

Н.А.Кузубова, Е.С.Лебедева, В.П.Золотницкая, И.В.Двораковская, А.Н.Федин, О.Н.Титова

## Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия

НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова": 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

N.A.Kuzubova, E.S.Lebedeva, V.P.Zolotnitskaya, I.V.Dvorakovskaya, A.N.Fedin, O.N.Titova

## Pulmonary vascular disorders in chronic obstructive pulmonary disease as a target for therapeutic intervention

### Summary

A model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was reproduced in rats by intermittent inhalation of nitrogen dioxide for 60 days. Pulmonary vascular disorders were assessed by perfusion scintigraphy and measuring pulmonary artery smooth muscle reactivity under exposure of vasodilators. Disorders of pulmonary capillary blood flow occurred at early stages of COPD (15 days) and extended not only to segments but to lobes at 60 day of exposure. Dilatability of pulmonary arteries reduced that led to reduction of the smooth muscle relaxation amplitude in response to vasodilators with different mechanisms of action. Starting from 30<sup>th</sup> day, rats were given angioprotectors (rosuvastatin and sulodexide) to treat vascular disorders. Rosuvastatin did not improve pulmonary microcirculation and pulmonary artery smooth muscle reactivity. Administration of sulodexide resulted in improvement of pulmonary microcirculation with recruitment of reserve areas. Dilatable component of the pulmonary arteries increased leading to enhanced smooth muscle relaxation in response to isoproterenol and especially to nitrosorbide. So, we could assume sulodexide-dependent recovery of NO-dependent mechanism of pulmonary artery smooth muscle relaxation and partial restoration of  $\beta$ -adrenergic vasodilatation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary microcirculation, vascular reactivity, angioprotectors.

### Резюме

Модель хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) воспроизводили у крыс путем прерывистых ингаляций диоксида азота на протяжении 60 дней. Выраженность сосудистых нарушений оценивали с помощью перфузионной сцинтиграфии легких и определения реактивности гладких мышц легочных артерий при воздействии агентов-вазодилаторов. Нарушения капиллярного кровотока в легких отмечались уже на ранней стадии ХОБЛ (15 дней), а к 60-му дню распространялись не только на сегменты, но и на доли легких. Снижался дилатационный резерв легочных артерий, что нашло отражение в снижении амплитуды расслабления гладких мышц в ответ на воздействие вазодилаторов с различным механизмом действия. Для коррекции сосудистых расстройств начиная с 30 дня применяли препараты с ангиопротекторными свойствами — розувастатин и сулодексид. Розувастатин не оказывал положительного влияния на состояние легочной микроциркуляции и реактивность гладких мышц легочных артерий. Результатом применения сулодексида было улучшение легочной микроциркуляции с включением в кровоток резервных зон и отсутствием долевых нарушений перфузии. Отмечалось увеличение дилататорного компонента тонуса легочных артерий, что выражалось в усилении реакции расслабления в ответ на введение изопроterenола и, особенно, нитросорбида. Очевидно, можно говорить о восстановлении под влиянием сулодексида NO-зависимого механизма расслабления гладких мышц легочных артерий и частичном восстановлении  $\beta$ -адренергической вазодилатации.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, легочная микроциркуляция, сосудистая реактивность, ангиопротекторы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем [1]. Современная медикаментозная терапия ХОБЛ (бронходилататоры, кортикостероиды, комбинированные препараты, противовоспалительные средства) не позволяет эффективно влиять на прогрессирование заболевания. Поэтому поиск новых направлений в лечении ХОБЛ остается актуальной задачей [2]. Одним из таких направлений может быть воздействие на васкулярные нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания. Сосудистые повреждения начинаются с дисфункции эндотелия, которая возникает на доклиническом этапе болезни и способствует ее прогрессированию, увеличивая вероятность развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции, наряду с персистенцией хронического воспалительного процесса и оксидативного стресса, приводит

к формированию легочной гипертензии и легочного сердца. Последнее определяет клинические проявления, течение и прогноз заболевания, приводит к ранней инвалидизации и занимает 2-е место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [3–5]. Можно полагать, что восстановление эндотелиальной регуляторной функции с помощью препаратов с ангиопротекторными свойствами окажет положительный эффект на течение ХОБЛ и позволит замедлить ее прогрессирование.

Ряд исследований свидетельствует о положительном влиянии статинов на структуру и функцию эндотелия [6–8]. Доказанными ангиопротекторными свойствами обладает сулодексид, нормализующий функцию эндотелия за счет влияния на синтез эндотелиальных факторов, метаболизм липопротеидов в сосудистой стенке, экспрессию молекул адгезии, апоптоз эндотелиоцитов.

Цель исследования состояла в выявлении сосудистых нарушений в малом круге кровообращения на стадиях формирования экспериментальной модели ХОБЛ и определении возможности их медикаментозной коррекции.

## Материалы и методы

Объектом исследования служили 42 крысы-самца Вистар массой 160–180 г. Исследования проводились в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 "Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных". Картину поэтапного формирования ХОБЛ воспроизводили с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) в концентрации 30–40 мг / м<sup>3</sup> в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с получасовым интервалом между ними) на протяжении 60 дней [9, 10]. Исследования проводили после 15 ( $n = 7$ ), 30 ( $n = 7$ ) и 60 ( $n = 21$ ) дней воздействия  $\text{NO}_2$ . Семь крыс составили интактную группу. После 30-дневной экспозиции животные ( $n = 21$ ) были разделены случайным образом на 3 группы по 7 особей в каждой. Ежедневно (до ингаляций  $\text{NO}_2$ ) животные 1-й группы получали препарат розувастатин (*Astra Zeneca*, Великобритания) в виде взвеси через пищеводный зонд, животные 2-й группы – внутримышечные инъекции сулодексида (*Alfa Wassermann*, Италия). Препараты вводились в суточной дозе, рекомендованной для человека, с учетом межвидового пересчета. Крысы 3-й группы (контрольной) не получали лечения. Эвтаназию осуществляли путем цервикальной дислокации.

Состояние легочной микроциркуляции оценивали с помощью перфузионной сцинтиграфии с  $\text{Tc99m}$ -макроагрегатами альбумина (*Macrotex*,  $\text{Tc99m}$ ) на гамма-камере *Sigma-410S* (США, ФРГ). Под поверхностным наркозом (5%-ный раствор хлоралгидрата) обнажали бедренную вену и с помощью инсулинового шприца вводили радиофармпрепарат – РФП (0,05–0,1 мл, 2–5 мБк). Центр сцинтилляционного кристалла располагали над грудной клеткой крысы. Анализ сцинтиграмм осуществляли визуально и с помощью компьютерной программы, позволяющей оценить интенсивность микроциркуляции в каждом легком. Для оценки артериовенозного шунтирования сравнивали накопление РФП в легких с накоплением в большом круге кровообращения (головном мозге, почках и т. д.). После пробуждения животных переводили в виварий и на следующий день продолжали ингаляции диоксида азота.

Для исследования сосудистой тонической активности из легочных артерий (диаметром < 0,5 мм) брали 2 образца в виде колец шириной 3–4 мм и помещали в ванночки с аэрируемым проточным раствором Кребса–Хензелейта (рН – 7,3–7,4; 37,0–37,5 °C; 0,6 мл / мин) при начальном напряжении покоя 500 мг и выдерживали 60 мин для установления равновесия. Для увеличения исходного тонуса за 5 мин до начала и на протяжении исследования через ванночки с препаратами легочных артерий пер-

фузировали фенилэфрин (*Serva*, 5 мкг / мл). Сосудистую реактивность оценивали с помощью электромеханического преобразователя смещения, определяя изометрическое сокращение (напряжение в мГ) гладких мышц изолированных колец легочных артерий. Для оценки сосудистой реактивности в ванночку с перфузатом добавляли реагенты-дилататоры в объеме 1,0 мл в течение 1 мин: изопроterenол (1,0 мкг), беклометазон (1,0 мкг), нитросорбид (10 мкг), верапамил (10 мкг). Между началом введения веществ и измерением тонического мышечного напряжения проходило 8 мин. При обработке результатов проводили сравнение средних величин с использованием  $t$ -критерия Стьюдента и метода сравнения совокупностей с попарно связанными вариантами. Для статистической обработки использовали программу *Microsoft Excel 7.0*.

Гистологические препараты легких и сердца окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Морфологическое и морфометрическое исследование проводили на поперечных срезах миокарда различных отделов сердца. Путем сканирования препаратов производился ввод изображений в компьютер. В морфометрической программе "Видеотест-Морфология 5.2" исследовали стенки правого предсердия, правого и левого желудочков, межжелудочковую перегородку. При увеличении в 830 раз измеряли их толщину; при увеличении в 1 200 раз подсчитывали количество капилляров и кардиомиоцитов и вычисляли отношение числа капилляров к числу кардиомиоцитов (условно обозначенное как индекс кардиомиоцитов), отражающее плотность капилляров и интенсивность кровоснабжения миокарда. Применяли метод отдельного взвешивания желудочков сердца по способу Мюллера с расчетом желудочкового индекса (отношение массы правого желудочка к массе левого желудочка сердца). Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ *Statistica 6.0 for Windows*.

## Результаты и обсуждение

При анализе сцинтиграмм легких интактных крыс наибольшее количество импульсов (пропорционально капиллярному кровообращению в малом круге) приходилось на центральные и нижние отделы обоих легочных полей. На правое легкое приходилось  $62,1 \pm 2,3 \%$ , а на левое –  $37,9 \pm 2,2 \%$  активности РФП. Особенностью сцинтиграфического образа легких крыс являлось отсутствие четко выраженной "тени" от сердца и крупных сосудов, а легкие выглядели единым комплексом (рис. 1а), что объясняется наличием расположенной над поверхностью сердца добавочной доли правого легкого. Через 15 дней ингаляционного воздействия  $\text{NO}_2$  у всех обследованных крыс выявлялись диффузные нарушения микроциркуляции и локальные сегментарные изменения кровотока, преимущественно в верхних отделах легких (табл. 1). Через 30 дней диффузные нарушения капиллярного кровотока носили более выраженный характер, а локальные изменения за-

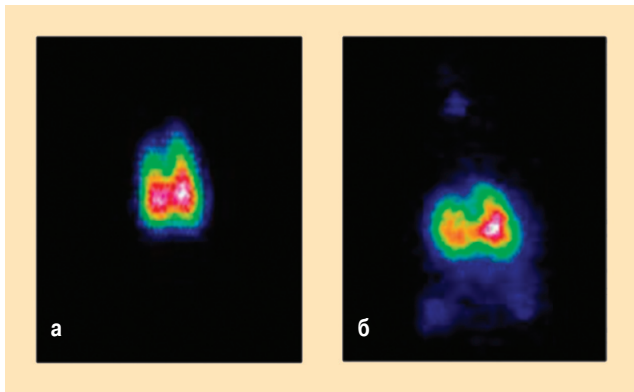


Рис. 1: а — скintiграмма легких интактной крысы; б — скintiграмма легких крысы после 30-дневной экспозиции диоксида азота: нарушения микроциркуляции, сброс крови справа-налево по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках

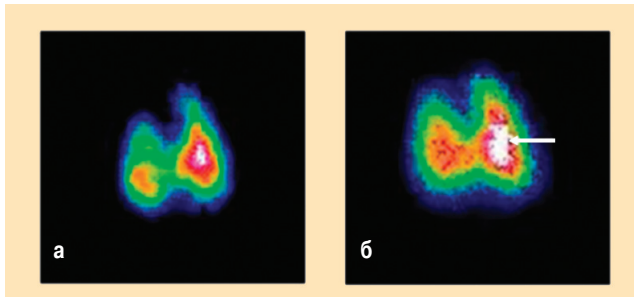


Рис. 2. Скintiграммы легких крысы с ХОБЛ и после лечения сулодексимом: а — 60 дней воздействия диоксида азота: ухудшение состояния микроциркуляции, диффузные и локальные нарушения кровотока; б — лечение сулодексимом после 60 дней воздействия диоксида азота: положительная динамика микроциркуляторной функции, эффект компенсаторной гиперперфузии (стрелка)

трагивали не только легочные сегменты, но и добавочную, верхушечную, диафрагмальную доли правого легкого (табл. 1). У 29 % крыс определялся сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения, а процент шунтирования составил  $15,4 \pm 2,7$  (рис. 16). У интактных крыс сброс крови по артериовенозным шунтам отсутствовал или составлял  $< 2$  % от общей активности РФП. Через 60 дней в контрольной группе крыс преобладали значительные диффузные и локальные (сегментарные и долевыe) нарушения легочной перфузии (табл. 1, рис. 2а).

После 15-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$  в 2,6 раза возрастало число капилляров, приходящихся на 1 кар-

**Таблица 2**  
**Индекс кардиомиоцитов (число капилляров на 1 кардиомиоцит) после воздействия диоксида азота различной продолжительности**

Экспозиция $\text{NO}_2$ , дни	Правое предсердие	Правый желудочек	Перегородка
0	$2,35 \pm 0,86$	$6,09 \pm 2,10$	$6,18 \pm 0,45$
15	$6,16 \pm 1,76^*$	$5,77 \pm 0,31$	$5,42 \pm 0,30$
30	$3,44 \pm 1,29$	$8,15 \pm 0,92^*$	$6,48 \pm 2,00$
60	$3,03 \pm 0,71$	$8,04 \pm 1,70^*$	$8,44 \pm 1,84^*$

Примечание: \* — различие с интактной группой (0 дней) достоверно,  $p < 0,05$ .

диомиоцит стенки правого предсердия (табл. 2), наблюдались стазы и сладжи форменных элементов крови. При удлинении продолжительности воздействия  $\text{NO}_2$  количество капилляров, снабжающих этот отдел сердца, постепенно снижалось. В правом желудочке достоверное увеличение индекса кардиомиоцитов было отмечено на 30-й, в межжелудочковой перегородке — на 60-й день воздействия  $\text{NO}_2$  (табл. 2).

Отмечалась неравномерная гипертрофия миокарда желудочков, правого предсердия, межжелудочковой перегородки, хаотичное расположение кардиомиоцитов в 3 направлениях во всех отделах сердца (ремоделирование) (рис. 3). Уже после 15-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$  определялось заметное утолщение

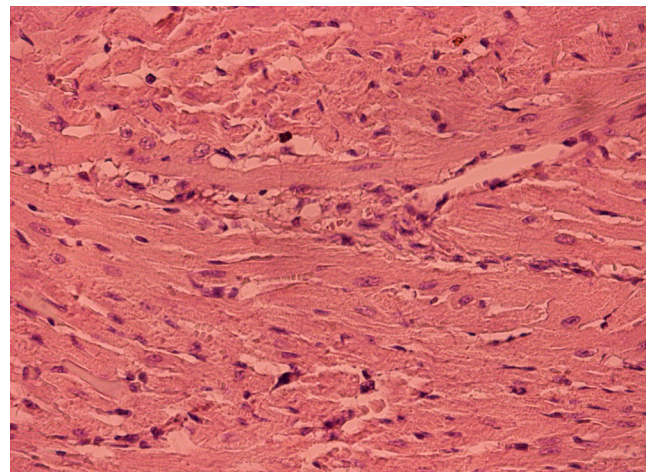


Рис. 3. Неравномерная гипертрофия миокарда правого предсердия, хаотичное расположение кардиомиоцитов (15 дней воздействия диоксида азота). Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 180$

**Таблица 1**  
**Микроциркуляторные нарушения в легких крыс на этапах формирования ХОБЛ и в условиях медикаментозной коррекции**

Нарушения перфузии	Длительность ингаляционного воздействия диоксида азота				
	15 дней (n = 5)	30 дней (n = 7)	60 дней (n = 5)	60 дней + розувастатин (n = 5)	60 дней + сулодексид (n = 5)
<b>Диффузные</b>					
умеренно выраженные, %	60	14	—	—	40
выраженные, %	40	57	40	40	60
значительные, %	—	29	60	60	—
<b>Локальные</b>					
сегментарные, %	100	57	100	100	80
долевыe, %	—	43	60	40	—



Таблица 3

## Толщина миокарда отделов сердца крыс после воздействия диоксида азота различной продолжительности

Экспозиция NO <sub>2</sub> , дни	Правое предсердие, мм	Правый желудочек, мм	Левый желудочек, мм	Перегородка, мм
0	0,27 ± 0,014	0,89 ± 0,17	1,61 ± 0,26	1,23 ± 0,16
15	0,49 ± 0,011*	0,92 ± 0,30	1,51 ± 0,40	1,23 ± 0,16
30	0,42 ± 0,016*	1,01 ± 0,21	2,80 ± 0,51*	1,65 ± 0,12
60	0,46 ± 0,010*	1,23 ± 0,16*	2,69 ± 0,49*	1,82 ± 0,19*

Примечание: \* – различие с интактной группой (0 дней) достоверно,  $p < 0,05$ .

стенки правого предсердия – почти в 2 раза, по сравнению с группой интактных животных (табл. 3). Дальнейшего прироста толщины стенки правого предсердия по мере увеличения продолжительности воздействия NO<sub>2</sub> отмечено не было. Увеличение толщины стенки левого желудочка наблюдалось после 30-дневной экспозиции (на 74 %, по сравнению с интактной группой) без дальнейшего нарастания при удлинении срока наблюдения. Изменение левого желудочка могло быть обусловлено повышением общего периферического сопротивления вследствие активации рефлексов от хеморецепторов из-за развития гипоксемии и повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [11]. Ги-

пертрофия правого желудочка и межжелудочковой перегородки формировалась медленнее, и достоверное увеличение толщины миокарда было зарегистрировано после 60 дней воздействия NO<sub>2</sub>. К этому же сроку возрастал желудочковый индекс:  $0,55 \pm 0,02$  (в интактной группе –  $0,31 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Развитие гипертрофии сопровождалось дилатацией полостей правого и левого желудочков сердца. Сочетанная дисфункция правого и левого отделов сердца могла формироваться под влиянием токсического воздействия NO<sub>2</sub> и инициируемого им оксидативного стресса, расстройства эндотелиальной функции, нарушения кислотно-основного состояния и электролитного дисбаланса [12, 13]. После 60-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> определялась умеренная гипертрофия средней оболочки ветвей легочных артерий на фоне участков перерастяжения легочной ткани и эмфиземы (рис. 4а, б).

Исследование сосудистой реактивности показало, что длительное воздействие NO<sub>2</sub> приводит к постепенному нарушению функционирования практически всех медиаторных систем стенки легочных артерий. По мере увеличения экспозиции отмечалось снижение дилатационного эффекта на гладкую мышцу легочных артерий всех использованных реантов-дилататоров. Изопроterenол и беклометазон уже после 15 дней ингаляции NO<sub>2</sub> оказывали достоверно ( $p < 0,05$ ) меньший эффект на гладкомышечный тонус легочных артерий (рис. 5). Снижение сосудорасширяю-

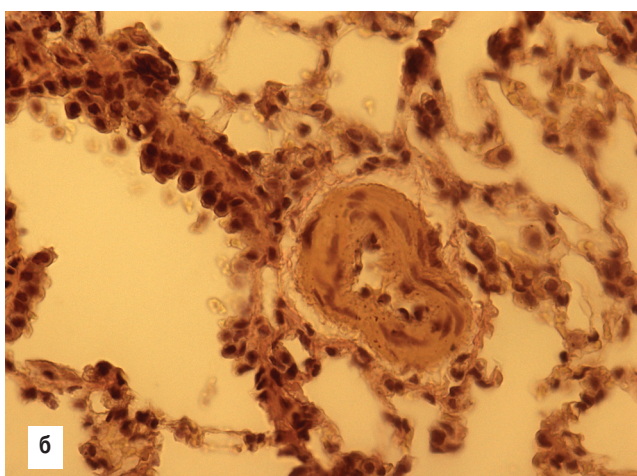
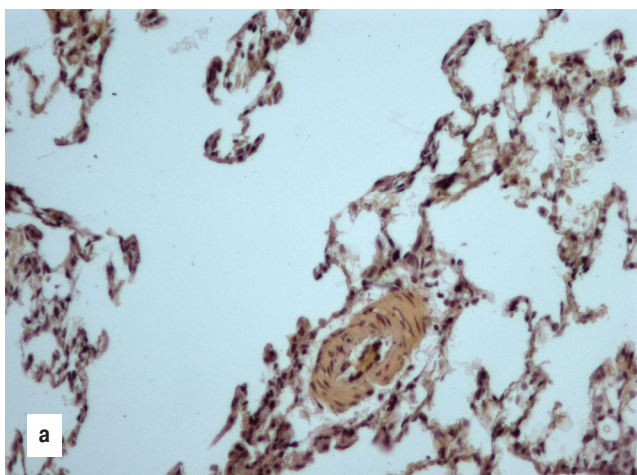


Рис. 4а, б. Легкое крысы с ХОБЛ (60 дней воздействия диоксида азота): умеренная гипертрофия средней оболочки ветви легочной артерии, участки перерастяжения и эмфиземы. Окраска по Ван-Гизону;  $\times 250$

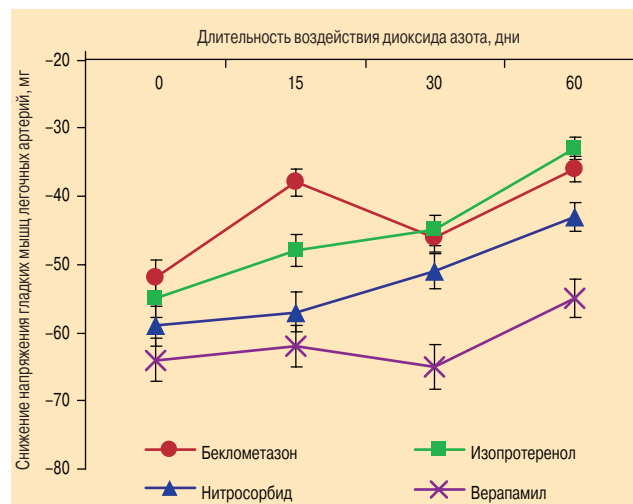


Рис. 5. Изменение реактивности гладких мышц легочных артерий крыс под влиянием различных фармакологических агентов на этапах формирования ХОБЛ

шего влияния нитросорбида отчетливо проявилось после 30-дневной, а блокатора Са-каналов верапамила — после 60-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> (рис. 5). На стадии формирования ХОБЛ (60 дней NO<sub>2</sub>) наблюдалось максимальное ( $p < 0,05$ ) снижение величины расслабления гладкой мышцы легочных артерий в ответ на все использованные вазодилататоры по сравнению с интактными животными: изопротеренола — на 40 % ( $p < 0,05$ ), беклометазона — на 31 % ( $p < 0,05$ ), нитросорбида — на 27 % ( $p < 0,05$ ) и верапамила — на 14 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты терапевтического воздействия.** Лечение животных розувастатином не оказало влияния на состояние микроциркуляции в легких, которое практически не отличалось от контрольной группы (табл. 1). У крыс, получавших инъекции сулодексида, выявлялась отчетливая положительная динамика микроциркуляции легких: у большинства определялись диффузные нарушения и только у 40 % крыс — сегментарные дефекты перфузии (табл. 1, рис. 26). Отмечалось перераспределение кровотока, выявлялись зоны гиперперфузии в сохранных сегментах легких. Феномен артериовенозного шунтирования не был отмечен ни в 1-й, ни во 2-й группе.

Лечебный эффект сулодексида проявился в усилении расслабления гладкой мышцы легочных артерий при воздействии  $\beta$ -адреномиметика изопротеренола —  $44,4 \pm 3,6$  мг, у нелеченных крыс —  $33,6 \pm 3,9$  мг ( $p < 0,05$ ). Наибольшее расслабление вызывал донатор оксида азота нитросорбид —  $57,9 \pm 3,9$  мг, в контроле —  $43,1 \pm 3,5$  мг;  $p < 0,05$ ), что практически не отличалось от реакции легочных артерий интактных крыс ( $59,8 \pm 4,1$  мг). Реакция легочных артерий на введение блокатора Са-каналов верапамила и кортикостероида беклометазона, напротив, была менее выражена:  $36,3 \pm 2,8$  и  $26,7 \pm 2,3$  мг, в контроле —  $55,0 \pm 3,2$  мг ( $p < 0,05$ ) и  $35,9 \pm 1,3$  мг ( $p < 0,05$ ) соответственно.

В группе крыс, леченных розувастатином, только расслабляющий эффект изопротеренола на легочные артерии был сравним с группой, получавшей инъекции сулодексида ( $41,4 \pm 3,7$  мг;  $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Величины расслабления гладких мышц легочных артерий при введении в перфузат нитросорбида и верапамила были значительно меньше, чем в группе, получавшей сулодексид, и в контроле ( $33,9 \pm 3,5$  и  $32,8 \pm 2,2$  мг соответственно;  $p < 0,05$ ). Беклометазон вызывал такое же расслабление гладких мышц легочных артерий, как в контроле ( $37,9 \pm 3,1$  мг;  $p > 0,05$ ).

Таким образом, уже на ранней стадии экспериментальной модели ХОБЛ (15 дней) отмечалось ухудшение функционального состояния сосудистого русла легких, что проявлялось нарушениями капиллярного кровотока и снижением реакционной способности гладких мышц легочных артерий. По мере удлинения экспозиции NO<sub>2</sub> нарушения легочной микроциркуляции нарастали, распространяясь не только на сегменты, но и на доли легких. В процессе формирования ХОБЛ снижался дилатационный резерв легочных артерий, показателем чего служило

существенное снижение амплитуды расслабления гладких мышц в ответ на воздействие сосудорасширяющих препаратов с различным механизмом действия. К 60-му дню нарастали изменения правого желудочка, что сопровождалось увеличением количества капилляров в расчете на 1 кардиомиоцит и ремоделированием камер сердца. Этот период соответствовал максимальным расстройствам легочной микроциркуляции. Индекс кардиомиоцитов в правом предсердии и толщина его стенки достигали максимума на начальном этапе патологического процесса. Изменение толщины миокарда происходило в соответствии с индексом кардиомиоцитов. Другими словами, ангиогенез обуславливает развитие компенсаторной гипертрофии камер сердца и, следовательно, изменение гемодинамики в малом круге кровообращения, что создает предпосылки для формирования в дальнейшем легочной гипертензии и легочного сердца.

Одной из причин этих нарушений является дисфункция эндотелия, отвечающего за регуляцию сосудистого тонуса, ремоделирование сосудистой стенки, рост гладкомышечных клеток посредством секреции биологически активных веществ — вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин II, кислородные радикалы и др.) и вазодилататоров (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) [14]. При эндотелиальной дисфункции баланс продукции эндотелием сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанций меняется, в результате чего уменьшается эндотелий-зависимая релаксация [5, 14]. У больных ХОБЛ нарушения вазорегулирующей функции эндотелия возникают уже на ранней стадии заболевания и нарастают по мере прогрессирования патологического процесса и формирования хронического легочного сердца. Так, в плазме крови пациентов со II стадией ХОБЛ установлено повышение концентрации эндотелина-1 — важнейшего маркера функциональной активности эндотелия [15]. Эндотелин-1 активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывая стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, поддерживая персистенцию хронического воспаления, усиливает адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [3, 16].

Поиск средств, восстанавливающих регуляторную функцию эндотелия в целях замедления процессов ремоделирования в малом круге кровообращения при ХОБЛ, остается актуальной проблемой. Применение таких вазодилататоров, как простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, на ранней стадии формирования ХОБЛ (у больных с давлением в легочной артерии  $< 40$  мм рт. ст.) не оказывало благоприятного воздействия на течение заболевания и могло привести к ухудшению газообменной функции легких [14]. Исследования влияния статинов на вазорегулирующую функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ единичны, а их результаты из-за методологических ограничений позволяют лишь предположительно

судить о способности статинов замедлять прогрессирование заболевания [17, 18]. Проведенное исследование не выявило положительного эффекта розувастатина на состояние микроциркуляции в легких и реактивность гладких мышц легочных артерий у животных с ХОБЛ. Дилататорная реакция легочных артерий крыс, получавших розувастатин, наблюдалась только в ответ на воздействие  $\beta$ -адреномиметика изопротеренола, что можно связать с восстановлением чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудистой стенки, десенситизированных в процессе длительного воздействия диоксида азота.

Результатом применения сулодексида было улучшение легочной микроциркуляции с включением в кровоток резервных зон и исчезновением долевых нарушений перфузии. Кроме того, отмечалось увеличение дилататорного компонента сосудистого тонуса легочных артерий, что выражалось усилением реакции расслабления в ответ на введение изопротеренола и, особенно, нитросорбида и способствовало замедлению развития необратимых изменений в сосудистой стенке, приводящих к формированию легочной гипертензии. Это позволяет констатировать восстановление под влиянием сулодексида NO-зависимого механизма расслабления гладких мышц легочных артерий и частичное восстановление  $\beta$ -адренергической вазодилатации. Положительный эффект сулодексида может быть обусловлен его антиромботическим действием и подавлением синтеза эндотелина-1, что способствует улучшению функционального состояния эндотелиоцитов.

## Заключение

При формировании ХОБЛ патологический процесс захватывает не только бронхиальную и респираторную зоны легких, но и сосудистую систему. Васкулярные повреждения возникают на самой ранней стадии ХОБЛ, нарастают по мере прогрессирования болезни, формируя морфологический субстрат для развития в дальнейшем легочной гипертензии и хронического легочного сердца, что было продемонстрировано в экспериментальном исследовании. Полученные результаты показали перспективность использования в качестве ангиопротектора препарата сулодексид. Отличительной особенностью эффекта этого лекарственного средства является восстановление NO-медиаторной системы эндотелия и ее регулирующего влияния на тонус легочных артерий. Преобладание эндотелий-зависимой релаксации сосудов легких сопровождалось улучшением легочного капиллярного кровотока и включением в циркуляцию резервных сосудистых зон. На следующем этапе исследований планируется определить влияние сосудистой протекции на развитие и прогрессирование патологических изменений в сердечных камерах.

Полученные результаты позволяют более оптимистично взглянуть на проблему лечения пациентов с ХОБЛ. Возможно, использование медикаментозных средств, обладающих антиромботическим

и ангиопротекторным действием, замедлит прогрессирование заболевания благодаря влиянию на сосудистый компонент его патогенеза, отсрочив развитие таких угрожающих жизни осложнений, как легочная гипертензия и хроническое легочное сердце. Проведение в последующем клинических исследований с применением препаратов представленного класса позволит более точно определить их место в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ.

## Литература

1. Anderson C.K., Mori M., Bjerner L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217.
2. Morjaria J.B., Malerba M., Polosa R. Biologic and pharmacologic therapies in clinical development for the inflammatory response in COPD. *Drug Discovery Today* 2010. 15 (9–10): 396–405.
3. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. 2 (1): 20–22.
4. Кузубова Н.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. и др. Влияние ингаляционной глюкокортикоидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2007; 5: 84–87.
5. Chhabra S.K., Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2010. 52 (4): 225–338.
6. Merx M.W., Weber C. Statins in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care* 2006; 12 (4): 309–314.
7. Blamoum A.I., Batty G.N., Debari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008. 62 (9): 1373–1378.
8. Walsh G. Statins as emerging treatments for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2008; 2 (3): 329–335.
9. Лебедева Е. С., Кузубова Н. А., Данилов Л. Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюл. exper. биол.* 2011. 152 (11): 596–601.
10. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental modelling of chronic obstructive pulmonary disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. doi: 10.1007/s10517-012-1601-3.
11. Прониченко Л.В., Маль Г.С. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Фундамент. исслед.* 2011; 10 (ч. 1): 144–147.
12. Al-Qaisi M., Kharbanda R.K., Mittal T.K., Donald A.E. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2008. 4 (3): 647–652.
13. Задонченко В.С. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. М.: Изд-во Анахарсис; 2005.
14. Zakynthinos E., Daniil Z., Papanikolaou J., Makris D. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. *Curr. Drug Targets* 2011; 12 (4): 501–513.



15. Илькович М.М., Кузубова Н.А. Патогенез хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008. 82–112.
16. Сироткин С.А., Прибылов С.А. Системная дисфункция эпителия у больных хронической обструктивной болезнью легких. Биомед. журн. Medline.ru 2007; 8 (5): 41–48.
17. Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur. Respir. J. 2007. 29 (2): 279–283.
18. Janda S., Park K., Fitz G.J.M. Statins in COPD. Chest 2009; 136 (3): 734–743.

**Информация об авторах**

Кузубова Наталия Анатольевна – зам. директора НИИ пульмонологии по научной работе; тел.: (812) 234-17-69, факс: (812) 234-90-46; e-mail: kuzubova@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – зав. лаб. экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии; тел.: (812) 499-68-20, факс: (812) 234-90-46; e-mail: osmelena@mail.ru

Золотницкая Валентина Петровна – старший научный сотрудник лаборатории хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии; тел.: (812) 234-17-69, факс: (812) 234-90-46; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Двораковская Иветта Владиславовна – ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии; тел.: (812) 499-68-90, факс: (812) 234-90-46; e-mail: i\_dvorakovskaya@mail.ru

Федин Анатолий Николаевич – старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем НИИ пульмонологии; тел.: (812) 552-85-54, факс: (812) 234-90-46; e-mail: fedin\_anatoliy\_n@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – директор НИИ пульмонологии; тел. (812) 499-68-40, факс: (812) 234-90-46; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Поступила 03.09.12

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.24-036.12-06:616.131-085