

Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии

М.В.Хачатуров, Н.А.Царева , С.Н.Авдеев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Легочная гипертензия является полиэтиологическим заболеванием и характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст. в покое. Наиболее изученной с точки зрения подбора оптимальной терапии является идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), относящаяся к 1-й группе по классификации легочной гипертензии (2022). Это редкое и прогностически крайне неблагоприятное заболевание, которое возникает в результате ремоделирования сосудов дистальных отделов легочной артерии. В настоящее время лечение ЛАГ нацелено на 3 основных метаболических каскада: простациклиновый, эндотелиновый и путь оксида азота. Благодаря имеющимся методам терапии симптомы и качество жизни пациентов с ЛАГ улучшаются, но, к сожалению, ни один из них не влияет непосредственно на патогенез и не позволяет добиться полного контроля над заболеванием. **Целью** обзора явился анализ литературных источников и демонстрация наиболее перспективных методов и потенциальных мишеней для лечения ЛАГ. **Заключение.** В настоящий момент терапия ЛАГ является актуальной проблемой, при этом продолжаются активные исследования, направленные на поиск новых терапевтических мишеней и разработку потенциальных препаратов для них.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, костный морфогенетический белок, тромбоцитарный фактор роста, митохондриальная дисфункция, серотонин, эстроген, моноклональные антитела, тромбосан.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Хачатуров М.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Хачатуров М.В., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 887–895. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-887-895

New approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension

Michael V. Kchachaturov, Natalia A. Tsareva , Sergey N. Avdeev

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a polyetiological disease characterized by an increase in mean pulmonary artery pressure (MPP) by more than 20 mm Hg at rest. Idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH), which is assigned to the first group according to the 2018 PH classification, is the most studied in terms of optimal therapy selection. This is a rare but fatal disease that occurs as a result of vascular remodeling of the distal pulmonary arteries. Currently, PAH treatments target three major metabolic cascades: prostacyclin, endothelin, and nitric oxide. The available therapies improve the symptoms and quality of life of patients with PAH, but, unfortunately, none of them directly affect the pathogenesis or allow to achieve complete control of the disease. **The aim** of the review was to analyze the literature and demonstrate of the most promising methods and potential targets for the treatment of PAH. **Conclusion.** At the moment, PAH therapy is a serious clinical problem, and therefore, it is essential to study new therapeutic targets and develop the corresponding drugs.

Key words: pulmonary arterial hypertension, bone morphogenetic protein, platelet growth factor, mitochondrial dysfunction, serotonin, estrogen, monoclonal antibodies, thromboxane.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

© Kchachaturov M.V. et al., 2024

For citation: Kchachaturov M.V., Tsareva N.A., Avdeev S.N. New approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 887–895 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-887-895

Легочная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст. в покое, измеренного при катетеризации правых отделов сердца [1]. В настоящий момент при использовании всех одобренных препаратов и ме-

тодов терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), которые воздействуют только на отдельные звенья патогенеза, болезнь не излечивается полностью. Поэтому очень важны дальнейшие исследования, направленные на более глубокое понимание патофизиологии ЛАГ и открытие новых молекул,

способных прерывать развитие заболевания, а также улучшать клинические исходы у пациентов с данным заболеванием. Потенциальные мишени уже обнаружены [2], а новые таргетные препараты продолжают создаваться. Наиболее перспективные из них представлены в данной обзорной статье (рис. 1) [3].

Целью обзора явился анализ литературных источников и демонстрация наиболее перспективных методов и потенциальных мишеней для лечения ЛАГ.

Модуляторы рецептора костного морфогенетического белка II типа

Мутации в гене рецептора костного морфогенетического белка II типа (*BMPR-II*) являются основным фактором, который составляет основу наследственной ЛАГ и постоянно активирует трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Сигнальный путь *BMPR-II* участвует в поддержании стабильности эндотелия со-

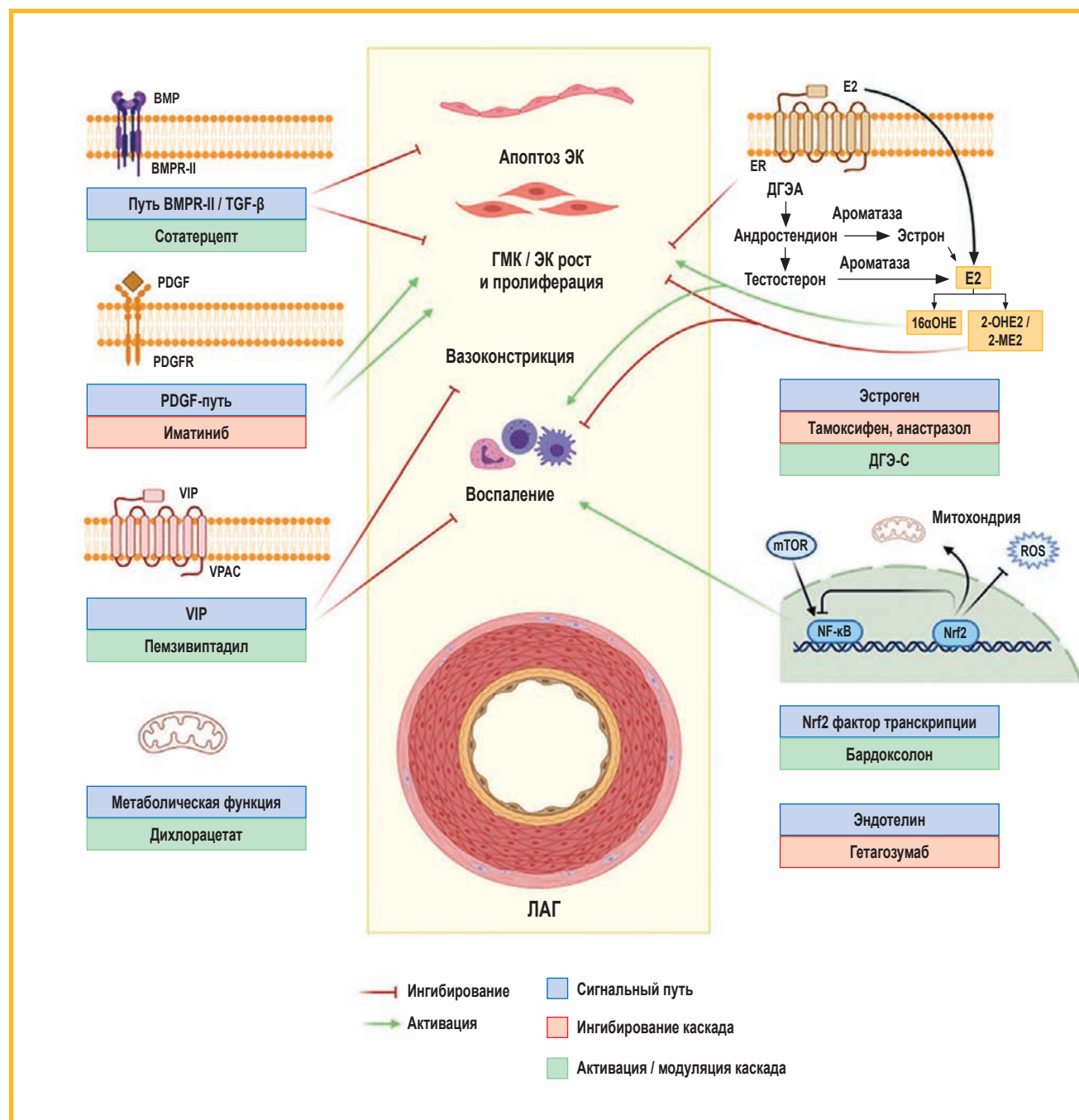


Рис. 1. Перспективные терапевтические мишени воздействия при лечении легочной артериальной гипертензии

Примечание: ЭК – эндотелиальные клетки; ГМК – гладкомышечные клетки; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; ДГЭ-С – дегидроэпиандростерон-сульфат; PDGF – фактор роста фибробластов; BMP – костный морфогенетический белок; BMPR-II – BMP рецептор II типа; TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ; PDGR – PDGF-рецептор; VIP – вазоактивный интестинальный пептид; VPAC – рецептор вазоактивного интестинального пептида; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; E2 – эстрадиол; ER – рецептор эстрогена; 16 α OHE – 16 α -гидроксиэстрон; 2-OHE2 – 2-гидроксиэстрадиол; 2-ME2 – 2-метоксиэстрадиол; ROS – реактивные формы кислорода; Nrf2 – ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором-2; NF- κ B – ядерный фактор каппа-B (легкая цепь-энхансер-активированных В-клеток).

Figure 1. Promising therapeutic targets in the treatment of pulmonary arterial hypertension

судов и препятствует бесконтрольной пролиферации клеток, а мутации, затрагивающие этот путь, способствуют развитию ЛАГ даже у пациентов без наследственного заболевания [4].

Сотатерцепт – новый препарат, представляющий собой химерную молекулу из внеклеточного домена рецептора активина человека типа IIA (ActRIIA), слитого с Fc-доменом иммуноглобулина (Ig)-G1 человека (IgG1) [5]. Предлагаемый механизм действия у пациентов с ЛАГ заключается в восстановлении баланса на молекулярном уровне между сигналами, способствующими пролиферации эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток капилляров, и сигналами, ингибирующими их рост (подавление активации TGF- β и усиление передачи сигналов BMPR-2) (рис. 2) [6].

Механизм действия включает изменение баланса сигналов, способствующих росту, и сигналов, ингибирующих рост. ЛАГ связана с нарушением регуляции пути BMP типа II (BMPR-II)—Smad1/5/8 в клетках гладкой мускулатуры и эндотелия легочных сосудов, в следствие чего возникает дисбаланс между проли-

феративными и антипролиферативными сигнальными путями. Снижение активации пути BMPR-II-Smad1/5/8 приводит к увеличению продукции лигандов активина, таких как активин A, фактора дифференцировки роста 8 (GDF8) и GDF11, которые способствуют образованию рецептора активина типа IIA (ActRIIA)-Smad2/3-пути. Повышенная активность фосфорилированного Smad (pSmad)2/3 способствует экспрессии эндогенных антагонистов BMP – гремлина-1 и ноггина. Греmlin-1 и ноггин дополнительно снижают передачу сигналов BMP-Smad1/5/8. Общий результат заключается в том, что антипролиферативная передача сигналов снижается, сдвигая баланс в сторону пролиферативной передачи сигналов активин-Smad2/3, что приводит к ремоделированию легочных сосудов. Сотатерцепт связывает избыток лигандов ActRIIA путем блокады передачи сигналов активинов, препятствуя тем самым пролиферации гладких мышц легочных сосудов.

В 24-недельном в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PULSAR принимали участие взрослые пациенты ($n = 106$), получавшие

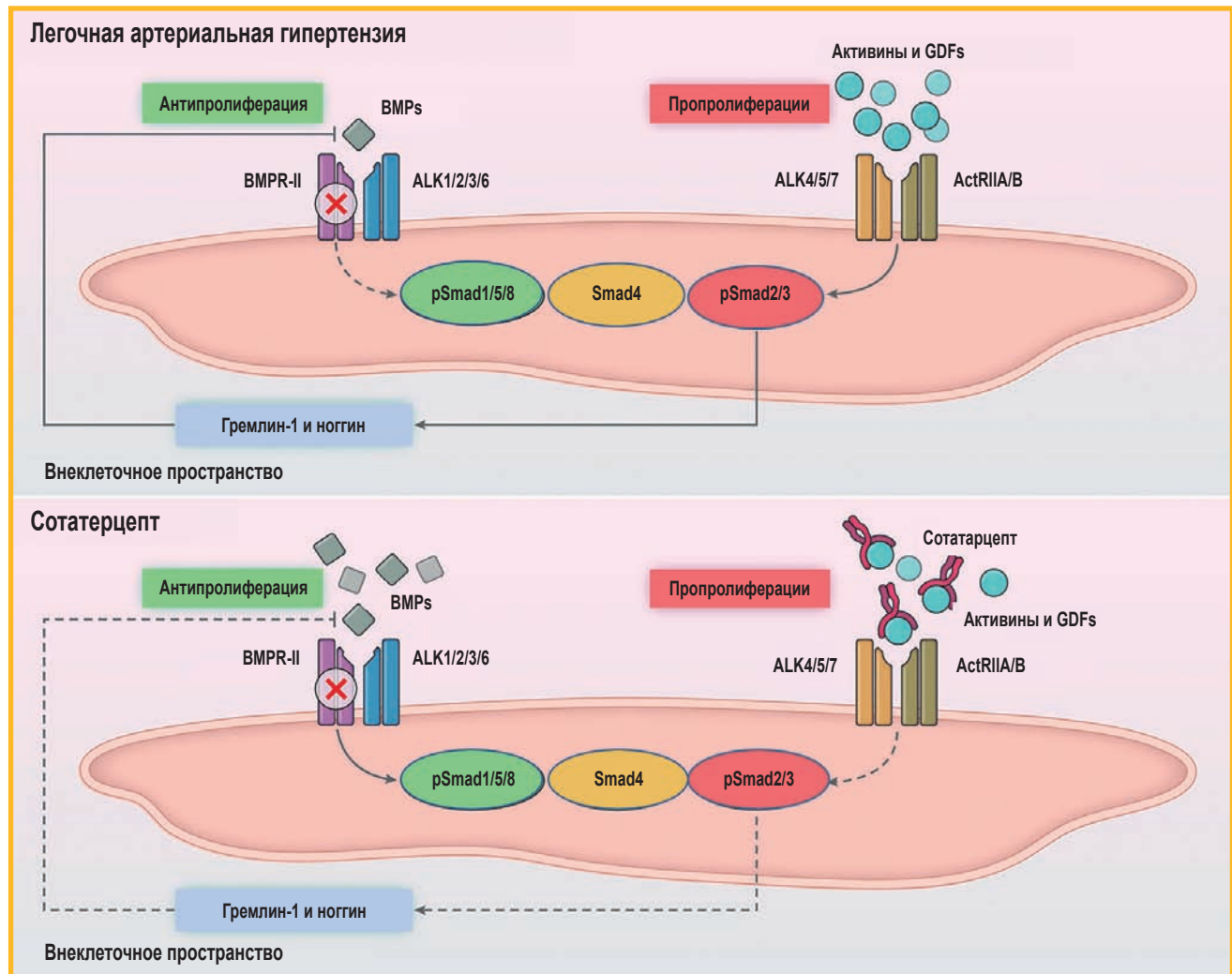


Рис. 2. Предлагаемый механизм действия сотатерцепта при легочной артериальной гипертензии

Примечание: BMPs – костный морфогенетический белок; BMPR-II – BMP-рецептор II типа; ActRIIA – рецептор активина человека типа IIA; GDFs (*growth differentiation factors*) – факторы дифференцировки роста; ALK – ингибитор рецептора TGF- β .

Figure 2. Proposed mechanism of action of sotatercept in pulmonary arterial hypertension

базисную терапию по поводу ЛАГ. Пациенты были распределены на 3 группы:

- пациенты 1-й группы получали сотатерцепт для подкожного введения в соотношении 3 : 3 : 4 в дозе 0,3 мг / кг 1 раз в 3 нед.;
- пациенты 2-й группы — 0,7 мг / кг 1 раз в 3 нед.;
- пациенты 3-й группы — плацебо.

Отмечалось достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе (первичная контрольная точка) и маркера NT-proBNP (вторичная конечная точка). Также отмечалось увеличение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (вторичная конечная точка). При написании данной статьи использовались результаты III фазы 24-недельного РКИ STELLAR по исследованию эффективности сотатерцепта [7]. Сотатерцепт в качестве монотерапии или в комбинации с ЛАГ-специфической терапией получали 163 пациента, плацебо — 160. На 24-й неделе медиана изменения дистанции по сравнению с исходным показателем при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (первичная конечная точка) составила 34,4 м (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 33,0–35,5) в группе сотатерцепта и 1,0 м (95%-ный ДИ — 0,3–3,5) — в группе плацебо. Из 9 вторичных конечных точек исследования первые 8 были значительно улучшены при приеме сотатерцепта по сравнению с плацебо. Долгосрочные побочные явления, дополнительные контрольные точки, а также эффективность сотатерцепта у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, будут дополнительно изучены в открытом исследовании SOTERIA.

Такролимус (FK506) представляет собой ингибитор кальциневрина, используемый для индукции иммуносупрессии после трансплантации солидных органов [8]. В исследовании [9] на мышинных моделях показано, что он также является мощным активатором BMP2, при назначении которого у пациентов с ЛАГ уменьшается эндотелиальная дисфункция, гипертрофия правого желудочка (ПЖ) и снижается систолическое давление в ПЖ (RVSP). По данным РКИ [10] *TransformPAH* с участием пациентов с ЛАГ ($n = 23$) в течение 16 нед. изучалась безопасность, переносимость определенных концентраций препарата в плазме крови, а также эффективность таргетной такролимусной терапии. В результате у некоторых пациентов отмечалось более выраженное увеличение экспрессии BMP2 по сравнению с таковой в группе контроля, что, по-видимому, связано с увеличением дистанции 6-МШТ, снижением NT-proBNP у некоторых субъектов, но эти изменения не были достоверно значимыми.

Ингибирование метаболического пути тромбоцитарного фактора роста

Патологическая пролиферация эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток капилляров, фибробластов при ЛАГ может быть связана с аномальным увеличением продукции фактора роста тромбоцитов (PDGF) [11].

По данным исследований, проведенных на животных моделях, указывается, что лекарственно-индуцированное ингибирование различных тирозинкиназных молекул, участвующих в передаче сигнала пути PDGF, может предотвращать клеточную пролиферацию интимы легочных артерий [12].

Первым препаратом из класса ингибиторов тирозинкиназ, исследованным для лечения пациентов с ЛАГ, стал иматиниб — пероральный химиотерапевтический агент, используемый в терапии злокачественных новообразований. Его эффективность доказана результатами доклинических и клинических исследований [13]. Так, в рамках 24-недельного РКИ IMPRES [14] в схему двойной и тройной ЛАГ-специфической терапии, которую получали пациенты с ЛАГ добавили иматиниб. В результате отмечено достоверное улучшение результатов 6-МШТ, снижение ЛСС, а также улучшение функции ПЖ [15]. Однако серьезные осложнения (44 % случаев) и в связи с этим частая отмена препарата (33 % случаев), отмеченные у пациентов с тяжелой ЛАГ, скорее всего, не позволяют применять иматиниб в рутинной клинической практике. При этом серьезных осложнений, по-видимому, можно избежать, используя другой путь доставки препарата. Именно поэтому новый препарат сералутиниб — сильнодействующий низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецептора PDGF — предназначен для ингаляционного введения. Совсем недавно завершена II фаза РКИ TORREY [16] по изучению влияния сералутиниба на улучшение легочной гемодинамики у пациентов с ЛАГ II и III функционального класса с улучшением. Согласно предварительным результатам исследования компании *Gossamerbio* была достигнута первичная конечная точка (достоверное снижение ЛСС), а также вторичные конечные точки — увеличение дистанции 6-МШТ, а также уменьшение маркера NT-proBNP через 24 нед. лечения [17].

Воздействие на митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс

Известно, что у больных ЛАГ клетки легочных капилляров перестраивают свой метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз, что приводит к митохондриальной дисфункции, которая индуцирует аномальную пролиферацию эндотелия и ремоделирование легочных капилляров [18]. Уменьшение доли аэробного метаболизма приводит к накоплению активных форм кислорода, повышающих сосудистый тонус [19]. Препарат бардоксолон блокирует нуклеарный фактор kB путем активации фактора транскрипции Nrf2, который индуцирует молекулярные пути, способствующие разрешению воспаления путем восстановления функции митохондрий, снижения оксидательного стресса и ингибирования провоспалительной передачи сигналов. В ходе исследования II фазы LARIAT бардоксолон был добавлен к базисной терапии (пациенты принимали как минимум 1 ЛАГ-специфический препарат). Через 16 нед. отмечалось достоверное увеличение дистанции при выполнении 6-МШТ. Однако исследования III фазы (RANGER

и CATALYST) были приостановлены ввиду риска заражения данной компрометированной группы вирусом SARS-CoV-2 [3].

Дихлорацетат (ДХА) также может восстанавливать аэробное окисление глюкозы. По данным доклинических исследований показано, что дихлорацетат активирует пируватдегидрогеназу, тем самым снижая продукцию активных форм кислорода, которая участвует в ремоделировании легочных капилляров [20]. По результатам 16-недельного исследования I фазы ($n = 20$) продемонстрированы безопасность и способность снижать давление в легочной артерии и ЛСС у пациентов с ЛАГ при применении дихлорацетата [21].

Ранолазин представляет собой производное пиперазина, ингибирует постоянный поток натрия внутрь клеток сердечной мышцы и способствует повышению окисления глюкозы в митохондриях. Ранолазин в настоящее время одобрен в качестве второй линии лечения ишемической болезни сердца [22]. Ранолазин исследовался в ходе 6-месячного РКИ [23], в ходе которого изучалось его влияние на пациентов со стабильной ЛАГ (получавших ЛАГ-специфическую терапию) с дисфункцией ПЖ (фракция выброса ПЖ < 45 %). Отмечалось значительное увеличение фракции выброса ПЖ в конце лечения по сравнению с исходным уровнем в группе ранолазина с поправкой на исходные значения, возраст и пол.

Ингибиторы Rho-киназы

Внутриклеточный сигнальный путь RhoA/Rho-киназы играет важную роль в патогенезе ЛАГ, т. к. способен индуцировать пролиферацию эндотелиоцитов легочных сосудов, вызывая сужение их просвета [24]. Именно поэтому Rho-киназа представляет собой потенциально новую терапевтическую мишень для лечения ЛАГ. Фасудил является одним из наиболее часто используемых ингибиторов Rho-киназы и применяется в клинической практике в качестве средства для предотвращения спазма сосудов после субарахноидального кровоизлияния. *Y. Fukumoto et al.* [25] проведено РКИ с участием пациентов с ЛАГ ($n = 20$), получавших перорально фасудил пролонгированного действия. Через 30 мес. продемонстрировано значительное увеличение сердечного индекса, тем не менее увеличения дистанции при выполнении 6-МШТ не наблюдалось.

Положительные результаты экспериментов с ингибиторами Rho-киназы как в доклинических, так и в клинических исследованиях свидетельствуют о необходимости проведения более крупных клинических испытаний для изучения их эффективности и безопасности при ЛАГ.

Вазоактивный интестинальный пептид представляет собой нейрогормон, вызывающий вазодилатацию и предотвращающий ремоделирование сосудов. У пациентов с ЛАГ обнаруживается низкая концентрация вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови [3]. Препарат пемзивиптадил — аналог вазоактивного интестинального пептида в виде подкожных инъекций — в настоящее время изучается в исследовании II фазы у пациентов с ЛАГ [26].

Воздействие на сигнальный путь серотонина

Серотонин является вазоконстриктором, который способствует гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток, окружающих легочные капилляры, что приводит их к выраженной вазоконстрикции [27]. Имеются данные о повышенном уровне серотонина в плазме крови и сниженном его содержании в тромбоцитах у пациентов с ЛАГ [28]. Эти данные позволили предположить, что ингибирование синтеза серотонина и / или блокирование его рецепторов потенциально могут быть использованы для лечения таких пациентов. Однако по данным всех проведенных исследований показана неэффективность препаратов данной группы [24]. В настоящий момент в рамках II фазы РКИ ELEVATE-2 изучается влияние нескольких доз родатрилата этила у пациентов с идиопатической ЛАГ, при приеме которого снижается уровень серотонина в периферической крови и легких путем ингибирования фермента биосинтеза триптофангидроксилазы [29].

Терапия, нацеленная на сигнальный путь эстрогена

Потенциально новым методом лечения ЛАГ, по-видимому, может являться лекарственное воздействие на сигнальные пути эстрогена [30]. Однако роль женских гормонов в патогенезе ЛАГ неоднозначна ввиду полученных абсолютно противоположных данных клинических исследований, по данным которых показана патогенная роль эстрогенов при ЛАГ, и доклинических испытаний, в ходе которых описан их защитный эффект. Кроме того, метаболиты эстрадиола могут оказывать неоднозначное действие, так, 16 α -гидроксиэстрон обладает воспалительными и пролиферативными свойствами, тогда как 2-гидроксиэстрадиол и 2-метоксиэстрадиол оказывают противовоспалительный и антипролиферативный эффект [3]. Таким образом, нарушения баланса метаболитов эстрадиола может играть важную роль в патогенезе ЛАГ. На основании позитивных результатов доклинических и клинических [31] исследований запланировано РКИ II фазы PHANTOM по изучению блокатора фермента ароматазы анастрозола у пациентов с ЛАГ [32]. Также в настоящий момент проводится РКИ, в котором будет оцениваться влияние тамоксифена (селективного ингибитора рецепторов эстрогена) на функциональные возможности, биомаркеры, эхокардиографические параметры, дистанцию 6-МШТ и качество жизни в течение 24 нед. у пациентов с ЛАГ [33].

Моноклональные антитела к рецептору эндотелина

По результатам доклинических исследований применения гетагозумаба (GMA301) — моноклонального антитела к рецепторам эндотелина типа A — показаны многообещающие результаты по лечению индуцированной гипоксией и монокроталином ЛАГ на моделях обезьян [34]. Также по данным клинического исследования IA фазы (Австралия) ($n = 6$) обнаружено, что гетагозумаб безопасен и хорошо переносится

во всех дозах при внутривенном введении (75, 200, 500 и 1 000 мг). Серьезных нежелательных явлений не выявлено. В настоящее время гетагозумаб проходит фазу Ib клинических испытаний. Данный препарат и другие моноклональные антитела могут несомненно рассматриваться как новое и эффективное лечение для пациентов с ЛАГ [35].

Ингибирование рецепторов тромбоксана

Тромбоксан А₂ (ТхА₂) — мощный вазоконстриктор, индуктор агрегации тромбоцитов и фиброза, провоспалительный агент и митоген, привлекает особое внимание в качестве потенциальной терапевтической мишени для ЛАГ. Показано, что у взрослых пациентов с данным заболеванием уровни 24-часовой экскреции тромбоксана повышены по сравнению с контролем, тогда как 24-часовая экскреция 2,3-динор-6-кето-простагландина F_{1α} (стабильный метаболит простагличина), напротив, значительно снижена [36]. По результатам исследования по использованию радиофармпрепарата для оценки экспрессии ТхА₂ показано, что экспрессия этих рецепторов значительно повышена в ПЖ у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами [37].

Именно поэтому был разработан новый препарат — антагонист ТхА₂ (NTP42), при приеме которого в доклинических исследованиях на грызунах с ЛАГ, индуцированной монокроталином, отмечено снижение среднего давления в легочной артерии и систолического давления в ПЖ, при этом эффекты препарата сравнивались с таковыми при приеме силденафила и селексиапага, а результаты оказались сравнимыми со стандартной терапией [38].

Терапия, направленная на аутовоспалительные механизмы

Известно также, что ЛАГ связана с системными аутоиммунными заболеваниями [1]. На гистологических срезах ткани легких, полученных от пациентов с ЛАГ, отмечается периваскулярная инфильтрация различными иммунными клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки) [39]. Также у пациентов с ЛАГ выявлены более высокие уровни фактора некроза опухоли-α (TNF)-α, интерлейкина (IL)-1 и -6 [40], а некоторые из этих цитокинов (IL-6) и хемокинов связаны с неблагоприятным прогнозом и могут использоваться в качестве маркеров прогрессирования заболевания [41]. Именно поэтому воздействие на данные воспалительные агенты с помощью моноклональных антител представляет огромный интерес.

Так, в ходе открытого исследования II фазы TRANSFORM-UK пациентам с ЛАГ ($n = 29$), за исключением лиц с заболеваниями соединительной ткани, внутривенно ежемесячно в течение 6 мес. вводился тоцилизумаб (моноклональное антитело к IL-6) в дозе 8 мг / кг. У обследуемых наблюдалось снижение С-реактивного белка и IL-6, однако значительного снижения ЛСС и других показателей не отмечено [42].

Потенциальной мишенью может быть также IL-1. Так, по данным исследования с участием пациентов с идиопатической ЛАГ ($n = 6$) при использовании рекомбинантного антагониста рецептора IL-1 (анакинры) зафиксировано уменьшение С-реактивного белка и уровня IL-6, однако значительных изменений в количестве циркулирующего NT-proBNP, пиковом потреблении кислорода или систолической функции ПЖ по сравнению с исходными показателями не отмечено [43]. Установлена также безопасность анакинры, но для оценки эффективности препарата необходимо проведение более длительных и крупных исследований, т. к. при столь немногочисленной выборке сделать какие-либо однозначные выводы не представляется возможным.

В ходе других экспериментальных работ на животных моделях показано, что при использовании анти-TNF-α [44], анти-CD-20 [24] моноклональных антител также снижается скорость прогрессирования ЛАГ и улучшаются гемодинамические показатели. Однако все они потенциально могут быть использованы для лечения пациентов с ЛАГ, поэтому требуются дальнейшие клинические исследования по применению данных препаратов.

Терапия с использованием микроРНК

МикроРНК представляют собой эндогенные малые некодирующие РНК (21–23 нуклеотида), регулирующие функции сайленсинга РНК и посттранскрипционной экспрессии генов [45]. У пациентов с ЛАГ наблюдаются нарушения регуляции микроРНК. Обнаружено, что несколько микроРНК, экспрессируемых в легких при ЛАГ, изменены по сравнению со здоровыми донорами, в то время как у пациентов с ЛАГ микроРНК-138, микроРНК-145 и микроРНК-210 активируются в неизмененных гладкомышечных клетках капилляров легочных артерий, а экспрессия микроРНК-124, микроРНК-204 и микроРНК-206 подавляется [24].

По результатам исследований по изучению влияния терапии микроРНК на ЛАГ продемонстрировано [46], что при экзосомальной комбинированной терапии микроРНК-181a-5p и микроРНК-324-5p снижается давление и гипертрофия в ПЖ, пролиферация клеток и ангиогенез на мышечных моделях в сравнении с доставкой одного варианта микроРНК.

Также имеются сообщения об эффективности генной терапии и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в лабораторных условиях на животных, что позволяет надеяться на то, что в скором будущем появится возможность применять уникальные терапевтические средства, способные излечивать ЛАГ (рис. 3) [47].

Заключение

Таким образом, в настоящий момент терапия ЛАГ является актуальной проблемой, при этом продолжаются активные исследования по изучению новых терапевтических мишеней для лечения этой сложнейшей

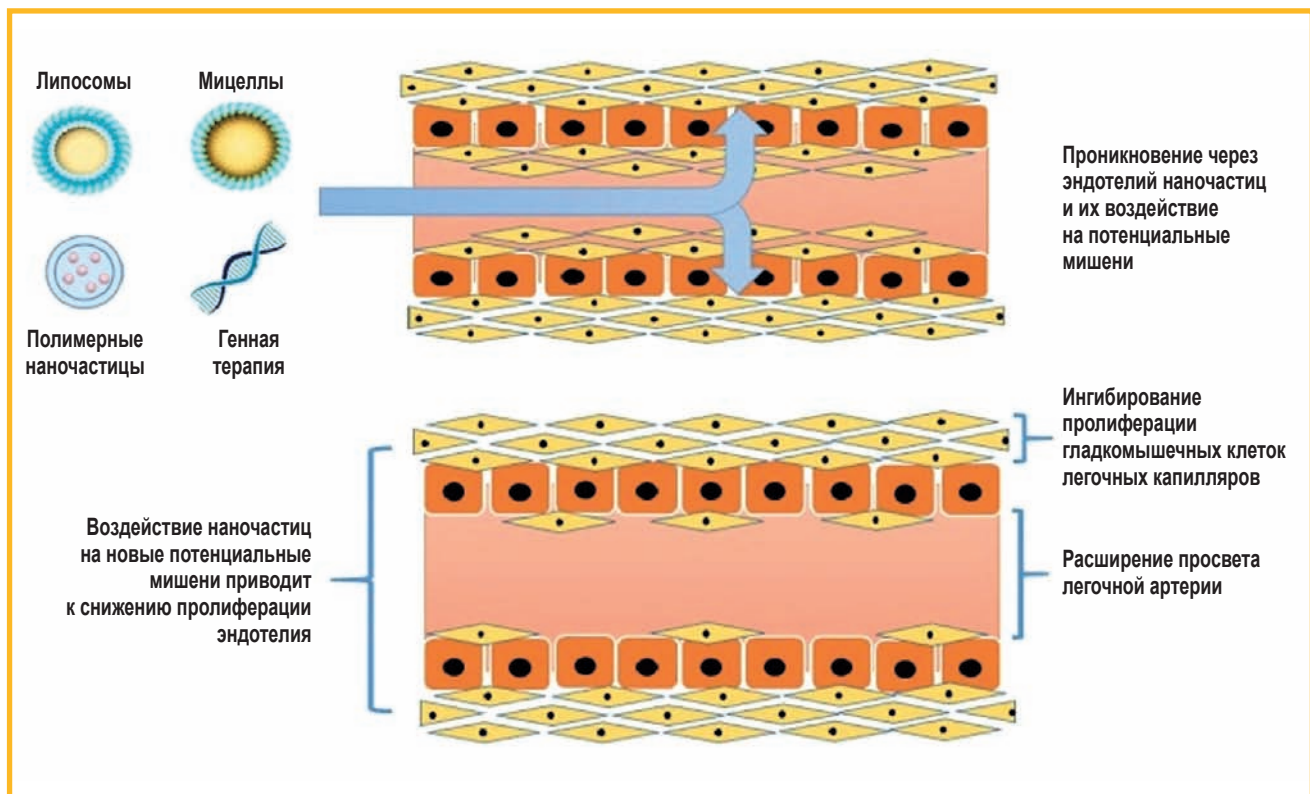


Рис. 3. Новые перспективные методы лечения легочной артериальной гипертензии
Figure 3. New promising methods for the treatment of pulmonary arterial hypertension

патологии, разрабатываются потенциальные препараты для них, изучаются новые способы доставки уже известных лекарств с использованием нанотехнологий (липосомы, полимерные наночастицы).

Литература / References

- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur. Heart J.* 2022; 43 (38): 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Xiao Y., Chen P.P., Zhou R.L. et al. Pathological mechanisms and potential therapeutic targets of pulmonary arterial hypertension: a review. *Aging. Dis.* 2020; 11 (6): 1623–1639. DOI: 10.14336/AD.2020.0111.
- Qaiser K.N., Tonelli A.R. Novel treatment pathways in pulmonary arterial hypertension. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2021; 17 (2): 106–114. DOI: 10.14797/CBHS2234.
- Guignabert C., Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (2): 2002341. DOI: 10.1183/13993003.02341-2020.
- Sherman M.L., Borgstein N.G., Mook L. et al. Multiple-dose, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of sotatercept (ActRII-A-IgG1), a novel erythropoietic agent, in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53 (11): 1121–1130. DOI: 10.1002/jcph.160.
- Yung L.M., Yang P., Joshi S. et al. ACTRII-A-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12 (543): eaaz5660. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5660.
- Hoeper M.M., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (16): 1478–1490. DOI: 10.1056/NEJMoa2213558.
- Araya A.A., Tasnif Y. Tacrolimus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544318/>
- Spiekerkoetter E., Tian X., Cai J. et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3600–3613. DOI: 10.1172/JCI65592.
- Spiekerkoetter E., Sung Y.K., Sudheendra D. et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1602449. DOI: 10.1183/13993003.02449-2016.
- Perros F., Montani D., Dorfmueller P. et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 81–88. DOI: 10.1164/rccm.200707-1037OC.
- Medarametla V., Festin S., Sugarragchaa C. et al. PK10453, a non-selective platelet-derived growth factor receptor inhibitor, prevents the progression of pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 82–102. DOI: 10.1086/674881.
- Schermuly R.T., Dony E., Ghofrani H.A. et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (10): 2811–2821. DOI: 10.1172/JCI24838.
- Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation.* 2013; 127 (10): 1128–1138. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765.
- Shah A.M., Campbell P., Rocha G.Q. et al. Effect of imatinib as add-on therapy on echocardiographic measures of right ventricular function in patients with significant pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (10): 623–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu035.
- Frantz R.P., Benza R.L., Channick R.N. et al. TORREY, a Phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of inhaled soralutinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2021; 11 (4): 20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
- Gossamer Bio. Gossamer Bio announces soralutinib meets primary endpoint in phase 2 torrey study in pah. Available at: <https://ir.gossamerbio.com/news-releases/news-release-details/gossamer-bio-announces-soralutinib-meets-primary-endpoint-phase/>
- Archer S.L. Acquired mitochondrial abnormalities, including epigenetic inhibition of superoxide dismutase 2, in pulmonary hypertension

- and cancer: therapeutic implications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 903: 29–53. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_3.
19. Stephen Y. Chan, Lewis J. Rubin. Metabolic dysfunction in pulmonary hypertension: from basic science to clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170094. DOI: 10.1183/16000617.0094-2017.
 20. Michelakis E.D., McMurtry M.S., Wu X.C. et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation.* 2002; 105 (2): 244–250. DOI: 10.1161/hc0202.101974.
 21. Michelakis E.D., Gurtu V., Webster L. et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (413): eaao4583. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao4583.
 22. Rouhana S., Virsolvy A., Fares N. et al. Ranolazine: an old drug with emerging potential; Lessons from pre-clinical and clinical investigations for possible repositioning. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 15 (1): 31. DOI: 10.3390/ph15010031.
 23. Han Y., Forfia P., Vaidya A. et al. Ranolazine improves right ventricular function in patients with precapillary pulmonary hypertension: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Card. Fail.* 2021; 27 (2): 253–257. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.10.006.
 24. Zolty R. Novel experimental therapies for treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Exp. Pharmacol.* 2021; 13: 817–857. DOI: 10.2147/JEP.S236743.
 25. Fukumoto Y., Yamada N., Matsubara H. et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.* 2013; 77 (10): 2619–2625. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0443.
 26. ClinicalTrials.gov. Phase 2 study to assess safety, tolerability and efficacy of once weekly SC pemzivaptadil (PB1046) in subjects with symptomatic PAH (VIP). 2022; No.NCT03556020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556020>
 27. Liu Y., Fanburg B.L. Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (2): 182–191. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0163OC.
 28. Hervé P., Launay J.M., Scrobohaci M.L. et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* 1995; 99 (3): 249–254. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80156-9.
 29. Lazarus H.M., Denning J., Wring S. et al. A trial design to maximize knowledge of the effects of rodatristat ethyl in the treatment of pulmonary arterial hypertension (ELEVATE 2). *Pulm. Circ.* 2022; 12 (2): e12088. DOI: 10.1002/pul2.12088.
 30. Cassady S.J., Soldin D., Ramani G.V. Novel and emerging therapies in pulmonary arterial hypertension. *Front. Drug Dis.* 2022; 2. DOI: 10.3389/fddsv.2022.1022971.
 31. Kawut S.M., Archer-Chicko C.L., DeMichele A. et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 360–368. DOI: 10.1164/rccm.201605-1024OC.
 32. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018.
 33. ClinicalTrials.gov. Austin E. Tamoxifen Therapy to Treat Pulmonary Arterial Hypertension (T3PAH). 2022; No.NCT03528902. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528902>
 34. Haryono A., Ramadhiani R., Ryanto G.R.T., Emoto N. Endothelin and the cardiovascular system: the long journey and where we are going. *Biology (Basel).* 2022; 11 (5): 759. DOI: 10.3390/biology11050759.
 35. Zhang C., Jing S. Therapeutic antibody approach for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Dis.* 2021; 1 (1): 15–19. DOI: 10.46439/cardiology.1.002.
 36. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 70–75. DOI: 10.1056/NEJM199207093270202.
 37. Katugampola S.D., Davenport A.P. Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT(1) receptor antagonist losartan. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 134 (7): 1385–1392. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704416.
 38. Mulvaney E.P., Reid H.M., Bialesova L. et al. NTP42, a novel antagonist of the thromboxane receptor, attenuates experimentally induced pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 85. DOI: 10.1186/s12890-020-1113-2.
 39. Savi R., Pullamsetti S.S., Kolbe J. et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (9): 897–908. DOI: 10.1164/rccm.201202-0335OC.
 40. Liang S., Desai A.A., Black S.M., Tang H. Cytokines, chemokines, and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1303: 275–303. DOI: 10.1007/978-3-030-63046-1_15.
 41. Prins K.W., Archer S.L., Pritzker M. et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (3): 376–384. DOI: 10.1016/j.healun.2017.08.011.
 42. Toshner M., Rothman A. IL-6 in pulmonary hypertension: why novel is not always best. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 2000314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2020.
 43. Trankle C.R., Canada J.M., Kadariya D. et al. IL-1 blockade reduces inflammation in pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure: a single-arm, open-label, phase IB/II pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (3): 381–384. DOI: 10.1164/rccm.201809-1631LE.
 44. Bell R.D., White R.J., Garcia-Hernandez M.L. et al. Tumor necrosis factor induces obliterative pulmonary vascular disease in a novel model of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (10): 1759–1770. DOI: 10.1002/art.41309.
 45. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
 46. Sindi H.A., Russomanno G., Satta S. et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 1185. DOI: 10.1038/s41467-020-14966-x.
 47. Dhoble S., Patravale V., Weaver E. et al. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension. *Int. J. Pharm.* 2022; 621: 121792. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121792.

Поступила: 22.06.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: June 22, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Хачатуров Михаил Викторович – студент VI курса Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>)

Michael V. Kchachaturov, 6th year student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Min-

istry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>)

Царева Наталья Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая

лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Хачатуров М.В. — написание статьи, значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных

Царева Н.А. — доработка статьи и утверждение ее окончательного варианта

Авдеев С.Н. — ответственность за целостность всех частей статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Khachaturov M.V. — writing the article, significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis and interpretation of the data obtained

Tsareva N.A. — revision of the article and approval of its final version

Avdeev S.N. — responsibility for the integrity of all parts of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.