

Л.И.Заволовская, В.А.Орлов

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Российская медицинская Академия последипломного образования, Москва

MODERN VIEW ON PULMONARY HYPERTENSION PATHOGENESIS AND CHRONIC COR PULMONALE FORMATION

L.I.Zavolovskaya, V.A.Orlov

Summary

Based on literature data, the effect of endothelial relaxation factor on hypoxical vasoconstriction, pulmonary circulation regulation, the pressure in pulmonary artery, and vasal resistance was discussed. New abilities of Corvaton in treatment of pulmonary hypertension and its effect on circulation were described.

Резюме

В статье по литературным данным рассматривается роль эндотелиального расслабляющего фактора на гипоксическую вазоконстрикцию, регуляцию легочного кровообращения, легочного артериального давления и легочно-сосудистого сопротивления в экспериментальных условиях. Описываются новые возможности корватона в лечении легочной гипертензии и его влияние на легочное кровообращение.

До сих пор легочная гипертензия (ЛГ) у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), подтвержденная многочисленными исследованиями [1,2,15,74,104], считается ведущим фактором формирования хронического легочного сердца (ХЛС) [16,17,100]. Однако в последние годы вторичная природа ЛГ стала предметом особо активного изучения [40,43] как в экспериментальной [85,86], так и в клинической пульмонологии [4,10,55,62].

Можно выделить три группы причин, объясняющих повышенный интерес к этой проблеме. Во-первых, появление новых данных о значении эндотелиального расслабляющего фактора (ЭРФ) в качестве модулятора тонуса мышечной стенки легочных сосудов и его влиянии на легочное кровообращение как в норме [48,49,52,103], так и в условиях гипоксии [25,28,58,68]. Во-вторых, осознание, что даже при наличии выраженной дыхательной недостаточности и развитии декомпенсации ХЛС ЛГ не всегда достигает высоких цифр [54], и причина быстро возникающей слабости правого желудочка (ПЖ) до сих пор остается загадкой. В-третьих, сам факт гипертрофии правого желудочка нуждается в обсуждении, что связано с появлением новых данных о значении и роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе ЛГ и ХЛС [3,60,61,92]. Это позволяет наметить новые пути патогенетической терапии ЛГ и ХЛС, лечение которых до настоящего времени остается малоэффективным и бесперспективным [10,11,57].

Ремодулирующее влияние эндотелиального расслабляющего фактора при гипоксической вазоконстрикции

В экспериментах показано, что клетки сосудистого эндотелия легких продуцируют в основном три мощные вазодилататорные субстанции: первая группа представлена простаглинном, являющимся продуктом циклооксигеназы [32]; вторая — ЭРФ, основным производным которого является окись азота (NO) [53,71,81,96] и его тиоловые производные (S-нитрозоцистеины) [76]; третья — эндотелиальным гиперполяризующим фактором [93,95].

Значительная роль в регуляции легочного кровообращения принадлежит ЭРФ. NO — это высокодиффузионный газ-оксидант, синтезируется при воздействии L-аргенина [27,71,81], который путем активации цитозольной гуанилатциклазы гладкомышечных клеток сосудов легких и дальнейшего их воздействия на циклический 3'-5'-гуанилатмонофосфат вызывает расслабление сосудов [35,52,80,97].

Расслабляющий эффект эндотелиального фактора доказан как в эксперименте на легочной артерии (ЛА) у животных [27,33,39], так и у человека [34]. Известно, что NO постоянно освобождается из эндотелия легочных сосудов и регулирует сосудистый тонус [80]. На изолированном перфузате легких [20,69] изучена резистентность сосудов легких под влиянием гипоксии, вызванной метиленовым синим. Результаты показали выраженную суживающую реакцию сосудов на гипок-

сию и отсутствие ее при нормоксии. Увеличение легочно-сосудистой резистентности (ЛСР) наблюдалось при введении метиленового синего и у пациентов, подвергшихся трансплантации легких, у которых изолированно изучали перфузат легких [51,91].

У больных с респираторным дистресс-синдромом и ЛГ ингаляции NO не только снижали давление в ЛА, но и повышали парциальное давление кислорода в крови, уменьшая внутрилегочное шунтирование [87]. В эксперименте на овцах [40] ингаляции NO приводили к снижению легочно-артериального давления от 25 до 35%. Эти данные подтверждают роль ЭРФ в регуляции легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС).

В связи с тем, что альвеолярная гиповентиляция может вызвать сужение легочных сосудов, а смешанная венозная гипоксия — уменьшение просвета изолированных ЛА [75], в 1978 г. [103] было высказано предположение, что вазодилатационный фактор, устраняющий повышенную ЛСР, по-видимому, располагается в эндотелиальных сосудах клеток легких и тесно связан с их сократительными гладкомышечными элементами. Это было доказано в эксперименте на изолированной полоске ЛА, подвергнутой воздействию гипоксии с последующим ее сокращением [69] и отсутствием вовлечения в этот процесс эйкозаноидов, катехоламинов или ацетилхолина [48,49]. Из этого эксперимента сделан вывод, что сокращение ЛА зависит от присутствия эндотелия. В настоящее время точно установлено, что как острая [58], так и хроническая [75] гипоксия приводит к снижению ЭРФ. Достаточно 30 мин гипоксии, чтобы ухудшить освобождение ЭРФ из культивируемых эндотелиальных клеток [102].

Таким образом, экспериментальные данные не позволяют сомневаться в наличии существования релаксирующего фактора эндотелиального происхождения со стороны сосудистого ложа малого круга кровообращения (МКК), его зависимости от альвеолярной гипоксии и парциального напряжения в крови кислорода. ЭРФ также, как и простагландин, являются не только сильным сосудорасширяющим фактором, но и эффективным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов [72]. ЭРФ и простагландин обоюдно потенцируют друг друга, способствуя таким образом в значительной мере протективной роли эндотелия сосудов легких в кровоснабжении МКК. При гипоксических изменениях сосудов эндотелиальные функции релаксации сильно снижаются. Пониженная функция эндотелия при различных формах ХНЗЛ может служить причиной сужения сосудов легких и возникновения легочной артериальной гипертензии.

Дисфункция правого и левого желудочков у больных ХОЗЛ и ЛГ

Причины снижения сократимости ПЖ до сих пор остаются неясными. Доказано, что обострение воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) приводит к повышению давления в ЛА в среднем до 45—50 мм рт.ст. [62]. Однако вряд ли можно считать, что небольшая ЛГ,

хотя и хронически присутствующая, может вызвать дисфункцию ПЖ и снижение его сократимости [2,9,10]. Диастолическая дисфункция ПЖ может быть результатом воздействия артериальной гипоксемии, что приводит к постепенному исчезновению эффективного расслабления сердечной мышцы ПЖ [1]. Это проявляется у больных ХОБ в ранних нарушениях, возникающих в диастолической части сердечного цикла ПЖ [18].

Дисфункцию со стороны левого желудочка (ЛЖ) некоторые авторы [19,41,42] связывают со смещением межжелудочковой перегородки вследствие дилатации ПЖ либо с развитием ее гипертрофии на фоне повышенного давления в ПЖ.

Предполагаются и другие факторы, влияющие на дисфункцию ЛЖ, такие как артериальная гипоксемия, ацидоз, изменение внутригрудного давления и скрытая ишемическая болезнь сердца [10,11,17]. В одном исследовании продемонстрирована корреляция между фракцией изгнания ЛЖ и насыщением артериальной крови кислородом [9]. Другие авторы [10] связывают дисфункцию ЛЖ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) с повышением внутригрудного давления, которое не только повышает давление в ЛА, но и способствует увеличению ПЖ и повышению конечного диастолического давления в ЛЖ, в результате чего снижается ударный объем ЛЖ. Кроме того, снижение плеврального давления на вдохе у больных с ХОЗЛ еще больше увеличивает конечное диастолическое давление в ЛЖ, что приводит к снижению его фракции изгнания [11]. При этом обнаружена корреляционная связь между фракцией изгнания ПЖ и ЛЖ, что позволяет выдвинуть эту гипотезу.

Таким образом, причины возникновения дисфункции со стороны ЛЖ остаются противоречивыми.

Возможность общего фактора, создающего явления дисфункции в обоих желудочках у больных ХОЗЛ, была определена в исследованиях А.Кохама и соавт. (1990), которые обнаружили корреляцию между количеством фиброза в ЛЖ и ПЖ. Как показали экспериментальные данные [25], артериальная гипоксемия приводит к стимуляции волокон эластина и коллагена не только в миокарде сердца, но и в легочных, и периферических сосудах, что в свою очередь способствует развитию гипертрофии миокарда как ПЖ, так и ЛЖ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных ХОЗЛ и ЛГ

Активизация РААС происходит в большинстве исследований у больных ХОБ и ЛГ [44,82,84]. Представляет большой интерес влияние гипоксии на РААС. В экспериментах на животных при острой гипоксии наблюдается увеличение ренина в плазме до 180—500% спустя 5 мин после воздействия [67,106]. Хроническая гипоксия, в противоположность острой, может вызвать различные изменения ренина в плазме, сопровождаясь либо его увеличением, либо оставаясь без изменений [25,56]. Сочетание гипоксии с гиперкапнией и ацидозом в эксперименте на собаках и крысах приводило к активизации РААС [83,88].

У больных ХОЗЛ с недостаточностью кровообращения (НК) активность РААС повышается с одновременным увеличением у них концентрации катехоламинов [22,45]. При этом отмечалась достоверная корреляция между уровнем ренина и альдостерона в плазме, способностью экскретировать натрий, клиренсом свободной жидкости и уровнем натрийуретического пептида в предсердиях [43,45]. Кроме того, найдено, что пациенты с ХОЗЛ и НК, у которых отмечалась резистентность к диуретикам и оксигенотерапии, имели постоянно повышенный ренин в плазме [46].

Некоторые авторы изучали влияние гипоксии на ангиотензинпревышающий фермент (АПФ) [94]. При этом острая гипоксия у собак приводила к уменьшению образования ангиотензина II [57,79]. Однако у пациентов с ХОЗЛ и ЛГ положение о том, что активность ангиотензина II и альдостерона падает за счет снижения АПФ в ответ на гипоксию не подтвердилось [23,82]. Высказывается мнение о возможном влиянии других механизмов, которые могут приводить к уменьшению альдостерона во время гипоксии: допамина [24], гипокалиемии [56], увеличения натрийуретического гормона в предсердиях [23]. Однако точный механизм до сих пор остается неясным.

Таким образом, активизация системы РААС имеется у пациентов с ХОЗЛ, течение которых сопровождается артериальной гипоксемией и гиперкапнией. Такая активизация коррелирует у пациентов со способностью экскретировать натрий и воду [47].

Некоторые аспекты терапии ЛГ

В обзоре мы не касались влияния антагонистов кальция, нитратов, β -блокаторов и других лекарственных гипотензивных средств на ЛГ в связи с многочисленными исследованиями, опубликованными в литературе, носящими нередко противоречивый характер [50,54,59,66,78,89,99].

Одним из препаратов, являющимся заместителем релаксирующего фактора эндотелиального происхождения, является корватон.

Молсидомин — действующее вещество карватона — принадлежит к особому классу веществ для спазмолитической терапии [13,38].

Авторы [1] исследовали воздействие фармакологической пробы с молсидомином у 18 больных с ХНЗЛ и клиническими признаками НК II Б ст. Положительный клинический эффект сопровождался уменьшением одышки, улучшением газового состава крови, снижением давления в МКК и значительным уменьшением объемов ПЖ с одновременным увеличением ударного и сердечного индексов и фракции изгнания.

В другой работе [90] молсидомин вводили 17 больным ХОБ со стабильной ЛГ. После велоэргометрической нагрузки на фоне приема молсидомина наблюдалось уменьшение среднего давления в ЛА на 80%, давления заклинивания в ЛА на 28%. При этом фракция выброса ПЖ и ЛЖ повышалась на 22 и 5%. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижалось незначительно, ЛАР оставалась не измененной. Сделан

вывод, что вазодилататорный эффект молсидомина возможен как на легочные, так и на венозные сосуды.

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на ЛГ у больных ХОЗЛ

Возможности применения ингибиторов АПФ с целью снижения давления в ЛА посвящено небольшое количество работ. Так, при исследовании гипотензивного действия каптоприла у 8 пациентов с ЛГ в течение 2 нед уровень ангиотензина II и средний уровень легочно-артериального давления достоверно снижались, у 20 пациентов, принимавших антибиотики, антиастматическую терапию и оксигенотерапию, подобной динамики не наблюдалось [34]. Изучалось влияние каптоприла на легочную, системную, печеночную гемодинамику, состояние ККС, РААС у 15 больных ХНЗЛ с ЛГ в суточной дозе 25—75—100 мг [101]. Лечение сопровождалось положительной клинической динамикой, снижением активности ангиотензина I, альдостерона, повышением содержания прекалликреина, положительными гемодинамическими сдвигами: уменьшением систолического давления в ЛА, общего легочного и периферического сопротивления, венозной гиперволемии печени. Максимальное угнетение активности АПФ в легких под влиянием каптоприла обнаружено в экспериментальных условиях [7, 8] и у больных бронхиальной астмой [5].

Создается впечатление, что применение ингибиторов АПФ целесообразно при лечении ХНЗЛ. Однако в литературе есть данные, что под влиянием лечения каптоприлом альдостерон крови вначале понижается, а затем вновь возрастает [37], что заставляет увеличивать дозы ингибиторов АПФ, т.е. ингибция АПФ и снижение уровня ангиотензина II происходят при длительной терапии, но уже в меньшей степени, по-видимому, за счет развития тахифилаксии.

Однако реакция ингибиторов АПФ на уровень альдостерона при длительном лечении не выяснена. Были получены результаты, свидетельствующие о снижении уровня альдостерона в плазме [101], нормальной его концентрации [52] и даже его повышения на фоне лечения ингибиторами АПФ.

Положительный клинический эффект получен и при лечении саларазином (антагонистом рецепторов ангиотензина II) [73]. При этом у больных ХОЗЛ с ЛГ не наблюдалось отрицательного воздействия на оксигенацию крови, но отмечалось снижение сердечного выброса. При лечении козааром (лозартаном калия) больных ХОЗЛ был получен положительный эффект на давление заклинивания в ЛА, ААД, диастолическую функцию ЛЖ и сердечный индекс [36]. При этом курсовое лечение лозартаном калия в течение 12 нед не вызывало нежелательной активности со стороны симпатической нервной системы.

Наряду с альдостероном ангиотензин II может регулировать тип, количество и скорость синтеза коллагена в коллагеновом матриксе; стимулировать гипертрофию миоцитов [30,63,72,92]. Логично думать, что благоприятное действие ингибиторов АПФ — антагонистов ангиотензина II — в прогнозе сердечной

недостаточности, в том числе и правожелудочковой, можно объяснить воздействием ангиотензина II на фибробласты сердца и миоциты.

Влияние диуретиков на ЛГ у больных ХОЗЛ

Прямое сосудистое действие спиронолактона подтверждено в исследовании при лечении больных с рефрактерной сердечной недостаточностью, у которых ангиотензин II ингибировался путем терапии спиронолактоном [98]. При этом наблюдалось не только расширение системных, но и легочных сосудов, что сопровождалось уменьшением давления в правом предсердии, ПЖ, ЛЖ и достоверным снижением ЛСС. Высказывания по поводу механизма действия спиронолактона относятся к особенностям обмена ионов натрия и кальция через мембрану гладкомышечных клеток [13,14]. Экспериментальные данные показывают, что спиронолактон может блокировать медленные кальциевые каналы и оказывать влияние, схожее с антагонистами кальция [43]. Спиронолактон в монотерапии или в сочетании с приемом гипотиазида либо амилоронида способствует суточной экскреции простагландинов типа ПГЕ₂, в то время как тиазидные диуретики, наоборот, приводят к достоверному снижению синтеза последних.

Авторами [31] в эксперименте на животных и у больных бронхиальной астмой, полученной путем вдыхания пыли сена, и наличием эмфиземы легких, исследовалась эффективность фуросемида при аэрозольном и внутривенном введении как в период обострения, так и в период ремиссии. Найдено, что диуретик оказывает положительное воздействие на уменьшенный в исходном состоянии комплаенс ЛСС МКК в период обострения болезни. При этом уменьшалась обструкция как со стороны крупных, так и мелких бронхов. Авторы считают, что фуросемид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов путем стимуляции простагландинов ПГЕ₂, находящихся в эпителии бронхов.

Бронхолитический эффект фуросемида авторы сравнивают с действием атропина. Однако фуросемид повышает комплаенс сосудов МКК и влияет на ЛСР, а атропин только уменьшает ЛСС [33].

Таким образом, экспериментальные наблюдения убедительно свидетельствуют о наличии у современных диуретиков не только противовоспалительного, но и сосудо- и бронхолитического действия, что не связано с их влиянием на почки. Предстоит выяснить многие проблемы в клинической практике, в частности, влияние диуретической комбинированной терапии со спиронолактоном на отдаленный период и прогноз у больных с ЛГ и ХЛС и преимущество его лечения по сравнению с монотерапией ингибиторами АПФ, корватонам, нитратами, β-блокаторами и антагонистами кальция как более надежной защиты от влияния РААС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.Л., Дундуков Н.Н. Изменение функции миокарда при нарастающей гипоксии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й. — Спб., 1992. — С. 494.

2. Александров А.Л., Некласов Ю.Ф., Александров Н.Н. и др. Частота и выраженность легочной гипертензии у больных с заболеваниями легких в сравнении с сердечно-сосудистой патологией // Клини. мед. — 1990. — № 5. — С.71—74.
3. Байматов Ш.Ш. Ренин — ангиотензин — альдостероновая система и электролитный обмен у здоровых и больных хронической сердечной недостаточностью коренных жителей высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Фрунзе, 1990.
4. Беленков Ю.Н., Рыфф И.М. Сопоставление данных электрокардиографии и морфометрии сердца у здоровых лиц и больных с сердечной недостаточностью разного происхождения // Кардиология. — 1981. — № 4. — С.84—87.
5. Болотских В.И., Журавлева Н.В., Провоторов В.М., Бахметьева Е.Н., Зайцева Т.И. Коррекция естественного ингибирующего фактора сыворотки крови у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой каптоприлом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — № 641.
6. Гаврисюк В.К., Мухин А.А., Ячник А.И. Влияние периферических вазодилаторов на состояние гемодинамики, вентиляционной функции легких и газовый состав крови у больных с хроническим легочным сердцем // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Л., 1988. — С.68—72.
7. Голиков П.П. Глюкокортикоид — рецепторный механизм регуляции активности ангиотензин превращающего фермента и новые перспективы лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. Рос.АМН. — 1992. — № 3. — С.8—12.
8. Голиков П.П. Влияние лекарственных средств на активность ангиотензин-конвертирующего фермента легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — С.64.
9. Дундуков Н.Н., Александров А.Л., Перлей В.Е. Систолическая архитектура левого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й. — Спб., 1992. — № 509.
10. Жданов В.Ф., Александров А.П., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца // Современные проблемы клинической и профилактической пульмонологии. — Спб., 1992. — С.63—73.
11. Замотаев И.П., Заволовская Л.И., Ибадова Г.Д. Спорные вопросы хронического легочного сердца // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Л., 1988. — С.18—25.
12. Замотаев И.П. Клиническая фармакология. — М., 1993. — С.255.
13. Косьяницы М., Садовски З. Оценка клинической эффективности и побочного действия препарата молисидомин 4 мг у больных стабильной коронарной недостаточностью // Новости фармакол. и мед. — 1993. — № 6. — С.147—152.
14. Липко Д.С. Влияние калийсберегающих диуретиков на систему кровообращения и функцию почек у больного ГБ // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — М., 1992. — С.22.
15. Мурхаллямов Н.М., Мареев В.Ю., Атауллаханова Д.М. Возможности применения периферических вазодилаторов при сердечной астме и угрожающем отеке легких // Тер. арх. — 1980. — № 10. — С.70—72.
16. Мурхаллямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. — М., 1987.
17. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.С., Урибе Э.Э. Еще раз о правомерности термина "хроническое легочное сердце" и о лечении // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких, Л. — 1988. — С.7—12.
18. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка у пульмонологических больных по данным импульсной ЭХОдоплер-кардиографии // Кардиология. — 1992. — № 2. — С.75—78.
19. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. Функция межжелудочковой перегородки у пульмонологических больных // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С.49—52.
20. Adnot S., Rafferty B., Eddahibi S., Braquet P., Chabrier P.-E. Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary

- circulation of rats exposed to chronic hypoxia // *J. Clin. Invest.*— 1991.— Vol.87.— P.155—162.
21. Alpert M.A., Pressly T.A., Mukerji V., Lambert C.K., Mukerji B. Short and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease // *Chest.*— 1992.— Vol.102, № 5.— P.1407—1412.
 22. Anand J.S., Chandrashekar Y., Ferrani R., Sarma S., Guleria R., Tindal S.K., Purshotam L.W., Poole-Wilson P., Harris P. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation.*— 1992.— Vol.86.— P.12—21.
 23. Andresen J.V., Struthers A.D., Payne N.N., Slater J.D.H., Bloom S.R. Atrial natriuretic peptide inhibits the aldosterone response to angiotensin II in man // *Clin. Sci.*— 1986.— Vol.70.— P.507—512.
 24. Aquilara G., Mendelsohn F.A.O., Catt K.J. Dopaminergic regulation of aldosterone secretion // *Frontiers in Endocrinology and Metabolism* / Eds. L.Martini, W.F.Ganong New York: McGraw-Hill, 1981.— P.385—510.
 25. Archer S.L., Weir E.K. Mechanisms in hypoxic pulmonary Hypertension // *Pulmonary Circulation: Advances and Contrivencies.*— Amsterdam: Elsevier, 1989.— P.87—107.
 26. Ashack R., Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S., Manfredi F. Renal and hormonal responses to acute Hypoxia in normal individuals // *J. Lab. Clin. Med.*— 1985.— Vol.106.— P.12—16.
 27. Bhardway R., Moore P.K. The effect of arginine and nitric oxide on resistance blood vessels of the perfused rat kidney // *Br. J. Pharmacol.*— 1989.— Vol.97.— P.739—744.
 28. Brashers V.L., Peach M.J., Rose C.E.Jr. Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated resfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation // *J. Clin. Invest.*— 1988.— Vol.82.— P.1495—1502.
 29. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— Vol.71.— P.12A—16A.
 30. Brilla C.G., Maisch B. Effects of cilazaprilat on collagen metabolism in cocultures of cordiac endothelial cells and fibroblasts // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.1141.
 31. Broadstone R.V., Robinson N.E., Gray P.R., Woods S.A., Derksen F.I. Effects of Furosemide on Ponies with Recurrent Airway Obstruction // *Pulmonary Pharmacol.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.203—208.
 32. Carley W.W., Tanoue L., Merker M., Gillis C.N. Isolation of rabbit pulmonary microvascular endothelial cells and characterization of their angiotensin converting enzyme activity // *Ibid.*— 1990.— Vol.3, № 1.— P.35—40.
 33. Chand N., Altura B.M. Acetylcholine and bradikinin relax intrapulmonary arteries by acting on endothelial cells: role in lung vascular disease // *Science.*— 1981.— Vol.213.— P.1376—1379.
 34. Chreng D., Chen W., Wang B., Ji C., Tang S. The changes in the levels of angiotensins and angiotensin converting enzyme and effects of captopril in patients with hypoxic pulmonary hypertension // *Hua-Hsi-J-Ko-Ta-Hsueh-Huesh-Pao.*— 1993.— Vol.24, № 2.— P.228—231.
 35. Cremona G., Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation // *Lung.*— 1991.— Vol.169, № 4.— P.185—202.
 36. Crotier M.D., Ikram M.D. Ph., Awan M.D., Stefen M.D., Dickstein M.D., Trey M.D., Joung M.D., Kleinger B.S., Makris Ph. D., Cleland M.D., Rucinskou M.D. Losartan in heart failure hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.*— 1995.— Vol.91.— P.691—697.
 37. Dahlstrom U., Karlsson E. Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— Vol.71.— P.29A—33A.
 38. Darius H., Erbel R., Rupprecht H.-J., Pop T., Meyer J. Akute und chronische Effekte von Molsidomin bei therapeutischer Koronarangioplastik // *Med. Clin.*— 1990.— Suppl.1.— P.23—26.
 39. Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C., Perke-Zaba J., Wells F.C., Wallworc J. Acetylcholine and adenosine diphosphate cause endothelium-dependent relaxation of isolated human pulmonary arteries // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3.— P.633—638.
 40. Dyar O., Young J.D., Xiong Z., Howell S., Johns E. Dose-response relationship for inhaled nitric oxide in experimental pulmonary hypertension in sheep // *Br. J. Anaesth.*— 1993.— Vol.71, № 5.— P.702—708.
 41. Elzinga G., Westerhof N. How to quantify pump function of the heart // *Circ. Res.*— 1979.— Vol.44.— P.303—308.
 42. Enzinga G., Piene M., Yong P. de. Left and right ventricular pump function and consequence of having two pumps in one heart // *Ibid.*— 1980.— Vol.46.— P.564—574.
 43. Emery C.L. Vascular remodelling in lung // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 2.— P.217—219.
 44. Farber M.O., Kiblawi S.S.O., Strawbridge R.A., Robertson G.L., Weinberger M.N., Manfredi F. Studies on plasma vasopressin and renin-angiotensin-aldosterone system in chronic obstructive lung disease // *J. Lab. Clin. Med.*— 1977.— Vol.90.— P.373—380.
 45. Farber M.O., Roberts L.R., Weinberger M.N., Robertson G.L., Manfredi F. Abnormalities of sodium and H₂O handling of chronic obstructive lung disease // *Arch. Intern. Med.*— 1982.— Vol.142.— P.1326—1330.
 46. Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S., Manfredi N. Hormonal abnormalities affecting sodium and water balance in acute respiratory failure due to chronic obstructive lung disease // *Chest.*— 1984.— Vol.85.— P.49—54.
 47. Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sodium handling in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.862—866.
 48. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.*— 1980.— Vol.288.— P.373—376.
 49. Furchgott R.F., Carvalho M.N., Khan M.T., Matsunaga K. Evidence for endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels by acetylcholine // *Blood Vessels.*— 1987.— Vol.24.— P.145—149.
 50. Galic N., Ussia G.P., Borgatti M.Z., Niro M., Parlangeli R., Branzi A., Magnani B. Prognostic value of acute pharmacological tests in patients with primary pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.2324.
 51. Gray P.R., Derksen F.J., Robinson N.E., Paters-Golden M.L. Egune tracheal epithelial strips: an alternate method for examining epithelial cell arachidonic acid metabolism // *Faceb J.*— 1990.— Vol.4, № 43.— P.841.
 52. Griffiht T.M., Edwards D.H., Davies R.L., Harrison T.J., Evans K.T. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels // *Nature.*— 1987.— Vol.329.— P.442—445.
 53. Gruetter C.A., Barry B.K., McNamara D.B., Gruetter D.Y., Kadowitz P.J., Ignarro L.J. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary artery guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine // *J. Cyclic Nucleotide Protein Morphol. Res.*— 1979.— Vol.5.— P.211—224.
 54. Hassoun P.M., Thompson B.T., Hales C.A. Partial reversal of hypoxic pulmonary hypertension by heparin // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145, № 1.— P.193—196.
 55. Heath D. The pathology of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. Rev.*— 1993.— № 16.— P.555—558.
 56. Heyes M.P., Farber M.O., Manfredi F., Robert Shaw D., Weinberger M., Fineberg N., Robertson G. Acute effect of hypoxia on renal and endocrine function in normal individuals // *Am. J. Physiol.*— 1982.— Vol.243.— P.265—270.
 57. Jackson R.M., Narkates A.J., Oparil S. Impaired pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in rats exposed to chronic hypoxia // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.1121—1127.
 58. Johns R.A., Linden J.M., Peach M.J. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia // *Circ. Res.*— 1989.— Vol.65.— P.1508—1515.
 59. Kalra L., Bone M.F. Effect of nifedipine on physiologic shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.*— 1993.— Vol.94, № 4.— P.419—423.
 60. Katayama S., Abe M., Saneshige S. et al. Effects of aldosterone on cardio-vascular hypertrophy // *J. Hypertens.*— 1994.— Vol.12, Suppl.3.— P.S213.
 61. Kazushige N., Zimmermann R., Westerncher D., Schaper I. Angiotensin induced collagen mRNA expression in cardiac fibroblasts depends on autocrine production of transforming growth factor B // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.1144.

62. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mihima M., Uematsu M., Shimazu T., Abe H. Noninvasive evolution of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation*.— 1983.— Vol.68.— P.302—309.
63. Klug D., Robert V., Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation // *Am. J. Cardiol*.— 1993.— Vol.71.— P.46A—54A.
64. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H., Kitabatake A., Kamada T. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.794—800.
65. Leier C.V., Sahar D., Hermiller J.B., Unverferth D.V. Combining left ventricular systolic time intervals and M-mode echocardiography in evolution of primary pulmonary hypertension in women // *Clin. Cardiol*.— 1985.— Vol.8.— P.166—172.
66. Levy S. Effects aigus de la nicardipine sur la reactivite vasculaire a l'oxigene chez les patients insuffisants respiratoires hypertendus pulmonaires // *Arch. Mal. Coeur*.— 1993.— Vol.86, № 6.— P.899—906.
67. Liang C.S., Cavras H. Renin — angiotensin system inhibition in conscious dogs during acute hypoxemia: effects of systematic hemodynamics, regional blood flows and tissue metabolism // *J. Clin. Invest*.— 1978.— Vol.62.— P.961—970.
68. Liu S., Crawley D.E., Evans T.W. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic vasoconstriction in rats // *Am. Rev. Respir. Dis*.— 1991.— Vol.143.— P.32—37.
69. Mazmanian G.M., Baudet B., Brink C., Cerrina J., Kirkiacharian S., Weiss M. Methylene blue potentiates vascular reactivity in isolated rat lungs // *J. Appl. Physiol*.— 1989.— Vol.66.— P.1040—1045.
70. Mironnrau J. Calcium channel antagonist effect of spironolactone, an aldosterone antagonist // *Am. J. Cardiol*.— 1990.— Vol.65.— P.7K—8K.
71. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication // *Biochem. Pharmacol*.— 1989.— Vol.38.— P.1709—1715.
72. Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature*.— 1976.— Vol.263.— P.663—665.
73. Mookharjee S., Ashutosh K., Smulyan V., Vardan S., Warner R. Arterial oxygenation and pulmonary function with saralasin in chronic lung disease // *Chest*.— 1983.— Vol.83.— P.842—847.
74. Morpurgo M., Denolin H. The heart in pulmonary hypertension due to chronic lung disease // *Pulmonary Circulation*.— Amsterdam, 1989.— P.163—188.
75. McMurty I.F., Petrum M.D., Reeves J.T. Lungs from chronically hypoxic rats have decreased pressor response to acute hypoxia // *Am. J. Physiol*.— 1978.— Vol.235.— P.104—109.
76. Myers P.R., Minor R.L., Guerris R., Bates J.N., Harrison D.G. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-nitrosocysteine than nitric oxide // *Nature*.— 1990.— Vol.345.— P.161—163.
77. Nagasawa K., Zimmermann R., Linz W., Berward A., Schollens J. Schaper. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents upregulation of collagen mRNA expression in hypertensive rat heart // *Eur. Heart J*.— 1994.— Vol.15.— P.1142.
78. Oka M., Morris K.G., McMurty I.F. NIP-121 is more effective than nifedipine in acutely reversing chronic pulmonary hypertension // *J. Appl. Physiol*.— 1993.— Vol.75, № 3.— P.1075—1080.
79. Oparil S., Winternitz D., Gould V., Baerwald M., Szidon P. Effects of hypoxia on the conversion of angiotensin I to II in the isolated perfused rat lung // *Biochem. Pharmacol*.— 1982.— Vol.31.— P.1375—1379.
80. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*.— 1987.— Vol.327.— P.524—526.
81. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Ibid*.— 1988.— Vol.333.— P.664—666.
82. Raff H., Levy S.A. Renin — angiotensin — aldosterone and ACTH-cortisol control during hypoxemia and exercise in patients with chronic obstructive lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis*.— 1986.— Vol.133.— P.369—399.
83. Raff H., Roarty T.P. Renin, ACTH and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxic acidosis // *Am. J. Physiol*.— 1988.— Vol.254.— P.431—435.
84. Reihman D.H., Farber M.O., Weinberger M.N., Henry D.P., Fineberg N.S., Dowdeswell J.R.G., Burt R.W., Manfredi F. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease // *Am. J. Med*.— 1985.— Vol.78.— P.87—94.
85. Robin E.D., Theodore J., Burke C.M., Oesterle S.N., Fowler M.B., Gamilson E.B., Baldwin J.L., Morris A.J., Hunt S.A., Vankessel A., Stimson E.B., Shumway N.E. Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lungs // *Clin. Sci*.— 1987.— Vol.72.— P.238—287.
86. Rodman D.M., Yamaguchi T., Hasumuma K., O'Brien R.F., McMurty I.F. Effects of hypoxia on endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery // *Am. J. Physiol*.— 1990.— Vol.258.— P.207—214.
87. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome (see comments) // *N. Engl. J. Med*.— 1993.— Vol.328, № 6.— P.431—432.
88. Rose C.E.Jr., Kimmel D.P., Gidine R.L., Kaiser D.L., Carey R.M. Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin — angiotensin system // *Circ. Res*.— 1983.— Vol.53.— P.202—213.
89. Saadian A., Philip-Joet F., Barret A., Levy S., Arnaud A. Nifedipine inhibits the effects of almitrine in patients suffering from pulmonary artery hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol*.— 1993.— Vol.21, № 5.— P.797—803.
90. Seibold H. // *Ischemic Heart Disease and Heart Failure*.— Munich, 1986.— P.143—147.
91. Springall D.R., Polar J.M., Howard L., Power R.F., Krautts Y., Manickom S., Bamien N.R., Khagani A., Rose M., Yacoub M.N. Persistence of intrinsic neurones and possible phenotypic changes after extrinsic denervation of human respiratory tract by heart-lung transplantation // *Eur. Respir. J*.— 1990.— Vol.141.— P.1538—1546.
92. Staessen J., Lejnen P., Fagard R. et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression // *J. Endocrinol*.— 1981.— Vol.91.— P.457—465.
93. Standen N.B., Quayle J.M., Davies N.W., Brayden J.E., Huang T., Nelson M.T. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle // *Science*.— 1989.— Vol.245.— P.177—180.
94. Szidon P., Bairey N., Oparil S. The effect of acute hypoxia on the pulmonary conservation of angiotensin I to angiotensin II in dogs // *Circ. Res*.— 1980.— Vol.46.— P.221—226.
95. Tare M., Parkington H.C., Coleman H.A., Neild T.O., Dusting G.J. Hyperpolarization and relaxation of arterial smooth muscle caused by nitric oxide derived from the endothelium // *Nature*.— 1980.— Vol.346.— P.69—71.
96. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // *Lancet*.— 1989.— Vol.2.— P.997—1000.
97. Vane J.R., Angaard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // *N. Engl. J. Med*.— 1990.— Vol.323.— P.27—36.
98. van Vliet A.A., Donker A.J.M., Nauta J.J.R. et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Am. J. Cardiol*.— 1993.— Vol.71.— P.21A—28A.
99. Vorobev L.P., Maev J.Y. Effects of corinfar, nitrisorbide and a pressine on external respiration and blood flow chronic obstructive bronchitis // *Russ. Med. Zh*.— 1992.— № 1.— P.40—41.
100. Wagenvoort C.A., Denolin H. *Pulmonary Circulation: Advances and Contrivances*.— Amsterdam, 1989.
101. Wang S. The effect of captopril on hemodynamics in patients of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension // *Chung-Hua-Hei-Ko-Tsa-Chin*.— 1993.— Vol.32, № 8.— P.545—548.

102. Warren J.B., Maltby N.H., McCormack D., Barnes P.J. Pulmonary endothelium-derived relaxing factor is impaired in hypoxia // Clin. Sci.— 1989.— Vol.77.— P.671—676.
103. Weir E.K. Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor response to hypoxia // Lancet.— 1978.— Vol.1.— P.476—477.
104. Weir E.K. // Pulmonary Hypertension/ Eds. E.K.Weir, J.T.Reeves.— New York: Futura, 1984.— P.251.
105. Weinbraud N.L., Chaitman B.R. Newer concepts in the medical management of patients with congestive heart failure // Clin. Cardiol.— 1993.— Vol.16.— P.380—390.
106. Weismann D.N., Williamson H.E. Hypoxemia increases renal secretion rate in anaesthetised newborn lambs // Life Sci.— 1981.— Vol.29.— P.1887—1893.

Поступила 11.11.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.233.018.7—008.931]:618.32

М.В.Зуга, С.Г.Калиниченко, В.А.Невзорова, И.В.Архипенко

НАДФН-ДИАФОРАЗА ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Владивостокского медицинского университета

NADPH-DIAPHORASE OF HUMAN BRONCHIAL EPITELIUM

M.V.Zuga, S.G.Kalinichenko, V.A.Nevzorova, I.V.Arhipenko

S u m m a r y

The expression of NADPH-diaphorase co-localized with NO-synthase in bronchial epithelium of human embryos in first and second half of gestation was studied thopochemically. The expression of NADPH-diaphorase was decreased in embryos of first half of pregnancy and was increased in embryos of second half of pregnancy in bronchi in the direction of 11 to 16 degrees. The result of increasing enzyme expression in embryos of the second half of pregnancy confirms the lung readiness to functioning.

Р е з ю м е

Исследована топохимия и активность НАДФН-диафоразы, солокализованной с NO-синтазой в эпителии бронхов плодов человека первой и второй половин беременности. Наличие энзима установлено в бронхиолах 11, 13 и 16 порядков деления. Показано, что активность НАДФН-диафоразы в направлении от бронхиол 11 порядка к бронхиолам 16 порядка снижена у плодов первой половины и повышена у плодов второй половины беременности. Последнее свидетельствует о готовности легких к функционированию.

Воздухопроводимость кондукторного отдела легких находится в зависимости от структурно-функциональной целостности его эпителиальной выстилки [9]. Воздух является естественным раздражителем эпителиоцитов, которые через внутренний релаксирующий фактор снижают при вдохе тонус гладких миоцитов бронхов [2,13]. Считается, что, как и кровеносные сосуды, бронхи релаксирует окись азота — NO [7].

Изучение NO-синтазы и сопряженной с ней НАДФН-диафоразы — ферментов, синтезирующих NO, показало их высокую активность в мелких бронхах животных [10,11]. Относительно человека подобных исследований в литературе мы не нашли, хотя имеются данные о NO-синтазе в эпителии бронхов, полученные при исследовании материала, взятого при операции на легких [12].

Цель нашей работы состояла в цитохимической идентификации и количественной оценке НАДФН-диафоразы в развивающихся легких.

Исследовали фермент в легких абортированных плодов первой (18—20 нед) и второй (34—37 нед) половины беременности. НАДФН-диафору выявляли по прописи, приведенной в работе Hope, Vicent [8]. Участки легких размером 1×0,5 см выделяли с помощью лезвия и опускали в охлажденный, приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4), 4% параформальдегид, который из всего класса диафораз сохраняет активность только НАДФН-диафоразы. Материал продолжали фиксировать 2 ч при 4°C, затем сутки промывали при той же температуре в 15% растворе сахарозы. Из образцов, замороженных в криостате, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, монтировали на предметные стекла и помещали в инкубационную среду, состав и конечная концентрация которой были следующими: 50 мМ трис-HCl-буфер (pH 8,0), 1 мМ НАДФН ("Sigma"), 0,5 мМ нитросинего тетразола (НСТ) ("Sigma") и 0,2% тритон X-100 ("Serva"). Инкубацию проводили в течение 60 мин при 37°C.