мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) и тПА — $13,05 \pm 6,2$ и $8,5 \pm 6,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Была выявлена корреляционная связь в группе больных ГБ между

концентрацией NO_x и курением ($r = 0,46$, $p < 0,05$), и стажем табакокурения ($r = 0,83$, $p < 0,05$). Кроме того, были получены положительные корреляционные связи между уровнем Гц и курением ($r = 0,4$, $p < 0,05$). В группе контроля у курящих пациентов были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц — $20,7 \pm 5,3$ и $17,2 \pm 4,7$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), ФФВ — $1,3 \pm 0,8$ и $0,8 \pm 0,6$ мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) и тПА — $11,1 \pm 6,5$ и $6,6 \pm 5,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений уровня NO_x и Э-1 не наблюдалось.

Заключение. В группе курильщиков у здоровых и больных ГБ уровни Гц, ФФВ и тПА достоверно выше при сопоставлении с группами не курящих. У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO_x и Э-1 выше, чем у не курящих пациентов. Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом наличия курения ($p < 0,05$), но и стажем табакокурения ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, курение, оксид азота, фактор фон Виллебранда, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-11-16>

Поступила 21/03-2018

Принята к публикации 00/00-2018

Relation of smoking and endothelial dysfunction markers in systemic hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.

First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

Aim. Assessment of the markers levels of endothelial dysfunction (ED): stable metabolites of nitric oxide (NO_x), endothelin-1 (E1), homocysteine (HC), von Willebrand factor (vWF) and tissue plasminogen activator (tPA) in blood plasma of smoker and non-smoker patients with arterial hypertension (AH) of low and moderate risk, not taking antihypertension therapy regularly.

Material and methods. Totally, 124 AH patients included, 45 males and 79 females, mean age $51,4 \pm 6,5$ y.o., mean AH duration $7,9 \pm 7,3$ y. Controls included 35 healthy volunteers (20 males, 15 females). Concentration of NO_x in plasma was measured with spectrophotometry, and of vWF, HC, E1 and tPA — with immune enzyme assay.

Results. To evaluate the relation of smoking and ED markers levels, AH patients and controls were selected to subgroups according to smoking status: smoker (35,5%) and non-smoker

(64,5%) AH patients; smoker (38%) and non-smoker (62%) controls. In smoker AH patients comparing to non-smoking there were significantly higher concentrations of NO_x — $48,2 \pm 18,8$ mcM/L and $40,3 \pm 21,2$ mcM/L, respectively ($p < 0,05$), E1 — $1,2 \pm 0,16$ and $0,6 \pm 0,2$ fM/L, resp. ($p < 0,05$), HC — $25,7 \pm 6,04$ and $16,2 \pm 6,5$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$), vWF — $1,39 \pm 0,7$ and $1,1 \pm 0,6$ mg/dL, resp. ($p < 0,05$) and tPA — $13,05 \pm 6,2$ and $8,5 \pm 6,2$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$). There was correlation in the AH group, of NO_x concentration and smoking ($r = 0,46$, $p < 0,05$), and tobacco smoking duration ($r = 0,83$, $p < 0,05$). Also, there were positive correlations of HC and smoking ($r = 0,4$, $p < 0,05$). In control group smokers had higher HC — $20,7 \pm 5,3$ and $17,2 \pm 4,7$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$), vWF — $1,3 \pm 0,8$ and $0,8 \pm 0,6$ mg/dL, resp. ($p < 0,05$) and tPA — $11,1 \pm 6,5$ and $6,6 \pm 5,2$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$). There were no significant changes in NO_x and E1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7(903) 628-94-67

e-mail: anna.bragina@mail.ru

[Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А.Е.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Дружинина Н.А. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-8397-0210].

Conclusion. In smokers of both AH and control groups the levels of HC, vWF and tPA were significantly higher in comparison with non-smokers. In smoker AH patients the mean concentrations of NO_x and E1 are higher than in non-smoker patients. Levels of ED are related with not only the fact of smoking itself ($p < 0,05$), but smoking duration ($p < 0,05$).

Key words: arterial hypertension, smoking, nitric oxide, von Willebrand factor, homocysteine, endothelial dysfunction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-11-16>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Druzhinina N. A. ORCID: 0000-0001-8397-0210.

NO_x — стабильные метаболиты оксида азота, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АОС — антиокислительная система, ГБ — гипертоническая болезнь, Гц — гомоцистеин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, тПА — тканевой активатор плазминогена, ФР — факторы риска, ФФВ — фактор фон Виллебранда, Э-1 — эндотелин-1, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, NO — оксид азота, NOS — NO-синтаза.

Введение

Многие годы табакокурение занимает лидирующие позиции среди факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, определяя тем самым сердечно-сосудистую смертность и инвалидизацию во всем мире [1]. Курение, как общепризнанный ФР, является компонентом SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и многих других интегральных шкал для расчета неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2].

Патологические эффекты табакокурения в отношении развития ССЗ хорошо изучены и описаны в литературе [1, 3]. В исследованиях на животных доказано негативное влияние как активного, так и пассивного курения на состояние сосудистого эндотелия и эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) [3]. Высокая активность свободнорадикальных агентов, ненасыщенных альдегидов, содержащихся в табачном дыме, стимулируют реакции окислительного стресса, одновременно снижая активность антиокислительной системы (АОС) за счет угнетения экспрессии внеклеточной супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов АОС. Различные компоненты табачного дыма посредством окислительного стресса и перекисного окисления липидов способствуют повреждению мембран, цитозольных белков и ядерных нуклеиновых кислот, что приводит к повреждению в т.ч. сосудистого эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и изменению уровней биологически активных молекул, синтезируемых эндотелиоцитами: оксида азота (NO), эндотелина — 1 (Э-1) и многих др. [3, 4].

Тем не менее, далеко не у всех курильщиков развивается артериальная гипертензия (АГ). Этот факт объясняется не только многофакторностью патогенеза АГ, но и различной напряженностью защитных АОС, функционирующих на уровне сосудистого эндотелия [1].

Таким образом, актуальной задачей представляется изучение влияния табакокурения на функциональное состояние эндотелия сосудов у курящих больных АГ в сравнении со здоровыми курильщиками.

Целью представленного исследования было изучение уровней маркеров ЭД: стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), Э-1, гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФФВ) и тканевого активатора плазминогена (тПА) в плазме крови курящих и некурящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 124 человека: 45 мужчин и 79 женщин, с ГБ I–II стадий; средний возраст $51,4 \pm 6,5$ лет; средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ лет. Группу контроля составили 35 человек без АГ и других ССЗ (20 мужчин и 15 женщин) (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие ГБ I–II стадий без предшествующей систематической антигипертензивной терапии, возраст 35–65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, систематическая антигипертензивная терапия, клинические проявления атеросклероза, в т.ч. ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, протеинурия ≥ 300 мг/сут., сахарный диабет 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень стабильных метаболитов NO — суммарно нитритов и нитратов (NO_x).

Степень АГ и ожирения определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 [5].

Для оценки уровня ФФВ, Гц, Э-1 и тПА в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ на анализаторе АИФР -01 “Униплан”, на аппарате American Diagnostica, США, кроме того в плазме крови определялось содержание стабильных метаболитов NO- ионов NO₂ и NO₃ аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Biospan, США), при длине волны 520 нм. За 3 дня до исследования пациентам назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов (овощи, продукты, содержащие консерванты, копченые, колбасные мясные изделия).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

	Основная группа (n=124)	Группа контроля (n=35)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен, %)	36/64	40/60	>0,05
Длительность АГ, лет	7,9±7,3	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Избыточная масса тела (ИМТ = 25 кг/м ² — 29,9 кг/м ²)	30	33	>0,05
Ожирение, %	54	-	-
Степень ожирения I/ II/ III ст., %	70/18/12	-	-
Курение, %	35,5	38	>0,05
Стаж табакокурения, лет	9,2±6,4	8,3±5,9	>0,05
Индекс курильщика, пачка/лет	5,06±4,6	4,3±3,8	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Результаты описаны с указанием средней $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных критериев использовался критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни, для качественных параметров — χ^2 . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Больные ГБ и контрольной группы не различались по возрасту и гендерному составу. Среди больных ГБ преобладали лица с ожирением. Частота курения, ожирения, нарушений обмена липидов в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [1]. Средний уровень АД у больных ГБ соответствовал 2 степени АГ и составлял $160,3 \pm 24,4$ и $100,5 \pm 7,5$ мм рт.ст. (таблица 1). В основной группе больных ГБ курили 35,5% пациентов, в группе контроля 38% обследованных ($p > 0,05$) (таблица 1). Больные ГБ и здоровые пациенты статистически значимо не различались по стажу табакокурения и индексу курильщика ($p > 0,05$, таблица 1).

Уровень исследованных маркеров ЭД (NO_x , Э-1, Гц, ФфВ и тПА) у курящих и некурящих здоровых пациентов и больных ГБ представлен в таблице 2.

У курящих больных ГБ при сравнении с некурящими больными ГБ отмечалась достоверно более высокая средняя концентрация NO_x ($p < 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

Была выявлена достоверная корреляционная связь в группе больных ГБ между концентрацией

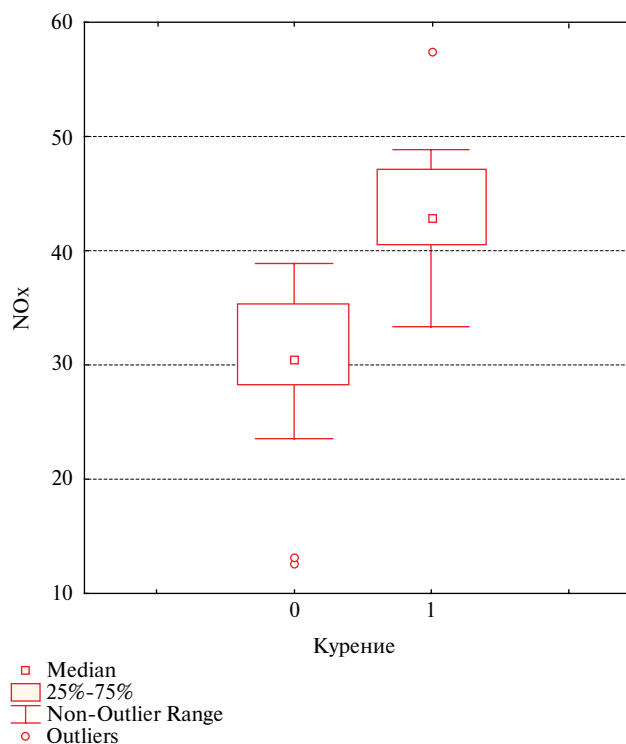


Рис. 1 Средние уровни NO_x у курящих и некурящих больных ГБ.

NO_x и фактом курения ($r=0,46$, $p < 0,05$), стажем табакокурения ($r=0,83$, $p < 0,05$) (рисунок 2).

Уровни других исследуемых маркеров ЭД — Э-1, Гц (рисунок 3), ФфВ и уровня тПА, также были достоверно выше у курящих больных ГБ при сравнении с некурящими пациентами (таблица 2).

Были получены положительные корреляционные связи между средней концентрацией Гц и курением ($r=0,4$, $p < 0,05$), стажем табакокурения ($r=0,87$,

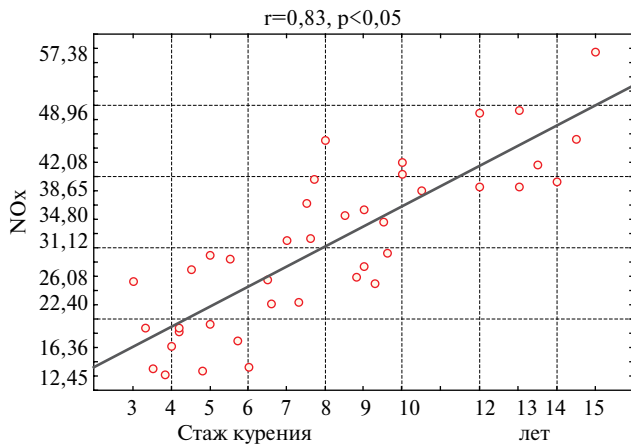


Рис. 2 Корреляционные связи уровня NO_x со стажем табакокурения у курящих больных ГБ.

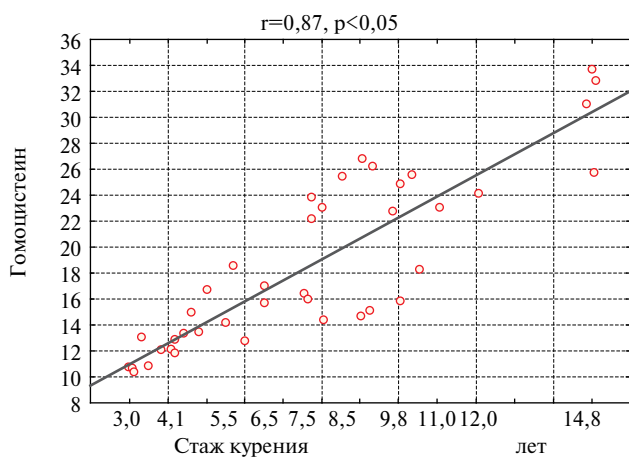


Рис. 4 Корреляционная связь концентрации Гц со стажем табакокурения у курящих больных ГБ.

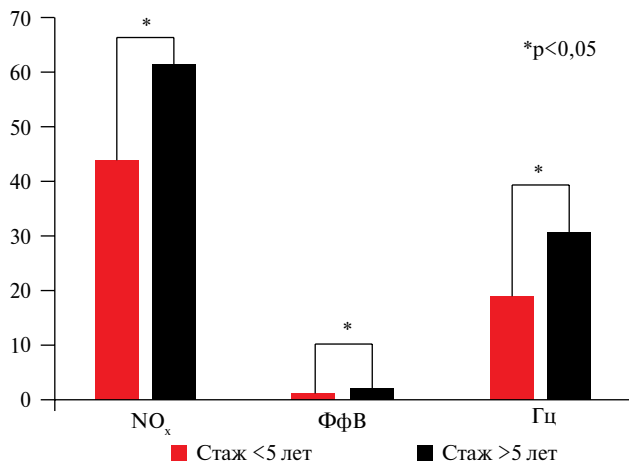
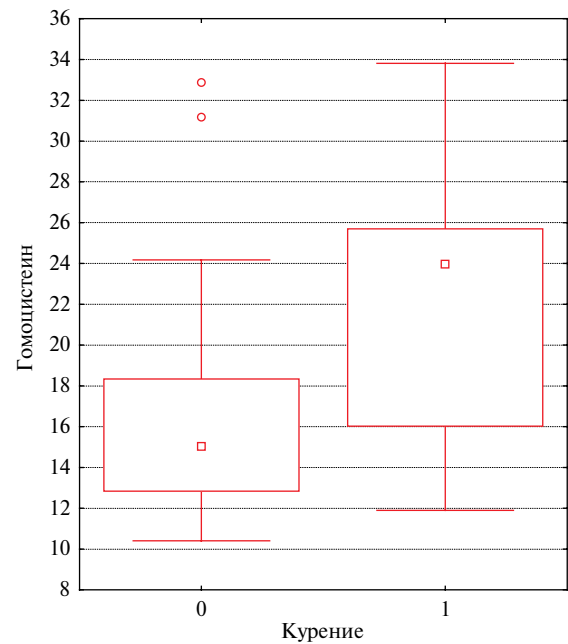


Рис. 6 Средние концентрации NO_x , ФфВ и Гц у больных ГБ с различным стажем табакокурения.

$p<0,05$) (рисунок 4), и индексом курильщика ($r=0,48$, $p<0,05$), а также между уровнем ФфВ и стажем табакокурения ($r=0,59$, $p<0,05$) (рисунок 5) и уровнем риска SCORE в группе курящих больных



□ Медиана
 □ 25%-75%
 — Интерквартильный промежуток
 ○ Выпадающие величины

Рис. 3 Средние концентрации Гц у курящих и некурящих больных ГБ.

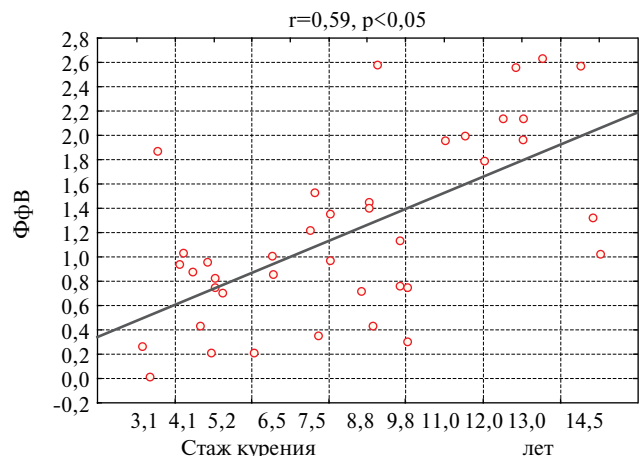


Рис. 5 Корреляционная связь концентрации ФфВ со стажем табакокурения у больных ГБ.

ГБ ($r=0,43$, $p<0,05$) одним из компонентов которого является курение.

В группе контроля были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц ($p<0,05$), ФфВ ($p<0,05$) и уровня тПА ($p<0,05$). Статистически значимых различий уровня NO_x и Э-1 у курящих и некурящих здоровых лиц не наблюдалось (таблица 2).

Учитывая выявленные корреляционные связи уровней ряда маркеров ЭД (NO_x , Гц и ФфВ) со стажем табакокурения, выделены подгруппы больных ГБ со стажем табакокурения до 5 лет (34%) и от ≥ 5

Таблица 2

Концентрации NO_x, Э-1, Гц, ФфВ и тПА в основной и контрольной группах

	Больные ГБ (n=124)		Контроль (n=35)	
	Курящие (n=44)	Некурящие (n=80)	Курящие (n=13)	Некурящие (n=22)
NO _x , мкмоль/л	48,2±18,8*	40,3±21,2*§	27,1±10,8	29,6±8,4
Э-1, фмоль/л	1,2±0,16*	0,6±0,2§	0,65±0,43	0,61±0,39
Гц, мкмоль/л	25,7±6,04*	16,2±6,5§	20,7±5,3	17,2±4,7§
ФфВ, мг/дл	1,39±0,7*	1,1±0,6§	1,3±0,8	0,8±0,6§
тПА, мкмоль/л	13,05±6,2*	8,5±6,2§	11,1±6,5	6,6±5,2§

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, § — $p < 0,05$ при сравнении 1 с 2 и 3 с 4 группами (курящих с некурящими).

лет (66%). В группе пациентов с небольшим стажем табакокурения (<5 лет) были обнаружены достоверно более низкие концентрации NO_x — 43,8±13,6 и 61,4±11,2 мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), Гц — 19,1±5,7 и 30,9±4,1 мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$) и ФфВ — 1,19±0,4 и 2,05±0,3 мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) при сравнении с курящими >5 лет больными ГБ (рисунок 6). Статистически значимые различия уровней Э-1 и тПА отсутствовали.

Обсуждение

Полученные в представленном исследовании результаты свидетельствуют о более высоких уровнях маркеров ЭД на фоне курения, имеют подтверждение в литературе [6–12]. В частности, в исследовании [6] выявлено увеличение уровня эндотелиальных клеток-предшественниц в крови как активных, так и пассивных курильщиков, что косвенно согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами более высоких уровнях NO_x у курящих пациентов, и позволяет предполагать наличие нарастания окислительных процессов на этапах формирования ЭД у больных ГБ под воздействием курения. Необходимо учитывать и то, что компоненты табачного дыма непосредственно активируют реакции окислительного и нитрозативного стрессов [7], системного воспаления, с одной стороны повреждая сосудистый эндотелий и снижая биодоступность NO [8], а с другой, активируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы. Это приводит к стимуляции выработки мега концентраций NO, что также может вносить определенный вклад в формирование повышенного уровня NO_x у курильщиков с ГБ [3, 6].

Полученные в исследовании данные о более высоких средних концентрациях Э-1 [7], Гц [9, 10], ФфВ [11, 12] и тПА [11, 12] у курящих больных ГБ также не противоречат результатам других исследователей и отражают формирование ЭД с возможным прогрессированием поражения микроциркуляторного русла не только у больных ГБ, но и “здоровых” курильщиков.

В работе [10] изучалась роль гипергомоцистемии у пациентов с различными модифицируе-

мыми ФР как одного из важных патогенетических компонентов развития не только АГ, но и ее церебральных, коронарных, почечных и сосудистых осложнений. По мнению автора, нарушение синтеза NO и, в первую очередь, снижение экспрессии конститутивных форм NO-синтаз: эндотелиальной и нейрональной, последняя из которых играет важную роль не только в формировании нарушений кровоснабжения головного мозга, но и развитии деменции и болезни Альцгеймера.

Изменение уровней таких маркеров ЭД, как ФфВ и тПА описано во многих исследованиях у курящих пациентов с различными ССЗ [11, 12]. Полученные более высокие средние концентрации этих маркеров ЭД отражают напряженность у больных ГБ обеих про- и антикоагулянтных систем на фоне курения [11, 12]. Прогностическая значимость увеличения концентрации ФфВ в отношении риска смерти и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов хорошо известна, по некоторым данным ФфВ является независимым предиктором поражения органов-мишеней у больных ГБ [13].

Как в отечественной, так и зарубежной литературе практически отсутствуют исследования взаимосвязи стажа табакокурения, индекса курильщика с уровнями маркеров ЭД. В большинстве работ проводится оценка концентраций маркеров в зависимости от самого факта наличия курения или возраста пациентов [11, 12]. Полученные данные о более высоких средних концентрациях некоторых маркеров ЭД (NO_x, Гц и ФфВ) у больных ГБ с большим стажем табакокурения отражает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [14] и может быть связано как с естественными этапами старения [15], так и с нарастающей активацией окислительного и нитрозативного стресса, сопровождающейся истощением АОС [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования и возможности использования в клинической практике таких маркеров ЭД как стабильные

метаболиты NO, ГЦ и ФФВ у длительно курящих больных ГБ с целью создания групп повышенного риска ССЗ и их осложнений.

Заключение

• Уровни Гц, ФФВ и тПА достоверно выше у курильщиков как у здоровых, так и больных ГБ при сопоставлении с группами некурящих.

• У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO_x и Э-1 выше, чем у некурящих пациентов.

• Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом курения ($p < 0,05$), но и стажем табакокурения ($p < 0,05$).

• При стаже табакокурения >5 лет обнаружены наиболее высокие средние концентрации NO_x, Гц и ФФВ у больных ГБ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow MIA 2016; p.426. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва, МИА 2016. 426 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
2. Whelton PK, Robert MC, Wilbert SA, et al. High Blood Pressure Clinical Practice Guideline 2017 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org> Hypertension. 2017;00:e000-e000. 978-5-9986-0264-1. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.745.
3. Guo X, Oldham M, Kleinman M, et al. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;219:2354-61. doi:10.1152/ajpheart.00376.2006.
4. Podzolkov VI, Bragin AE, Murashko NA. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiia. 2016;7(56):14-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. Кардиология. 2016;7(56):14-9. doi:10.18565/cardio.2016.714-9.
5. Guidelines Committee ESH-ESC. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
6. Fariborz M. The Effects of Smoking on Levels of Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in the Blood of Healthy Volunteers. PLOS ONE. 2014;9:1-7. doi:10.1371/journal.pone.0090314.
7. Lee R, Margaritis M, Channon KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Current Medicinal Chemistry. 2012;19:2504-20. doi:10.2174/092986712800493057.
8. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. Curr Vasc Pharmacology. 2007;5(4):276-92. doi:10.2174/157016107782023406.
9. Cao C, Hu J, Dong Y, et al. Gender differences in the risk factors for endothelial dysfunction in Chinese hypertensive patients: homocysteine is an independent risk factor in females. PLoS One. 2015;18;10(2):e0118686. doi:10.1371/journal.pone.0118686.
10. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. Pflugers Arch. 2016;468(9):1517-25. doi:10.1007/s00424-016-1849-y.
11. Sotoda Y, Hirooka S, Orita H, et al. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities Nihon. Eiseigaku Zasshi. 2015;70(3):211-9. doi:10.1265/jjh.70.211.
12. Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, et al. Endothelial Function, Inflammation, Thrombosis, and Basal Ganglia Perivascular Spaces in Patients with Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2925-31. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.007.
13. Jie Dong, Yan-Jun Li, Zhi-Kai Yang, et al. Prognostic value of serum von Willebrand factor, but not soluble ICAM and VCAM, for mortality and cardiovascular events is independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dialysis International. 2014;34:706-13. doi:10.3747/pdi.2012.00004.
14. Podzolkov VI, Bragin AE, Rodionova YN. Influence Tobacco on the state of renal and central hemodynamics in men and women with essential hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;6:10-5. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;6:10-5.
15. Ghasemi A. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. Life Sci. 2008;29:326-31. doi:10.1016/j.lfs.2008.06.010.