DOI: 10.18087/cardio.2556

Мальцева Н. В., Смирнова А. Ш., Рублевская А. С., Бичан Н. А.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелиальная синтаза окиси азота, ген, полиморфизм, ферменты фаз I и II системы детоксикации ксенобиотиков, табакокурение, беременность

Ссылка для цитирования: Мальцева Н. В., Смирнова А. Ш., Рублевская А. С., Бичан Н. А. Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении. Кардиология. 2019;59(1S):4–10

Резюме

Рост распространенности артериальной гипертонии/гипертензии (АГ) в популяциях, недостаточная эффективность лечения, необходимость стратификации рисков, профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения актуализируют геномные исследования для разработки персонализированного терапевтического подхода к АГ. В обзоре исследуются возможные генетически детерминированные механизмы развития АГ и эндотелиальной дисфункции, обусловленные полиморфизмом генов эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) и ферментов фаз I и II системы детоксикации ксенобиотиков. Обсуждается вероятное взаимодействие обеих систем при воздействии вредных экологических факторов, в том числе табакокурения, и в гестационном периоде. Предлагается изучать гены-кандидаты АГ в системе детоксикации ксенобиотиков, носительство различных вариантов которых может определять чувствительность либо резистентность к антигипертензивной фармакотерапии, что может быть полезно для разработки персонализированной тактики ведения больных АГ.

Maltseva N. V. , Smirnova A. Sh., Rublevskaya A. C., Bichan N. A.
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus
of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Stroiteley 5, Novokuznetsk 654005, Russia

Possible genetically determined mechanisms of arterial hypertension in tobacco smoking

Keywords: arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, gene, polymorphism, enzymes of phases I and II of the xenobiotic detoxification system, tobacco smoking, pregnancy

For citation: Maltseva N. V., Smirnova A. Sh., Rublevskaya A. C., Bichan N. A. Possible genetically determined mechanisms of arterial hypertension in tobacco smoking. Kardiologiia. 2019;59(1S):4–10

Summary

The increase in the prevalence of arterial hypertension (AH) in populations, ineffective treatment, the need for risk stratification, prevention, early diagnosis and successful treatment, actualize genomic studies to develop a personalized therapeutic approach to AH. The review investigates the possible genetically determined mechanisms of the development of hypertension and endothelial dysfunction caused by polymorphism of the genes of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and enzymes of phases I and II of the xenobiotics detoxification system. The probable interaction of both systems under the influence of harmful environmental factors, including tobacco smoking, and in the gestational period is discussed. It is proposed to study AH candidate genes in the xenobiotics detoxification system, the carriage of different variants of which can determine the sensitivity or resistance to antihypertensive pharmacotherapy, which can be useful for developing of the personalized tactics of managing patients with AH.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших ФР развития и прогрессирования ССЗ. По данным последнего эпидемиологического исследования «Эпидемиология ССЗ в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), частота данного заболевания составляет 43,5% (45,4% среди мужчин и 41,6% среди женщин) [1]. Актуальность исследования патогенетических механизмов АГ как этиологического фактора ССЗ обусловлена отсутствием ясности этиопатогенеза, критериев ранней диагностики и эффективных лекарственных средств, позволяющих контролировать АГ [2]. ССЗ являются серьезной угрозой для здоровья и жизни человека на протяжении многих лет, занимая первое место в мире среди причин смертности. Развитию ССЗ способствует множество ФР. Среди них немаловажное значение имеет табакокурение. Показано, что активное или пассивное курение сигарет увеличивает риск ИМ и внезапной сердечной смерти, а также тромбоза и атеросклероза [3–5]. По данным ВОЗ, в мире в среднем каждые восемь секунд умирает один человек от заболеваний, связанных с куре-

нием табака, а ежегодно по этой причине умирают 5 миллионов человек. По данным Минздрава РФ, в России курит 40% населения страны, а в структуре смертности болезни системы кровообращения, связанные с курением, занимают первое место (53,2%). С 2000 года наблюдается тенденция к сокращению числа курящих мужчин и увеличению доли курящих женщин. «Пик» приобщения к курению у девочек приходится на 13–14 лет, т. е. на начало репродуктивного возраста. У курящих беременных женщин, число которых составляет около 30%, может развиться АГ – преэклампсия/эклампсия, гестационная гипертензия и хроническая гипертензия. АГ является основной причиной материнской смертности [6], а также повышает риск неблагоприятного течения беременности, инсультов, кровоизлияний в плаценту, преждевременного прерывания беременности, развития гипертрофии плода, ограничения роста плода, низкого веса ребенка при рождении, внезапного синдрома детской смерти и возникновения проблем в развитии нервной системы, риске ожирения, гипертонии, диабета, нарушения функции легких, астмы [7].

Табакокурение вызывает характерную для ССЗ эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Существует четкая корреляция между ЭД, при которой нарушается эндотелиальный гомеостаз, и развитием и прогрессированием многих ССЗ. Механизмы развития АГ и ЭД разнообразны. Обзор посвящен исследованиям патогенетических механизмов АГ, связанных с генетическим полиморфизмом двух систем – NOS3 (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) – зависимого эндотелиального гомеостаза и системы детоксикации ксенобиотиков (СДК).

NOS3-зависимый механизм развития АГ

Одной из составляющих эндотелиального гомеостаза является баланс между выработкой эндотелием сосудорасширяющих (релаксирующих) и сосудосуживающих (контрактирующих) субстанций, поддерживающий АД в норме. Продуцируемые эндотелием релаксирующие факторы (Endothelium-Derived Relaxing Factors, EDRFs) включают оксид азота (NO), простациклин и гиперполяризующий фактор (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF), которые играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса. Недостаточность продукции EDRFs приводит к нарушению эндотелийзависимой вазорелаксации или ЭД. Доказательство существования EDRF было получено Furchgott RF с соавт. в 1980 г. [8], которые показали, что релаксация и дилатация сосудов при воздействии ацетилхолина происходят только в присутствии эндотелиальных клеток, продуцирующих некий фактор, расслабляющий гладкую мускулатуру сосудов. Основным EDRF в настоящее время считается NO, от которого преимущественно зависит вазорелаксация в условиях АГ [9, 10]. NO – радикал, высвобождаемый при катализе эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) реакции превращения L-аргинина в L-цитруллин в эндотелиоцитах. NO свободно диффундирует в соседние клетки гладкой мускулатуры, расслабляет их активацией метаболического пути, приводящего к дефосфорилированию миозина гладких мышц, отмене контракции сократительного аппарата и последующей вазорелаксации [10]. Нарушение процессов вазодилатации приводит к АГ, что было показано в клинических наблюдениях и экспериментально, а снижение активности EDRFs может инициировать либо вносить существенный вклад в развитие таких заболеваний, как АГ, вазоспазм, септический шок, токсемия и атеросклероз [11].

На сегодняшний день хорошо известно, что патогенез АГ связан с пониженной продукцией (биологической активностью, биодоступностью) NO. При физиологической беременности выработка NO в эндотелиальных клетках повышается, что способствует релаксации и вазодилатации. По экспериментальным данным, уменьшение синтеза NO у беременных крыс вызывает АГ, протеинурию, тромбоцитопению и задержку роста плода [12]. Таким образом, АГ и в гестационном периоде может рассматриваться, как проявление дисфункции эндотелиальных клеток при снижении уровня NO.

Активность синтеза NO связана с полиморфизмом кодирующего eNOS гена NOS3, который занимает локус 7q36.1 [13], протяженность примерно 21 kb, содержит 26 экзонов и 25 интронов, кодирует mRNA, состоящую из 4052 нуклеотидов [14]. В NOS3 идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе rs2070744 (-786T>C), rs3918227, rs1800779 A(-922)G, rs3918226 C(-690)T, rs1799983 (894G>T, Glu298Asp) [https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo. asp?condition =loci. locus_uid =%27LO000594S], некоторые из которых связаны с изменением активности фермента eNOS. Так, хорошо изученный находящийся в экзоне 7 полиморфизм rs1799983 при нуклеотидной замене 894G→T повышает чувствительность фермента к деградации, вследствие чего его полипептидная цепь, содержащая аспартат вместо глутамата в позиции 298, расщепляется на N-терминальный 35-kDa и C-терминальный 100-kDa фрагменты [15]. В результате активность фермента у гетеро- и мутантных гомозигот снижается, что приводит к уменьшению продукции эндотелиального NO [16]. Однако фенотипически rs1799983 может проявляться неоднозначно и не у всех этносов. Так, носительство мутантного аллеля Asp298 ассоциировано с ИБС у японцев, но не у австралийцев [17], аллель Glu298 увеличивает риск АГ среди афроамериканцев, но не у кавказцев [18], а у британцев гомозиготный генотип по аллелю Asp298 предрасполагает к развитию атеросклероза коронарной артерии и ИМ [19]. В популяциях Германии полиморфизм Glu298Asp связан

с усилением риска развития ишемического инсульта независимо от возраста, пола, наличия гипертонии, диабета и гиперхолестеринемии [20]. Носительство аллеля Asp298 может быть ФР развития АГ и во время беременности, т. к. найдено, что частота встречаемости гетеро- и гомозигот по данному аллелю в 2 раза выше у беременных японок с АГ (0,23), чем в контроле (0,12) (p <0,01) [21].

Прогностическим фактором развития коронарного спазма является мутантный аллель другого полиморфного локуса NOS3, – 786T>C, (rs2070744), находящегося в промоторной области гена. Носительство мутантного варианта снижает промоторную активность NOS3 и транскрипцию иРНК, что приводит к уменьшению синтеза eNOS и, соответственно, продукции эндотелиального NO, развитию патологии [22]. Бóльшая частота мутантного генотипа CC этого полиморфизма среди пациентов с эссенциальной АГ в сравнении с контролем обнаружена в популяции Судана [23]. Было показано также, что гаплотипы, образованные указанными выше полиморфизмами и тандемными повторами (-786T→C, тандемные повторы в интроне 4 и 894G→T), связаны с гестационной АГ и преэклампсией [24].

Результаты экспериментов успешно дополнили клинические исследования. Нокаут гена eNOS у мышей приводил к гипертензии [25], ослабленной васкуляризации [26], в то время как повышение уровня NO после локального восстановления этого гена улучшало функцию эндотелия и индуцировало регресс атеросклеротических поражений [27].

Таким образом, выявленные полиморфные участки гена NOS3, влияющие на продукцию NO эндотелиальными клетками, могут быть вовлечены в патогенез ССЗ.

СДК – зависимый механизм развития АГ

В эксперименте было отмечено, что зависимый от гетерозиготного варианта $eNOS^{+/+}$ дефицит эндотелиальной NO-синтазы у беременных мышей может не влиять на функционирование эндотелия. Другими словами, существует иной механизм, способствующий поддержанию активности эндотелия при частичном или полном дефекте гена eNOS [28], который может быть детерминирован иными генами и факторами. Известно, что при повышении продукции свободных радикалов и реактивных форм кислорода (Reactive oxygen species – ROS) вследствие окисления ими NO биодоступность последнего в сосудистой стенке ослабляется. Показано, что продукция ROS усиливается при АГ [29], а антиоксиданты улучшают сосудистую функцию и нормализуют АД [30]. При беременности генерация ROS также увеличивается, а беременность может представлять собой состояние окислительного стресса из-за активизации метаболизма матери и метаболической активности плаценты [31]. При нормально протекающей беременности продукция ROS уравновешивается необходимым наличием антиоксидантов. При АГ общая антиоксидантная активность сыворотки крови снижена в сравнении с нормальной беременностью, что усиливает активность ROS.

Среди ферментов, способных генерировать ROS и ингибировать NO, определены цитохромы P450 (CYP450), прооксидантные ферменты фазы I СДК, модулирующие как сосудистый тонус, так и эндотелиальный гомеостаз [32]. Метаболиты субстратов CYP450 способствуют дилатации, зависящей от EDHF, который может действовать как резервная система, поддерживающая функционирование эндотелия в ситуациях, связанных со сниженной биодоступностью NO. EDHF осуществляет эффект релаксации эндотелия через гиперполяризацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и блокирование кальциевых каналов, что приводит к вазодилатации [33].

Показано, что CYP450, влияющие на функцию сосудов, относятся к различным семействам цитохромов – 4A, 2B, 2C, 2J и др. Семейство цитохромов CYP4A играет значимую роль в повышении АД [34]. Ингибиторы CYP4A подавляют ангиогенные реакции [35], тогда как CYP2C9 играет важную роль в ангиогенезе [36]. Установлено, что повышенная активность и экспрессия CYP1B1 в эндотелии у самок мышей имеет решающее значение для обеспечения устойчивости к развитию АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых патофизиологических эффектов [37]. CYP2C19 также экспрессируется в сосудистом эндотелии и метаболизирует арахидоновую кислоту до биологически активных эпоксиэкосатриеновых кислот (EET), которые участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Показано, что АГ связана с аллелем A и генотипом AA (rs10509676) в гене CYP2C19 человека, гаплотип A-G по двум полиморфизмам rs10509676 и rs11568732 является ФР, а гаплотип T-T может защищать от развития АГ [38]. Повышение активности CYP2E1 также входит в перечень центральных механизмов, лежащих в основе сосудистой дисфункции, например, при диабете [39]. NO ингибирует каталитическую активность CYP2E1 и формирование ROS [40]. CYP2C9 выявлен в эндотелии артериол скелетных мышц у здоровых людей [41]. Его ингибитор, сульфафеназол, усиливает эндотелийзависимые вазодилататорные ответы у пациентов с ИБС. Этот эффект, по-видимому, связан с увеличением биодоступности NO вследствие ослабленной генерации реакционноспособных видов кислорода в эндотелиальных клетках. Ингибирование CYP2C9 значительно улучшает NO-опосредованную вазодилатацию за счет ослабления окислительного стресса, т. е. эндотелиальный CYP2C9 способствует нарушению системной эндотелиальной вазодилатации у пациентов с ИБС [42].

Наиболее изученный CYP1A1 также экспрессируется в сосудистом эндотелии [43–45]. Его гиперэкспрессия связана с продукцией ROS, в том числе супероксид-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(1S)

ного аниона (O_{2-}) и перекиси водорода (H2O2) [46, 47]. O_{2-} может уменьшать эндотелийзависимую вазодилатацию, инактивируя NO окислением до пероксинитрита, т. е. ЭД характеризуется дисбалансом между NO и ROS-продукцией [48]. Показано на мышах, что индуцированная 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксином (TCDD) ЭД и АГ опосредуются CYP1A1 [49], участвующим в стимулированной TCDD продукции супероксида, приводящей к патологии. Геномный анализ позволил отнести ген CYP1A1 к локусам, связанным с АГ [50]. Установлено, что полиморфизмы этого гена, которые увеличивают его базовую и индуцибельную экспрессию, связаны с повышением АД [51]. Эпидемиологические исследования показали, что такие загрязнители окружающей среды, как диоксинподобные галогенированные ароматические углеводороды, к которым относятся полихлорированные дибензо-п-диоксины, дибензофураны и бифенилы, структурно сходные с наиболее мощным соединением, TCDD, являющиеся субстратами для CYP1A1, вызывают АГ у человека [52, 53]. Эти результаты хорошо соотносятся с экспериментальными данными. Так, острая или хроническая обработка мышей TCDD значительно повышает у них АД [54, 55]. АГ, индуцированная TCDD, связана с повышением в сосудах ROS, эндотелиальной дисфункцией и гипертрофией сердца [55]. Одним из механизмов эффекта TCDD является перманентная индукция синтеза CYP1A1 посредством активации арилгидрокарбонового рецептора.

Таким образом, ключевые процессы, тесно связанные с функцией эндотелиальных клеток, охватывают диапазон феноменов, зависимых не только от эндотелиальной синтазы окиси азота, но и от суперсемейства ферментов цитохромов CYP P450 [56], относящихся к фазе I СДК.

Антиоксидантные ферменты фазы II СДК, напротив, нейтрализуют ROS. Показано, что токсичные компоненты табачного дыма, такие как ненасыщенные альдегиды, акролеин и кротональдегид, метаболизируются путем конъюгации с глутатионом, реакции, катализируемой ферментами фазы II СДК, глутатион-S-трансферазами (GST). GST представляют собой большое семейство изоферментов (GSTA, GSTM и GSTP), которые катализируют конъюгацию различных электрофильных ксенобиотиков, продуктов метаболизма ферментов фазы I СДК, с водорастворимыми субстратами для выведения конъюгатов из организма. Результаты нескольких эпидемиологических исследований показали связь между полиморфизмом генов GST и риском развития рака вследствие курения [57]. Было обнаружено [58, 59], что нулевой фенотип гена GSTM и полиморфизмы в гене GSTP связаны с повышенным риском рака мочевого пузыря у курильщиков. В некоторых исследованиях нулевой фенотип GSTM ассоциировали с поражением коронарной артерии у курильщиков [60], тогда как в других случаях, как сообщалось [61],

нулевой фенотип был связан с уменьшением риска ИМ при курении. Фермент GSTM участвует в метаболизме только нескольких соединений табачного дыма. Многие из небольших метаболитов реакционноспособных карбонилов, такие как акролеин и кротональдегид, конъюгируются преимущественно с помощью GSTP [62]. Показано, что делеция гена GSTP у мышей усиливает вызванную табачным дымом эндотелиальную дисфункцию и усугубляет индуцированное акролеином повреждение сосудов. Предполагают, что GSTP защищает эндотелий, детоксифицируя акролеин и другие электрофильные компоненты табака [63].

Таким образом, вследствие полиморфизма гены ферментов СДК могут быть и ФР, и защитными факторами при развитии сосудистой дисфункции и АГ, что особенно выявляется при воздействии загрязнителей окружающей среды, включающих полициклические ароматические углеводороды, обнаруженные в табачном и производственном дыме. Генетически детерминированные разбалансированная гиперэкспрессия и/или ингибирование активности ферментов обеих фаз СДК могут привести к дисбалансу и токсическим эффектам ROS. Тем не менее только ограниченное число исследований, в основном на экспериментальных моделях, было посвящено изучению роли экологических вредных факторов в развитии АГ через взаимодействие их с ферментами и генами СДК.

Степень воздействия табакокурения на организм человека, как и других ФР ССЗ, различна и зависит от адаптированности индивида. Несомненно, что в адаптацию организма к неблагоприятным экологическим факторам значимый вклад вносится генетическими факторами, обусловленными полиморфизмом генома. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об участии экспрессируемых в эндотелиальных клетках ферментов СДК, которые могут защищать эндотелий от токсикантов либо приводить к продукции ROS, ослабляющих биодоступность вазодилататора NO в механизмах развития АГ. Однако исследования связи полиморфных локусов генов ферментов СДК с обнаруженными противоположными эффектами по отношению к АГ крайне ограничены. Выявление защитных/рисковых аллелей необходимо при поиске новых маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию АГ для разработки диагностических средств раннего выявления нарушений эндотелиального гомеостаза, а также прогнозирования возможной неэффективности вмешательств, направленных на улучшение функции эндотелия.

Перспективы – геномные исследования и персонализированный подход

Понимание комплексной природы феномена АД привело к появлению еще в 1960 г. мозаичной теории АГ американского физиолога I. H. Page [64]. Его теория основана на выявлении взаимодействия между геномом, окружающей средой, адаптивными, нервными, механическими и гормональными сигналами, как базиса АГ. В настоящее время общепризнано, что АГ является сложным многофакторным и полигенным заболеванием, в развитии которого участвуют множественные экологические и генетические факторы. Однако до сих пор при разработке лекарств для снижения высокого уровня АД не принимаются во внимание генетические механизмы развития АГ. Основные классы современных антигипертензивных препаратов действуют как блокаторы активности симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновых систем или диуретики. К тому же используемые лекарственные средства могут привести к непредсказуемой индивидуальной реакции. Однако выбор препаратов производится эмпирически, без строгой персонификации. В настоящее время главной задачей исследований АГ является выяснение возможности нейтрализации высокого риска развития связанных с ней ССЗ. Среди научных инструментов, используемых для реализации этой задачи, применяются геномные исследования, основанные на том принципе, что идентификация генов и генных вариантов, которые влияют на АД, приведет к разработке новых лекарств и целенаправленного лечения, которое будет снижать высокое АД без каких-либо побочных эффектов [65]. Высокая и растущая распространенность АГ (≈27% взрослого населения), слабая эффективность лечения (только 30% пациентов, получавших лечение, достигают АД ≤140/90 мм рт. ст.), несмотря на широкое распространение хороших современных антигипертензивных средств, актуализируют геномные исследования для разработки персонализированного подхода при профилактике, диагностике и лечении АГ. В его основе находится догма, гласящая, что уровень АД и повреждений органов-мишеней подвержен индивидуальной вариабельности не только вследствие воздействия различных факторов окружающей среды, но и из-за генетически детерминированных различий в рисках развития патологии в ответ на негативный сигналлинг окружающей среды [66]. В настоящее время не вызывает сомнения, что персонализированный подход, основанный на конкретной патологии болезни, симптомах, признаках и реакции на лечение отдельного пациента, улучшит диагностику и стратификацию риска.

Текущий список известных вариантов, способствующих генетической архитектуре АД и АГ, включает более 25 редких мутаций и 53 однонуклеотидных полиморфизма, в том числе и в генах цитохромов P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1. Однако среди всех изученных SNP, имеющих отношение к регуляции АД, только один однонуклеотидный полиморфизм (rs5068, ген натрийуретического пептида, NPPA/B) охарактеризован по его метаболическому пути, тогда как для большинства остальных SNP еще предстоит выяснить их роль

в регуляции АД [65]. Усиливающийся интерес к исследованиям геномных ассоциаций предоставит возможности для стратификации по отдельным геномным и молекулярным вариантам, чтобы определить маркеры, которые потенциально могут помочь выявить определенные дефекты в метаболических путях при АГ, что, несомненно, явится составляющей персонализированного терапевтического подхода [66].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;54(10):4–12. [Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E. V., Shalnova S. A., Yarovaya E. B., Konradi A. O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients with Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2014;54(10):4-12.]
2. Бокарев И. Н., Дулин П. А., Овчинников Ю. В., Симоненко В. Б. Артериальная гипертония: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2017;95(7):581–5. [Bokarev I. N., Dulin P. A., Ovchinnikov Yu. V., Simonenko V. B. Arterial hypertension: modern problems. Clinical Medicine. 2017;95(7):581-5.]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-581-585
3. Howard G. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA. 1998;279(2):119. DOI: 10.1001/jama.279.2.119
4. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. Circulation. 2005;111(20):2684–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215
5. Smith C. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. Atherosclerosis. 2001;158(2):257–67. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00570-6
6. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014;384(9947):980–1004. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6
7. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. Journal of Translational Medicine. 2015;13(1). DOI: 10.1186/s12967-015-0690-y
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373–6. DOI: 10.1038/288373a0
9. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1982;79(6):2106–10. DOI: 10.1073/pnas.79.6.2106
10. Kang K-T. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension. Toxicological Research. 2014;30(3):141–8. DOI: 10.5487/TR.2014.30.3.141
11. Cooke, MD JP, Dzau, MD VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease. Annual Review of Medicine. 1997;48(1):489–509. DOI: 10.1146/annurev.med.48.1.489
12. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993;169(5):1316–20. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90299-X
13. Robinson LJ, Weremowicz S, Morton CC, Michel T. Isolation and Chromosomal Localization of the Human Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Gene. Genomics. 1994;19(2):350–7. DOI: 10.1006/geno.1994.1068
14. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. The Journal of Biological Chemistry. 1993;268(23):17478–88. PMID: 7688726
15. Tesauro M, Thompson WC, Rogliani P, Qi L, Chaudhary PP, Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: Cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(6):2832–5. DOI: 10.1073/pnas.97.6.2832
16. Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Qadar Pasha MA. Simultaneous Selection of the Wild-type Genotypes of the G894T and 4B/4A Polymorphisms of NOS3 Associate with High-altitude Adaptation. Annals of Human Genetics. 2005;69(3):260–7. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00158.x
17. Cai H, Wilcken DEL, Wang XL. The Glu-298→Asp (894G→T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease. Journal of Molecular Medicine. 1999;77(6):511–4. DOI: 10.1007/s001099900020
18. Akomolafe A, Lunetta K, Erlich P, Cupples L, Baldwin C, Huyck M et al. Genetic association between endothelial nitric oxide synthase and Alzheimer disease. Clinical Genetics. 2006;70(1):49–56. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00638.x
19. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A et al. A Common Variant of the Endothelial Nitric Oxide Synthase (Glu298→Asp) Is a Major Risk Factor for Coronary Artery Disease in the UK. Circulation. 1999;100(14):1515–20. DOI: 10.1161/01.CIR.100.14.1515
20. Berger K, Stögbauer F, Stoll M, Wellmann J, Huge A, Cheng S et al. The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of ischemic stroke in two large independent case–control studies. Human Genetics. 2007;121(2):169–78. DOI: 10.1007/s00439-006-0302-2
21. Kobashi G, Yamada H, Ohta K, Kato E-H, Ebina Y, Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. American Journal of Medical Genetics. 2001;103(3):241–4. DOI: 10.1002/ajmg.1535
22. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T−786→C Mutation in the 5′-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Spasm. Circulation. 1999;99(22):2864–70. DOI: 10.1161/01.CIR.99.22.2864
23. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. BMC Medical Genetics. 2017;18(1). DOI: 10.1186/s12881-017-0491-7
24. Muniz L, Luizon MR, Palei ACT, Lacchini R, Duarte G, Cavalli RC et al. eNOS Tag SNP Haplotypes in Hypertensive Disorders of Pregnancy. DNA and Cell Biology. 2012;31(12):1665–70. DOI: 10.1089/dna.2012.1768
25. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. Nature. 1995;377(6546):239–42. DOI: 10.1038/377239a0
26. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. Journal of Clinical Investigation. 1998;101(4):731–6. DOI: 10.1172/JCI1699
27. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric Oxide Synthase in Atherosclerosis and Vascular Injury: Insights from Experimental Gene Therapy. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000;20(8):1873–81. DOI: 10.1161/01.ATV.20.8.1873
28. Shesely EG, Gilbert C, Granderson G, Carretero CD, Carretero OA, Beierwaltes WH. Nitric oxide synthase gene knockout mice do not become hypertensive during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2001;185(5):1198–203. DOI: 10.1067/mob.2001.118142
29. Touyz RM. Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension: What Is the Clinical Significance? Hypertension. 2004;44(3):248–52. DOI: 10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d
30. Wilcox CS, Pearlman A. Chemistry and Antihypertensive Effects of Tempol and Other Nitroxides. Pharmacological Reviews. 2008;60(4):418–69. DOI: 10.1124/pr.108.000240
31. Sanchez-Aranguren LC, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Frontiers in Physiology. 2014;5. DOI: 10.3389/fphys.2014.00372

32. Fleming I, Michaelis UR, Bredenkötter D, Fisslthaler B, Dehghani F, Brandes RP et al. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor Synthase (Cytochrome P450 2C9) Is a Functionally Significant Source of Reactive Oxygen Species in Coronary Arteries. Circulation Research. 2001;88(1):44–51. DOI: 10.1161/01.RES.88.1.44
33. Büssemaker E, Popp R, Fisslthaler B, Larson CM, Fleming I, Busse R et al. Aged Spontaneously Hypertensive Rats Exhibit a Selective Loss of EDHF-Mediated Relaxation in the Renal Artery. Hypertension. 2003;42(4):562–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000088852.28814.E2
34. Vasudevan H, Yuen VG, McNeill JH. Testosterone-dependent increase in blood pressure is mediated by elevated Cyp4A expression in fructose-fed rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2012;359(1–2):409–18. DOI: 10.1007/s11010-011-1035-7
35. Chen P, Guo M, Wygle D, Edwards PA, Falck JR, Roman RJ et al. Inhibitors of Cytochrome P450 4A Suppress Angiogenic Responses. The American Journal of Pathology. 2005;166(2):615–24. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62282-1
36. Webler AC, Popp R, Korff T, Michaelis UR, Urbich C, Busse R et al. Cytochrome P450 2C9-Induced Angiogenesis Is Dependent on EphB4. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28(6):1123–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161190
37. Jennings BL, George LW, Pingili AK, Khan NS, Estes AM, Fang XR et al. Estrogen Metabolism by Cytochrome P450 1B1 Modulates the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Female Mice. Hypertension. 2014;64(1):134–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03275
38. Ma Y, Ni W, Zhu W, Xiong Y, Deng X. Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese Han population. Blood Pressure. 2011;20(3):166–70. DOI: 10.3109/08037051.2010.542640
39. Schäfer A, Galuppo P, Fraccarollo D, Vogt C, Widder JD, Pfrang J et al. Increased Cytochrome P4502E1 Expression and Altered Hydroxyeicosatetraenoic Acid Formation Mediate Diabetic Vascular Dysfunction: Rescue by Guanylyl-Cyclase Activation. Diabetes. 2010;59(8):2001–9. DOI: 10.2337/db09-1668
40. Gergel' D, Mišik V, Riesz P, Cederbaum AI. Inhibition of Rat and Human Cytochrome P4502E1 Catalytic Activity and Reactive Oxygen Radical Formation by Nitric Oxide. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1997;337(2):239–50. DOI: 10.1006/abbi.1996.9765
41. Hillig T, Krustrup P, Fleming I, Osada T, Saltin B, Hellsten Y. Cytochrome P450 2C9 plays an important role in the regulation of exercise-induced skeletal muscle blood flow and oxygen uptake in humans. The Journal of Physiology. 2003;546(1):307–14. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.030833
42. Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of Cytochrome P450 2C9 Improves Endothelium-Dependent, Nitric Oxide–Mediated Vasodilatation in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2004;109(2):178–83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105763.51286.7F
43. Garrick RA, Woodin BR, Stegeman JJ. Cytochrome p4501a induced differentially in endothelial cells cultured from different organs of Anguilla rostrata. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal. 2005;41(1):57. DOI: 10.1290/0409063.1
44. Guiney PD, Smolowitz RM, Peterson RE, Stegeman JJ. Correlation of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Induction of Cytochrome P4501A in Vascular Endothelium with Toxicity in Early Life Stages of Lake Trout. Toxicology and Applied Pharmacology. 1997;143(2):256–73. DOI: 10.1006/taap.1996.8051
45. Schlezinger JJ, Stegeman JJ. Dose and inducer-dependent induction of cytochrome P450 1A in endothelia of the eel, including in the swimbladder rete mirabile, a model microvascular structure. Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals. 2000;28(6):701–8. PMID: 10820144
46. Kopf PG, Walker MK. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. Toxicology and Applied Pharmacology. 2010;245(1):91–9. DOI: 10.1016/j.taap.2010.02.007
47. Zangar R. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. Toxicology and Applied Pharmacology. 2004;199(3):316–31. DOI: 10.1016/j.taap.2004.01.018
48. Fleming I, Bauersachs J, Schafer A, Scholz D, Aldershvile J, Busse R. Isometric contraction induces the Ca2+-independent activation of the endothelial nitric oxide synthase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(3):1123–8. DOI: 10.1073/pnas.96.3.1123
49. Kopf PG, Scott JA, Agbor LN, Boberg JR, Elased KM, Huwe JK et al. Cytochrome P4501A1 Is Required for Vascular Dysfunction and Hypertension Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin. Toxicological Sciences. 2010;117(2):537–46. DOI: 10.1093/toxsci/kfq218
50. Stoll M. New Target Regions for Human Hypertension via Comparative Genomics. Genome Research. 2000;10(4):473–82. DOI: 10.1101/gr.10.4.473
51. Gambier N, Marteau J-B, Batt A-M, Marie B, Thompson A, Siest G et al. Interaction between CYP1A1 T3801C and AHR G1661A polymorphisms according to smoking status on blood pressure in the Stanislas cohort: Journal of Hypertension. 2006;24(11):2199–205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000249697.26983.aa
52. O'Toole TE, Conklin DJ, Bhatnagar A. Environmental Risk Factors for Heart Disease. Reviews on Environmental Health. 2008;23(3):167–202. DOI: 10.1515/REVEH.2008.23.3.167
53. Kang HK, Dalager NA, Needham LL, Patterson DG, Lees PSJ, Yates K et al. Health status of Army Chemical Corps Vietnam veterans who sprayed defoliant in Vietnam. American Journal of Industrial Medicine. 2006;49(11):875–84. DOI: 10.1002/ajim.20385
54. Dalton TP, Kerzee JK, Wang B, Miller M, Dieter MZ, Lorenz JN et al. Dioxin exposure is an environmental risk factor for ischemic heart disease. Cardiovascular Toxicology. 2001;1(4):285–98. PMID: 12213967
55. Kopf PG, Huwe JK, Walker MK. Hypertension, Cardiac Hypertrophy, and Impaired Vascular Relaxation Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin are Associated with Increased Superoxide. Cardiovascular Toxicology. 2008;8(4):181–93. DOI: 10.1007/s12012-008-9027-x
56. Eckers A, Haendeler J. Endothelial Cells in Health and Disease. Antioxidants & Redox Signaling. 2015;22(14):1209–11. DOI: 10.1089/ars.2015.6323
57. Reszka E, Wasowicz W. Significance of genetic polymorphisms in glutathione S-transferase multigene family and lung cancer risk. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2001;14(2):99–113. PMID: 11548073
58. Engel LS. Pooled Analysis and Meta-analysis of Glutathione S-Transferase M1 and Bladder Cancer: A HuGE Review. American Journal of Epidemiology. 2002;156(2):95–109. DOI: 10.1093/aje/kwf018
59. Cao W, Cai L, Rao J-Y, Pantuck A, Lu M-L, Dalbagni G et al. Tobacco smoking,GSTP1 polymorphism, and bladder carcinoma. Cancer. 2005;104(11):2400–8. DOI: 10.1002/cncr.21446
60. Masetti S, Botto N, Manfredi S, Colombo MG, Rizza A, Vassalle C et al. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. Journal of Molecular Medicine. 2003;81(8):488–94. DOI: 10.1007/s00109-003-0448-5
61. Wilson MH, Grant PJ, Hardie LJ, Wild CP. Glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with a decreased risk of myocardial infarction. The FASEB Journal. 2000;14(5):791–6. DOI: 10.1096/fasebj.14.5.791
62. Berhane K, Widersten M, Engstrom A, Kozarich JW, Mannervik B. Detoxication of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1994;91(4):1480–4. DOI: 10.1073/pnas.91.4.1480
63. Conklin DJ, Haberzettl P, Prough RA, Bhatnagar A. Glutathione-S-transferase P protects against endothelial dysfunction induced by exposure to tobacco smoke. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009;296(5):H1586–97. DOI: 10.1152/ajpheart.00867.2008
64. Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM. The celebration of a leader. Hypertension. 1991;18(4):443–5. DOI: 10.1161/01.HYP.18.4.443
65. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. Circulation Research. 2015;116(6):937–59. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303647
66. Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM. Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. Clinical Science. 2017;131(22):2671–85. DOI: 10.1042/CS20160407

Материал поступил в редакцию 23/06/2018