

Хроническая легочная гипертония и система оксида азота

ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2

Kh.M.Markov

Chronic pulmonary hypertension and nitric oxide

Key words: pulmonary hypertension, nitric oxide, nitric oxide deficiency, pharmacotherapy.

Ключевые слова: легочная гипертония, система оксида азота, дефицит оксида азота, фармакотерапия.

Патогенез хронической легочной гипертонии

Легочное кровообращение — часть сердечно-сосудистой системы, которая выносит лишнюю кислородную кровь из сердца в легкие и возвращает ее обратно в сердце. Легочная гипертония представляет собой хронически повышенное давление крови в легочной артерии, легочной вене или легочных капиллярах. Это серьезное, тяжелое заболевание, впервые описанное *Ernst von Romberg* в 1891 г. [1], сопровождается сердечной недостаточностью и выраженным снижением толерантности к физической нагрузке. В соответствии с классификацией, принятой в 2003 г. в Венеции на 3-м Международном симпозиуме, посвященном легочной гипертонии, можно выделить 5 типов этой патологии: 1) артериальную, в т. ч. идиопатическую, семейную или вызванную другими заболеваниями (такими как склеродермия, врожденное шунтирование крови между системной и легочной циркуляциями, порталная гипертония); 2) легочную гипертонию, сопровождающую болезни предсердий, желудочков, клапанов (митральный стеноз); 3) легочную гипертонию, вызванную заболеваниями легких и / или гипоксемией (хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями интерстиция, нарушениями дыхания во время сна, альвеолярной гиповентиляцией, длительным нахождением высоко в горах, аномалией развития); 4) легочную гипертонию, вызванную хроническим тромбозом и / или эмболией, в т. ч. эмболией проксимальной или дистальной легочных артерий, эмболией клетками опухолей или паразитами; 5) легочную гипертонию вследствие других причин.

Какова бы ни была первопричина, артериальная легочная гипертония сопровождается повышенным сосудистым сопротивлением кровотоку, которое является следствием увеличения тонуса и структурного моделирования легочных артерий. К повышению тонуса артериол ведет нарушение баланса между прессорными и депрессорными биорегуляторами. Ремоделирование же касается как гладких мышц сосудов (их гипертрофия и пролиферация), так и соединительной ткани сосудистой стенки, количество

которой увеличивается и подвергается качественным изменениям. Со временем сосуды становятся более толстыми и упругими, развивается их фиброз. Это вызывает дальнейшее повышение артериального давления (АД) в легких, нагрузки на правый желудочек, приводя к его увеличению и гипертрофии. В результате снижается способность сердца выполнять свою основную функцию насоса, развивается его недостаточность. Морфофункциональные изменения в период развития и прогрессирования легочной гипертонии происходят и в эндотелии. Просвет легочных сосудов сужается, их стенки становятся менее податливыми, менее растяжимыми. Повышается их сопротивление кровотоку, уменьшается количество поступающей в левый желудочек крови, несущей к тому же меньше кислорода, чем необходимо. В результате этих изменений левой половине сердца становится все тяжелее и тяжелее накачивать кровь в аорту и снабжать ею весь организм [2].

Патогенез легочной венозной гипертонии (2-я группа) полностью отличается от артериальной: при ней отсутствуют функциональные и структурные препятствия для продвижения крови в легких. Вместо этого левое сердце становится неспособным накачивать достаточное количество крови в легочные сосуды, несмотря на их нормальное сопротивление кровотоку, что ведет к переполнению легких кровью, развитию отека и поступлению жидкости в плевральную полость.

При гипоксической легочной гипертонии (3-я группа) низкий уровень кислорода вызывает сужение легочных артерий, что предполагает развитие тех же патогенетических механизмов, которые действуют при легочной артериальной гипертонии. При тромбоземболической легочной гипертонии (4-я группа) происходит закупорка или сужение сосудов сгустками крови, после чего включаются те же патогенетические механизмы, что и при легочной артериальной гипертонии.

Говоря о роли оксида азота (NO) в патогенезе легочной гипертонии, необходимо отметить, что ран-

ние исследования этой проблемы основывались главным образом на данных, полученных с применением неспецифических ингибиторов NO-синтазы (NOS), которые не позволяли оценить роль той или иной ее изоформы. Существенный вклад в эту область внесли исследования на животных, генетически лишенных одной из 3 изоформ NOS. Так, например, удаление эндотелиальной NOS (eNOS) гена у взрослых мышей вызывало системную и легочную гипертонию, не меняя структуры (ремоделирования) сосудов в легких [3]. *K.A.Fagan et al.* [4] изучили значение изоформ NOS в регуляции тонуса этих сосудов на изолированных перфузируемых легких мышей, лишенных любой из этих изоформ. Они установили, что eNOS играет наиболее важную роль в поддержании базального тонуса легочных сосудов. Участие в этом процессе 2 других изоформ – нейрональной и индуцируемой (nNOS и iNOS) оказалось незначительным или вовсе отсутствовало.

Поскольку хроническая альвеолярная гипоксия играет ведущую роль в патогенезе легочной гипертонии, вопрос об участии NO в патогенезе данной болезни целесообразно рассмотреть с учетом этого фактора ее развития. Следует отметить, что гипоксия легочной ткани сопровождается большинством заболеваний легких и сердца, при которых легочная гипертония является одним из основных проявлений. Поэтому неудивительно, что наиболее часто последняя воспроизводится в эксперименте на животных путем помещения их в гипоксическую окружающую среду.

Гипоксия вызывает вазоконстрикцию, что является характерной особенностью сосудистой регуляции легких. Сосуды системной циркуляции реагируют на гипоксию вазодилатацией или отсутствием изменений тонуса. Вызываемое гипоксией сужение легочных сосудов уменьшает кровоток в плохо вентилируемых областях легких, увеличивая его в лучше вентилируемых участках. Это способствует оптимальной доставке кислорода в результате перфузии и последующей оксигенации крови, что является основной функцией легких. Показано, что перфузия крови распределяется в соответствии с вентиляцией альвеол. Поэтому содержание кислорода в них является главным детерминантом, определяющим величину локального кровотока. Таким образом, гипоксическая вазоконстрикция в легких является локальным регуляторным механизмом. При острой гипертонии она быстро возникает и также легко исчезает в ответ на реоксигенацию. Однако стойкая легочная гипертония, характерным компонентом которой является сужение резистивных сосудов, сопровождается хронической гипоксией легких.

Примечательно, что острая гипоксия нередко вызывает повышение уровня NO [5], хотя следовало бы ожидать снижения его продукции в связи с уменьшением необходимого для синтеза NO кислорода. По-видимому, включаются другие механизмы, преодолевающие торможение продукции NO недостатком кислорода. В таком случае повышение уровня NO в острой стадии гипоксии можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на

предотвращение или замедление патокинеза легочной гипертонии. Эта реакция, однако, становится по мере хронизации процесса все менее выраженной из-за нарушения функций (дисфункции) сосудистого эндотелия, в т. ч. синтеза эндотелиальной NO синтазой оксида азота. Поэтому гипоксическое сужение легочных сосудов существенно повышено у лишенных eNOS мышей [6]. У них длительная гипоксия вызывает более выраженные легочную гипертонию и снижение продукции NO, чем у животных, обладающих eNOS [3]. Показано, что пониженный уровень NO коррелирует с увеличенным связыванием eNOS кавеолином-1 и пониженным содержанием кальмодулина, что тормозит синтез NO [7].

Снижению продукции NO при легочной гипертонии способствуют и другие факторы. Большое значение придается увеличению содержания эндогенного ингибитора NOS несимметричного диметиларгинина (ADMA), уровень которого коррелирует с величиной АД и пониженной активностью диметиларгинин-диметиламиногидролазы (DDAH) – фермента, разрушающего ADMA [8].

У больных с идиопатической (а не только гипоксической) легочной артериальной гипертонией уровень ADMA также был существенно выше, чем у здоровых лиц [9]. Недавно *J.Leiper et al.* [10] установили исключительно важную роль DDAH в регуляции тонуса легочных сосудов. У мышей, лишенных этого фермента на генетическом уровне, они наблюдали повышение уровня ADMA, сопровождающееся увеличением давления в правом желудочке сердца и легочных артериях, а также утолщением стенок легочных артериол.

Не меньшее значение имеют также недостаток или отсутствие при легочной гипертонии L-аргинина (субстрата NOS) и тетрагидробиоптерина (ключевого фермента биосинтеза NO). В этих условиях возникает разобщение NOS с его субстратом, в результате чего электрон с NOS переносится на молекулярный кислород, приводя к образованию токсического супероксиданиона и одновременному снижению продукции NO. На мышах с искусственно вызванным дефицитом тетрагидробиоптерина путем гомозиготной мутации гена GTP циклогидролазы-1 (GTPCH) – фермента, катализирующего биосинтез данного кофактора NOS, *L.P.Khoo et al.* [11] установили обратную корреляцию дефицита тетрагидробиоптерина и пониженной активности легочной NOS с систолическим давлением в правом желудочке и повышенным АД в легочной артерии, гипертрофией правого желудочка и ремоделированием сосудов легких. Восстановление содержания тетрагидробиоптерина путем трансгенного переноса GTPCH-1 нормализовывало уровень NO, давление в легочных сосудах и левом желудочке. Гипертоническая реакция этих сосудов на хроническую гипоксию усугублялась дефицитом GTPCH-1 и существенно понижалась или полностью подавлялась избыточной экспрессией данного фермента. Эти данные указывают на необходимость разработки

способов фармакологического регулирования уровня тетрагидробиоптерина с точки зрения терапии легочной гипертензии. Понижению уровня NO при легочной гипертензии способствует и избыток реактивных форм кислорода (оксидативного стресса), свойственный данному заболеванию.

Необходимо отметить, что пониженный уровень NO имеет место не только при гипоксической артериальной легочной гипертензии, но и при других формах этой патологии [12], в частности при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), при легочной гипертензии вследствие тромбоза или эмболии (что вполне естественно, если учесть тромбогенный эффект недостатка NO), при легочной гипертензии другой этиологии.

В связи с этим особый интерес представляет развитие легочной гипертензии у злостных курильщиков и роль NO в ее формировании. Как известно, курение табака оказывает крайне неблагоприятное действие на легкие, вызывая ряд серьезных заболеваний, среди которых следует особо отметить хроническую обструктивную болезнь (ХОБЛ) и карциному легких. Курение табака, кроме того, участвует в патогенезе многих других сердечно-сосудистых заболеваний. Легочная гипертензия нередко возникает как следствие ХОБЛ. Гипоксия, которая является важным фактором патогенеза легочной гипертензии, также имеет место у больных ХОБЛ, стимулируя пролиферацию легочных сосудов. Последняя, однако, возникает и в отсутствие гипоксии, а также у курильщиков с нормальной функцией легких. Показано, что как активное, так и пассивное курение табака сопровождается нарушением эндотелий-NO-зависимой вазодилатации [13]. Так как изменения структуры и функции эндотелия, в основе которых может лежать дефицит NO, происходят и в легочных артериях курильщиков с нетяжелыми заболеваниями легких, интерес представляет вопрос о возможном влиянии табачного дыма на экспрессию eNOS в этих сосудах. По данным *J.A.Barbera et al.*, экспрессия eNOS и содержание eNOS белка в артериальном эндотелии ниже у курильщиков, чем некурящих [14]. Эти результаты были в дальнейшем неоднократно подтверждены.

Говоря о механизмах подавления табачным дымом экспрессии eNOS, необходимо прежде всего отметить тот факт, что высокая концентрация NO может тормозить собственный же биосинтез механизмом отрицательной обратной связи [15]. Показано, что понижение уровня NOS в клетках дыхательного тракта является причиной обнаруженного у курильщиков уменьшения содержания NO во вдыхаемом ими воздухе. Естественно полагать, что хроническая ингаляция NO в табачном дыме может регулировать экспрессию eNOS в эндотелиальных клетках легочных сосудов. В исследованиях *Y.Su et al.* [16] экстракт табачного дыма понижал активность eNOS и содержание eNOS белка в культуре эндотелиальных клеток легочных артерий путем торможения на уровне транскрипции гена [16]. Есть основание считать, что подавление табачным дымом

eNOS обусловлено входящим в его состав фактором, который диффундирует через легочные капилляры и, попадая в кровоток, нарушает функции эндотелия легочных сосудов [13]. Это может быть одной из причин нередко наблюдаемой легочной гипертензии курильщиков, сопровождаемой дефицитом NO.

Все приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о том, что пониженная активность системы eNOS-NO и дефицит оксида азота являются патогномичными симптомами и ведущими патогенетическими факторами легочной артериальной гипертензии. Уровень NO при этом заболевании может повышаться не только при острой гипоксии, но и на ранней стадии болезни, когда гиперпродукция NO имеет компенсаторное (иначе говоря, саногенетическое, а не патогенетическое) значение. В подострой и особенно хронической стадии легочной артериальной гипертензии это в принципе невозможно, т. к. в этих условиях возникает дисфункция сосудистого эндотелия, способность которого синтезировать и выделять NO резко снижается. Вот почему с несомненным успехом предлагались и применяются в настоящее время только методы терапии легочной артериальной гипертензии, повышающие, а не понижающие активность данной системы и уровня NO.

Фармакотерапия легочной гипертензии и оксид азота

Лечение легочной гипертензии определяется формой (природой) заболевания (артериальной, венозной, гипоксической, смешанной). Поскольку легочная венозная гипертензия является симптомом застойной сердечной недостаточности, терапия должна быть направлена на оптимизацию функций желудочков сердца назначением диуретиков, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или путем восстановления, а также замены митрального или аортального клапана. При легочной артериальной гипертензии показаны соответствующий режим поведения, прием дигоксина, диуретиков, оральных антикоагулянтов, применение кислорода, хотя не всегда удается добиться благоприятного лечебного эффекта. Применение высоких доз блокаторов кальциевых каналов оказалось полезным только в 5 % случаев. Эти препараты нередко назначались ошибочно, что приводило к резкому ухудшению состояния больных вплоть до смертельного исхода. В последние годы был синтезирован ряд новых соединений для лечения пациентов с первичной легочной гипертензией. Наибольшие интерес представляют простаглицлин или его более стойкие аналоги (Фолан, Ремодулин, Илопрост, Вентавас, Берапрост); ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (Сильденафил, Реватион); антагонисты рецепторов эндотелина (Бозентан, Траклеер, Ситаксентан, Актелион-1 и др.).

Возможности успешной терапии хронической артериальной гипертензии существенно увеличились после открытия биорегуляторных эффектов системы оксида азота и ее роли в патогенезе данного заболевания. Были предложены и с успехом применялись

для лечения соответствующих больных различные способы нормализации уровня NO. Прежде всего это касается легочной артериальной гипертензии, тромбоэмболической легочной гипертензии, ОРДС и некоторых других.

Положительного терапевтического эффекта удалось добиться путем ингаляции NO (от 5 до 80 ppm), который быстро проходит через альвеолярно-капиллярную мембрану в гладкую мышцу легочных сосудов и активирует в них растворимую гуанилатциклазу [17, 18]. Достигая этим способом тока крови, NO быстро инактивируется гемоглобином, что ограничивает его вазодилататорные эффекты только на сосуды легких. Данное селективное действие вдыхаемого NO дает возможность понизить сопротивление легочных сосудов и нагрузку на правый желудочек сердца, не вызывая сопутствующего падения системного сосудистого сопротивления и системного АД, как это имеет место при применении других легочных вазодилататоров. Даже в пределах легких опосредуемая гемоглобином инактивация NO ведет к тому, что вдыхаемый NO избирательно расширяет только сосуды хорошо вентилируемых участков легких и восстанавливает сопряжение дыхания с током крови (V/Q) (нарушенное морфофункциональными изменениями легких), улучшая системную оксигенацию крови. Внутривенное же введение других вазодилататоров расширяет все легочные сосуды, включая невентилируемые участки легких и ухудшает нарушенное сопряжение V/G .

В 1999 г. Ведомство по контролю за пищевыми продуктами и фармакологическими препаратами США (FDA) одобрило терапию ингаляцией NO у новорожденных детей с гипоксической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. По инструкции FDA, для применения ингаляции NO необходимы данные о наличии такой гипертензии. Однако это не означает, что положительный терапевтический эффект нельзя получить при отсутствии повышенного АД в легких, как это было показано у новорожденных с гипоксической дыхательной недостаточностью, в т. ч. вызванной бронхолегочной дисплазией.

У взрослых больных легочной гипертензией 10-минутная ингаляция NO в концентрации 10 ppm вызывает 30%-ное снижение сосудистого сопротивления в легких [19]. С положительным результатом ингаляция NO применялась при артериальной и тромбоэмболической легочной гипертензии, ОРДС и ХОБЛ с повышенным АД, дисфункции правого желудочка и других заболеваниях сердца [2]. Значительное улучшение в результате ингаляции NO было получено у больных ОРДС с гипоксемией [17, 20]. Недостатком этого метода лечения может быть риск осложнений в связи с небольшим диапазоном между концентрациями NO, вызывающими терапевтический и токсический (образование метгемоглобина, двуокси азота — NO_2) эффекты. Однако при наличии соответствующей аппаратуры, обученного персонала и соблюдении необходимой осторожности этих рисков можно вполне избежать [18].

Кроме NO, для лечения больных легочной гипертензией методом ингаляции применялись и другие соединения. Таким агентом является этилнитрат, который воспроизводит эффекты NO путем формирования S-нитрозотиолов. Этот препарат даже имеет некоторые преимущества по сравнению с NO, т. к. он в меньшей степени способен генерировать токсические формы при реакции с молекулярным кислородом, а также продуцировать метгемоглобин. Как и NO, этилнитрат понижает сосудистое сопротивление и АД в легких, не оказывая системных вазомоторных эффектов, но он в 100 раз менее активен в этом отношении, чем NO [21]. Правда, активность этилнитрата можно резко повысить добавлением глутатиона, что увеличивает образование S-нитрозотиолов.

Для ингаляции использовался и нитрит. По аналогии с нитрит-редуктазной активностью деоксигемоглобина вдыхаемый нитрит подвергается восстановлению до NO в присутствии деоксигемоглобина, вызывая сосудорасширяющий эффект. Сравнивая гемодинамические эффекты вдыхаемого нитрита у животных с гипоксической и нормоксической моделью легочной гипертензии, *C.J. Hanter et al.* показали, что нитрит оказывает более заметное сосудорасширяющее действие при гипоксии, чем в нормоксических условиях [22]. В поддержку возможного терапевтического применения ингаляции нитрита в клинике следует отметить, что период снижения уровня АД в легких после прекращения введения этого соединения больше, чем после отмены NO.

О роли NO в лечении легочной гипертензии и других заболеваний, сопровождаемых его дефицитом, свидетельствует и тот факт, что ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) увеличивают опосредуемую NO / цГМФ релаксацию сосудов путем предотвращения разрушения цГМФ и перехода его в ГМФ — эффект, который зависит от адекватной стимуляции оксидом азота растворимой гуанилатциклазы (цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат) [23]. Было показано, что ингибитор ФДЭ-5 силденафил, содержание которого в легких намного больше, чем в других тканях, вызывает дозозависимое снижение сосудистого сопротивления в легких у животных с экспериментальной моделью легочной гипертензии без существенных изменений системного сопротивления сосудов и уровня системного АД. Такой же эффект был получен и в клинике у пациентов с идиопатической легочной гипертензией, неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, другими формами этой болезни [24]. В ряде последующих исследований был подтвержден благоприятный терапевтический эффект длительного назначения силденафила больным легочной гипертензией [25–27]. Наиболее показательными в этом отношении являются исследования с участием 278 больных с идиопатической легочной гипертензией, а также с легочной гипертензией, вызванной болезнью соединительной ткани или системно-легочным шунтированием. Назначение таким пациентам 3 раза в день по

20–80 мг силденафила существенно улучшало их состояние, снижало сосудистое сопротивление и уровень АД в легких [28]. У 220 больных это улучшение сохранялось и через год. На основании данных исследований в 2005 г. было рекомендовано давать силденафил больным легочной гипертензией до 20 мг 3 раза в сутки. Недавно был синтезирован другой препарат этой серии – Риуцигуат (BAY 63-252), который оказывает прямое действие на растворимую гуанилатциклазу, повышая ее активность и увеличивая чувствительность к низким концентрациям NO. Он обладает выраженными вазодилаторными антиремоделлирующими свойствами. У больных легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией Риуцигуат улучшает сердечно-легочную гемодинамику. У таких пациентов и здоровых добровольцев была установлена хорошая переносимость и безопасность указанного препарата, но дозировка должна быть индивидуальной. Рекомендуемая доза *per os* – 2,5 мг в сутки [29, 30].

Достижения последних лет по выяснению роли системы eNOS-NO в патогенезе легочной гипертензии явились основанием для применения с лечебной целью препаратов, оказывающих прямое или косвенное влияние на эту систему. К ним относятся ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-1-коэнзим-А-редуктазы. Таким ингибитором является симвастатин, который оказался способным понизить гипоксическую легочную гипертензию и ремоделирование легочных сосудов [31], не меняя экспрессию eNOS. Последующие исследования показали, что введение другого препарата этой серии – флувастатина – уменьшает степень повышения систолического давления в правом желудочке и АД в легочных сосудах, а также их ремоделирования при легочной гипертензии, вызванной длительной гипоксией [32]. Механизм этих эффектов, вызываемых указанными ингибиторами, состоит в активации eNOS путем разрушения связи ее с кавеолином-1, что увеличивает синтез NO.

Особо следует остановиться на исследованиях, касающихся терапии оксидом азота легочной гипертензии и других заболеваний путем различного рода манипуляций с геном eNOS. Аденовирусный перенос этого гена в легкие путем ингаляции вызывает улучшение легочной гемодинамики при гипоксической легочной гипертензии и у лишенных eNOS животных без сопутствующих изменений системного АД [33]. Перенос гена eNOS ингаляцией защищает их от гипоксической легочной гипертензии и ремоделирования сосудов легких. Применение самого NO, однако, является более подходящим, чем указанные методы, т. к. диффузия NO из эпителия воздухоносных путей (альвеол) в гладкомышечные клетки сосудов происходит с более физиологической скоростью.

Изучение патогенеза легочной гипертензии и ее лечения стало еще более продуктивным в связи с данными о способности происходящих из костного мозга потомственных (*progenitor*) клеток восста-

навливать пораженный эндотелий сосудов [34]. Инфузия эндотелий-подобных потомственных клеток костного мозга предотвращает развитие легочной гипертензии после повреждения сосудов и останавливает прогрессирование уже возникшей легочной гипертензии [35]. Потомственные клетки костного мозга, перенесенные с геном eNOS, использовались для лечения легочной гипертензии, и это приводило к нормализации систолического давления в правом желудочке, улучшению легочной микрососудистой перфузии, а также повышению выживаемости [36]. Показано, что введение указанных клеток в микроциркуляцию легких при легочной гипертензии улучшает ремоделирование микрососудов, связанное с легочной гипертензией, как путем прямого восстановления эндотелия, так и паракринными сигналами, стимулирующими локальные репаративные процессы.

Комбинация терапии потомственными клетками с терапией NO является многообещающим подходом, позволяющим сосредоточить лечебное воздействие на сосудах. Исследование клеточных аспектов рассматриваемой проблемы улучшает толерантность и безопасность этих методов, специфичность доставки генов и регуляцию их экспрессии.

Положительные результаты в лечении легочной гипертензии получены путем воздействия на эндогенные механизмы регуляции NOS и путем увеличения ее субстрата L-аргинина. Кратковременная инфузия или оральное применение L-аргинина у больных легочной гипертензией различной этиологии вызывает понижение сосудистого сопротивления в легких. В некоторых работах введение L-аргинина до периода гипоксии и в течение него предотвращало развитие легочной гипертензии и ремоделирование сосудов легких. Дефицит L-аргинина при легочной гипертензии может быть обусловлен увеличенным уровнем ADMA или недостатком тетрагидробиоптерина, вызывающим разобщение NOS и аргинина.

С оксидом азота связаны многолетние попытки лечить больных легочной гипертензией путем воздействия на его классическую мишень – растворимую гуанилатциклазу [23]. В последние годы были синтезированы новые соединения этой серии, которые отличаются от ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т. ч. силденафила) тем, что оказывают прямое действие на классическую мишень – NO-растворимую гуанилатциклазу (pGC), переводящую ГМФ в цГМФ и опосредующую тем самым вазодилаторные эффекты NO. Эти соединения активируют pGC и повышают ее чувствительность ("сенсibiliзируют") к низким дозам NO. Первым из них явился производный имидазола YC-1, который активирует и сенсibiliзирует pGC независимо от NO (но при наличии гемм-группы), увеличивая тем самым продукцию цГМФ. Эта сенсibiliзация создается путем стабилизации активной конформации pGC [37]. Также YC-1 может тормозить фосфодиэстеразу-5, увеличивая тем самым концентрацию цГМФ и релаксацию сосудистых гладких мышц.

Другой сенсibilизатор рГЦ – ВАУ 41-2272 – оказывает терапевтический эффект при легочной гипертензии различной этиологии. Он уменьшает сосудистое сопротивление в легких и понижает легочное артериальное давление при легочной гипертензии, а также уровень системного АД и системного сосудистого сопротивления. Ингибитор NO синтазы L-NAME устраняет влияние ВАУ 41-2272 на системную циркуляцию, но не влияет на его эффекты в легких. При комбинации ВАУ 41-2272 с ингаляцией NO он увеличивает и удлиняет действие последнего.

Другой класс соединений, известных как активаторы рГЦ, повышают ее активность независимо от гемма. Данные о том, что ВАУ 58-2667 становится более мощным стимулятором при комбинации с ингибитором ODQ, свидетельствуют, что окисление гемм-группы вызывает конформационные изменения в рГЦ, которые увеличивают ее активность под влиянием ВАУ 58-2667.

Как ВАУ 41-2272, так и ВАУ 58-2667 тормозят вызываемую гипоксией вазоконстрикцию. У животных с гипоксической легочной гипертензией введение *per os* любого из этих агентов понижает систолическое давление в правом желудочке и может подвергнуть обратному развитию легочную гипертензию, в т. ч. ремоделирование сосудов легких. Следует отметить, что помимо терапевтического эффекта, эти соединения расширяют возможности изучения биологии сигнальной передачи NO-рГЦ.

Литература

- Romberg E. Uber sclerose der lungenarterie. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1891; 48: 197–206.
- Coggion M.P., Bloch K. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27: 1877–1885.
- Stuedel O.V., Scherrer-Grosbi M., Bloch K.D. et al. Sustained pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy after chronic hypoxia in mice with congenital deficiency of eNOS. J. Clin. Invest. 1998; 101: 2468–2477.
- Fagan K.A., Nyler R.C., Sato K. et al. Relative contribution of eNOS, iNOS and nNOS to (tone) in the marine pulmonary circulation. Am. J. Physiol. 1999; 277: L472–L478.
- Hampel V., Herget J. Role of NO in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Physiol. Rev. 2000; 80: 1337–1372.
- Moutgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. J. Appl. Physiol. 2005; 98: 390–403.
- Murata T., Sato K., Hori M. et al. Decreased eNOS activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory protein in hypoxia-induced pulmonary hypertension. J. Biol. Chem. 2002; 277: 1485–1492.
- Naage J., Valen G. Preconditioning and cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. 2003; 75: S709–S714.
- Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetric dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25: 1414–1418.
- Leiper J., Nandi M., Torondel B. et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. Nature Med. 2007; 13: 198–203.
- Khoo L.P., Zhao L., Alp N.J. et al. Role of endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension. Circulation 2008; 111: 2126–2133.
- Giaid A., Salch D. Reduced expression of eNOS in the lung of patients with pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 352–357.
- Zeiger A.M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation 1995; 92: 1094–1100.
- Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (4): 709–713.
- Assreuy J., Cunha F.Q., Liew F.Y., Moncada S. Feedback inhibition of NOS-activity by nitric oxide. Br. J. Pharmacol. 1993; 108: 833–837.
- Su Y., Han W., Giraldo C. et al. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998; 19: 819–825.
- Griffiths M.J.D., Evans T.W. Inhaled NO therapy in adults. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2683–2695.
- Ishinose F., Roberts J.D., Zapol W.M. Inhaled NO: a selective pulmonary vasodilator current uses and therapeutic potential. Circulation 2004; 109: 3106–3111.
- Sitbon O., Brenot F., Denjean A. et al. Inhaled NO as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 384–389.
- Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Low-dose inhaled NO in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. J.A.M.A. 2004; 291: 1603–1609.
- Brandler M.D., Powell S.C., Craig D.M. et al. A novel inhaled organic nitrate that affects pulmonary vascular tone in a piglet model of hypoxia-induced pulmonary hypertension. Pediatr. Res. 2005; 58: 531–536.
- Hanter C.J., Dejam A., Blood A.B. et al. Inhaled nebulized nitrite is a hypoxia-sensitive NO-dependent selective pulmonary vasodilator. Nature Med. 2004; 10: 1122–1127.
- Michelakis E.D. Soluble guanylate cyclase as a potential therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2009; 33 (4): 717–721.
- Wilkins H., Guth A., Konig J. et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary circulation. Circulation 2001; 104: 1218–1222.
- Fesler P., Pagnamenta A., Rondelet B. et al. Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. J. Appl. Physiol. 2006; 101: 1085–1090.
- Mermuly R.T., Kreisselmeier K.P., Chofrani H.A. et al. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 39–45.
- Mondelet B., Kerbanl F., Fireston L. et al. Signaling molecules in overcirculation-induced pulmonary hypertension in piglets: effect of sildenafil therapy. Circulation 2004; 110: 2220–2225.
- Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F. et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 1139–1141.
- Ghofrani H.A., Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. Eur. Respir. Rev. 2009; 18: 35–41.
- Grimminger F., Weimann G., Frey R. et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2009; 33: 785–792.
- Girgis R.E., Zhan X., Garcia J.G.N. et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. Am. J. Physiol. 2003; 285: H938–H945.

32. *Murata T., Kinoshita K., Hori M. et al.* Statin protects eNOS activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2335–2342.
33. *Champion H.C., Bivalacqua T.J., Greenberg S.S. et al.* Adenoviral gene transfer of eNOS partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 92: 13248–13253.
34. *Sata M.* Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing and pulmonary hypertension: lessons from animal models. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1008–1014.
35. *Zhao Y.D., Courtman D.W., Deng Y. et al.* Rescue of pulmonary hypertension using endothelial-like progenitor cells. *Circ. Res.* 2005; 96: 442–450.
36. *Kanki-Horimoto S., Horimoto H., Mieno S. et al.* Implantation of mesenchymal stem cell overexpressing eNOS improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 181–185.
37. *Russwurm M., Mergia E., Mulleshausen F. et al.* Inhibition of deactivation of NO-sensitive guanylyl cyclase account for the sensitizing effect of YC-1. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 24883–24888.

Информация об авторе

Марков Христо Матеевич – д. м. н., проф., ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН; тел.: (499) 241-53-89

Поступила 30.05.11
© Марков Х.М., 2012
УДК 616.131-008.331.1-092