

ОГЛЯДИ

УДК 616.131

Є.В. Стрелков, С.Б. Французова, О.С. Хромов

Гіпоксична легенева гіпертензія: сучасні погляди на патогенез та шляхи її фармакологічної корекції

У статті проаналізовано сучасні підходи до фармакологічної корекції гіпоксичної легеневої гіпертензії у взаємозв'язку з механізмами її розвитку, а також розглянуто перспективні напрямки досліджень для створення нових фармакологічних препаратів у цій галузі.

Ключові слова: гіпоксична легенева гіпертензія, гіпоксія, ендотелій, реактивні форми кисню, ліпосоми.

ВСТУП

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це стан, який має ідіопатичну природу або виникає внаслідок впливу широкого спектра патологічних факторів і характеризується поступовим підвищенням легеневого судинного опору та тиску у легеневій артерії, що призводить до розвитку недостатності правого шлуночка, а за умов декомпенсації – до летальних наслідків. Діагноз ЛГ визначається при середньому тиску у легеневій артерії вище ніж 25 мм рт. ст. у стані спокою та 50 мм рт. ст. при фізичному навантаженні [1].

Розрізняють первинну (спорадичну, есенціальну) ЛГ та вторинну, що виникла як наслідок інших захворювань. Есенціальна ЛГ є патологією невідомої етіології, що швидко прогресує і за відсутності лікування призводить до передчасної смерті хворого. Слід відмітити, первинна ЛГ – це рідкісне захворювання, яке виявляється у 1–2 людей на мільйон [1].

Вторинна ЛГ виникає на тлі багатьох захворювань дихальної та серцево-судинної системи і є поширеною причиною інвалідизації та смертності. Незважаючи на етіо-

логію (вплив токсинів, аутоімунні та механічні ушкодження), у більшості випадків розвиток даної патології тією чи іншою мірою супроводжується гіпоксією. Остання може бути як однією з першопричин, так і виникати з часом як наслідок інших патологічних процесів, посилюючи прояви захворювання [1, 63].

Серед чинників, які викликають вторинну ЛГ можуть бути обструкція верхніх дихальних шляхів, обструктивне нічне апное, гіповентиляція при ожирінні, дисфункція дихального центру тощо. Крім того, гіпоксія може бути пов'язана з такими захворюваннями легень, як хронічна обструктивна хвороба, муковісцидоз, інтерстиціальний фіброз, бронхолегенева дисплазія, радіаційний фіброз, пухлина легень, колагенози [63]. Нейром'язові, скелетні порушення (сколіоз, м'язова дистрофія Дюшена, поліомієліт), високогірна гіпоксія також можуть призводити до гіпоксичної легеневої гіпертензії (ГЛГ) [63]. Такі фактори, як ушкодження паренхіми легень і запалення здатні безпосередньо викликати ЛГ, але у цих ситуаціях гіпоксія, безумовно, робить значний внесок у розвиток патології. Як у

© Є.В. Стрелков, С.Б. Французова, О.С. Хромов

згаданих, так і у багатьох інших випадках в основі розвитку ЛГ лежить явище гіпоксичної легеневої вазоконстрикції (ГЛВ).

Пускові механізми ГЛГ. ГЛВ є дуже консервативним процесом, що проявляється як у ссавців, так і у птахів і рептилій. Її вираженість залежить від біологічного виду, віку, статі, досліджуваного об'єкту та деяких генетичних факторів. Вона ініціюється помірною гіпоксією при парціальному тиску кисню в альвеолах меншому ніж 100 мм рт.ст. Головними ефекторними клітинами ГЛВ є прекапілярний шар гладеньком'язових клітин (ГМК) резистивних судин, що знаходяться у вході в ацинус [35, 79].

У фізіологічних умовах ГЛВ обмежує кровообіг ділянок легень з порушеною вентиляцією, наприклад, внаслідок обструкції, спрямовуючи таким чином кров до інших ділянок. У результаті цієї реакції зберігається загальний рівень газообміну, оскільки вирівнюється співвідношення альвеолярної вентиляції та перфузії, зменшується альвеолярне шунтування крові [45].

Відомо, що механізм ГЛВ має саморегуляторний характер. Під впливом гіпоксії в ізольованих ГМК легневих артерій підвищується внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), що призводить до їх скорочення. По суті, вони являють собою як сенсорні, так і ефекторні клітини при відповіді судинного русла на гіпоксію [44, 70, 79]. У разі тривалої гіпоксії до них приєднуються й ендотеліальні клітини [5].

Розглядається декілька теорій стосовно того, яким чином клітини «відчувають» зниження парціального тиску кисню. Одна з найпоширеніших з них пов'язана зі змінами у метаболізмі ГМК легневих артерій під час гіпоксії. Багатьом дослідникам видається досить закономірним, що зміни енергетичного статусу та метаболізму клітини за умов дефіциту кисню можуть бути сигналом для розвитку ГЛВ. Такими сигналами теоретично можуть бути

зміни концентрації аденозинтрифосфату (АТФ), окисно-відновний потенціал цитоплазми, співвідношення окиснених і відновлених форм деяких коферментів (наприклад $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$) або зміни в утворенні реактивних форм кисню (РФК) [38]. Отже, можливо припустити, що сенсорами зниження парціального тиску кисню є мітохондрії [71].

Існує два основних аргументи на користь теорії про участь мітохондрій у реакціях клітини на зміни напруження кисню: по-перше, інгібітори електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) мітохондрій специфічно пригнічують ГЛВ [44, 76]; по-друге, ГМК легневих артерій без функціонуючого дихального ланцюга не демонструють відповіді на гіпоксію [75]. Водночас не має єдиної думки стосовно того, яким саме чином цей сигнал від мітохондрій викликає підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Вивчаючи механізми розвитку ГЛВ, багато дослідників останнім часом сконцентрували свою увагу навколо ролі РФК. Насамперед це супероксид-аніон і перекис водню, які можуть виступати сигнальними молекулами [24]. Відомо, що в ЕТЛ-перехід електронів з комплексів I та III на молекулярний кисень призводить до утворення супероксидних радикалів (O_2^-) [69]. Останні перетворюються супероксиддисмутазою на перекис водню (H_2O_2) і можуть дифундувати крізь мембрану мітохондрії до цитозолу. Супероксидний радикал також може пройти крізь аніонний канал і потрапити в екстрамітохондріальний простір [76].

Окисно-відновна теорія Арчера [8] оснований на ідеї, що в умовах нормоксії конститутивне утворення РФК у комплексах I та III ЕТЛ мітохондрій підтримує кальцієві канали в окисненому, тобто активному стані. Він вважає, що під час гіпоксії транспорт електронів по ЕТЛ погіршується, і через це суттєво зменшується утворення РФК, що в свою чергу відновлює елементи калієвих каналів і

спричинює пригнічення їхньої активності, деполаризацію мембрани та вхід Ca^{2+} до клітини через канали L-типу. Таким чином, проксимальні інгібітори ЕТЛ повинні імітувати гіпоксію, спричинювати підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ та, у зв'язку з цим, вазоконстрикцію. Добре відомо, що такі проксимальні інгібітори, як ротенон, і справді викликають вазоконстрикцію на тлі нормоксії у перфузованих легенях та ізольованих судинах [7, 8, 76]. Ця відповідь є транзиторною та меншою за ту, що викликається гіпоксією. Водночас є відомості і про відсутність вазоконстрикції або підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ на тлі вищезгаданих блокативів [39].

Свідчення, що підтримують альтернативну гіпотезу, здаються більш ґрунтовними. Вона полягає в тому, що гіпоксія, очевидно, спричинює парадоксальне підвищення утворення РФК у комплексі III, ініціюючи підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [24, 39, 75, 76]. Відповідно, антиоксиданти та каталаза повинні пригнічувати ГЛВ та/або підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ без імітації гіпоксії, і це було показано багатьма авторами [75, 76]. Крім того, інгібітори, що діють проксимальніше убісеміхінону в комплексі III також пригнічують і розвиток ГЛВ [39, 76]. Центральна роль цього комплексу та убісеміхінону підтверджується і даними про те що, інгібітори ЕТЛ, які діють дистально, такі, як ціанід (впливав на термінальну цитохромоксидазу в комплексі IV) та антимицин А (впливає на цитохром b562 дистальніше убісеміхінону в комплексі III) нездатні попередити ГЛВ, і навіть можуть стимулювати її розвиток та/або підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [7, 39, 75, 76]. Але є свідчення того, що антимицин пригнічує утворення РФК [7, 44].

Між двома вищезгаданими гіпотезами, як ми бачимо, існує очевидне протиріччя. Разом з тим деякі факти вказують, на наш погляд, що підвищення РФК при гіпоксії є більш імовірним, ніж зниження. По-перше, окисно-відновна теорія передбачає імітацію відповіді на гіпоксію легеневи артерій під

впливом антиоксидантів і каталази, в той час як було показане тільки пригнічення ГЛВ [75, 76], а це є закономірним, якщо утворення РФК при гіпоксії насправді підвищується. По-друге, дослідження показали, що сукцинат, забезпечуючи електронами комплекс III, досить швидко відновлює ГЛВ за наявності ротенону, що передбачалося теорією підвищення вмісту РФК [39]. І, по-третє, донор супероксид-аніона LY83583 викликає скорочення легеневи артерій водночас індукує дилатацію системних судин [36]. Слід зазначити, що дані стосовно впливу антиоксидантів на розвиток ГЛВ дещо суперечливі. У деяких випадках вони або пригнічують, або не впливають на перебіг легеневої вазоконстрикції [9, 20, 31].

Отже, були зроблені спроби застосувати антиоксиданти для терапії ГЛГ. У дослідженнях на тваринах неодноразово показано, що антиоксиданти (зокрема N-ацетилцистеїн, ердостеїн та алопуринол) пригнічують або попереджують розвиток хронічної ЛГ та гіпертрофію правого шлуночка, викликаних гіпоксією [32, 70]. Також відомо, що в легенях хворих на ЛГ (як первинну, так і вторинну), розвивається окисний стрес [32, 33], але до цього часу практично не досліджували можливості корекції порушень легеневого кровообігу при гіпоксії за допомогою антиоксидантів у людей.

Іонні процеси у розвитку ГЛГ. ГЛВ ізольованих судин має двофазний характер і складається з початкової транзиторної констрикторної відповіді – перша фаза, за якою йде повільна тривала констрикція – друга фаза [39, 53, 54, 69]. Транзиторна фаза спостерігається у дослідженнях на ізольованих артеріях малого кола кровообігу (в тому числі деендотелізованих) [81] та навіть *in vivo* [65] і може бути охарактеризована як гостра через те, що розвивається протягом декількох секунд від початку гіпоксії та триває від 2 до 6 хв [54, 65].

Ключовою подією першої фази ГЛВ є

підвищення ($[Ca^{2+}]_i$) у ГМК під впливом гіпоксії. Таке явище було показано як для ізольованих ГМК легеневи судин, так і для інтактних легеневи артерій [18, 71]. Зазвичай спостерігається стрімке транзиторне підвищення $[Ca^{2+}]_i$, [18, 24, 54]. Численні дослідження продемонстрували, що ГЛВ здебільшого залежить від позаклітинного кальцію, і що його усунення або блокада входу в ГМК суттєво пригнічує констрикцію легеневи артерій [18, 40, 54, 71].

Відома значна кількість механізмів, які потенційно могли би бути залученими до входу кальцію до ГМК під час гіпоксії. Насамперед слід відмітити потенціалзалежні кальцієві канали, головним чином L-типу. Їх блокатор верапаміл пригнічує розвиток ГЛВ у дослідженнях на ізольованих легенях і легеневи судинах [35, 40, 71]. Типовим механізмом активації потенціалзалежних кальцієвих каналів є деполяризація. Post та співавт. [48] показали, що гіпоксія спричинює деполяризацію в легеневи ГМК також пригніченням калієвих каналів. Це відкриття призвело до появи гіпотези про ключову їх роль у розвитку ГЛВ [78], яка з часом отримала широке розповсюдження. Доведено, що пригнічення різних типів калієвих каналів посилює відповідь судин на гіпоксію [43]. Але численні спостереження, накопичені за останній час, свідчать, що потенціалзалежний вхід Ca^{2+} до ГМК не є головним фактором у розвитку ГЛВ [46, 57, 72, 77]. Також деякі дослідники вважають пригнічення калієвих каналів є лише допоміжним механізмом вазоконстрикції [26]. Незважаючи на це, на початку 80-х років, коли з'ясувалося, що блокатор кальцієвих каналів L-типу ніфедипін значно активніше знижує загальний легеневи опір, ніж системний, почалося впровадження антагоністів кальцію у медикаментозному лікуванні пацієнтів з ЛГ. Слід зазначити, що найбільш поширені з них (ніфедипін, амлодипін, дилтіазем) у високих дозах ефективно знижують тиск лише приблизно у 50 %

хворих. У ще меншій частині вони здатні викликати регресію дилатації та гіпертрофії правого шлуночка. При цьому існують значні обмеження у використанні антагоністів кальцію у зв'язку з їх впливом на центральну гемодинаміку та роботу серця. Досить часто розвиток системної гіпотонії та тахікардії перешкоджає призначенню цих препаратів у адекватних дозах. У значній кількості хворих спостерігається поступове зниження ефективності антагоністів кальцію. Їхній негативний інотропний ефект є особливо несприятливим при порушенні функції правого шлуночка та може призвести до суттєвого посилення симптомів і навіть смерті хворих на ЛГ. Також дилтіазем і ніфедипін при вираженій дисфункції лівого шлуночка погіршують перебіг серцевої недостатності та збільшують смертність [1].

Якою б не була роль кальцієвих каналів L-типу, зрозуміло, що сам по собі вхід кальцію до ГМК є важливим для ГЛВ. У дослідженнях з видаленням позаклітинного Ca^{2+} або додаванням неселективного блокатора кальцієвих каналів ГЛВ суттєво пригнічувалася [54]. Насправді в гладеньких м'язах експресується велика кількість каналів, що не залежать від мембранного потенціалу та є проникними для кальцію та інших іонів, зокрема Na^+ . Такі неселективні катіонні канали пов'язані з рецепторзалежними кальцієвими каналами та механізмами ємнісного входу кальцію, що активуються при спустошенні внутрішньоклітинних депо. Нещодавно було показано, що ємнісний вхід кальцію відіграє надзвичайно важливу роль у констрикції невеликих легеневи артерій, і, як мінімум, транзиторна фаза ГЛВ (і підвищення $[Ca^{2+}]_i$, та наступне скорочення) практично повністю залежить від нього [71]. У системних артеріях подібного не спостерігається [54, 61]. Водночас $[Ca^{2+}]_i$ під час тривалої фази ГЛВ тільки частково зменшується під впливом La^{3+} , який здатен повністю блокувати

емнісний вхід кальцію [54]. Отже, під час тривалої фази ГЛВ активується додатковий потенціалнезалежний механізм входу Ca^{2+} до клітини, пов'язаний з неселективними катіонними каналами, але він залишається невідомим.

Ендотелійзалежні механізми ГЛГ. Тривала фаза гіпоксичної легеневої вазоконстрикції починається через декілька хвилин після початку гіпоксії і може тривати години і навіть доби за умов хронічної гіпоксії. Вважається, що друга фаза є фізіологічно більш важливою ніж транзиторна, завдяки їй зміни кровотоку у відповідь на зниження парціального тиску кисню підтримуються протягом усього періоду гіпоксії, призводячи врешті-решт до гіпертрофії правого шлуночка та серцевої недостатності [1, 40].

Тоді як у першій фазі ГЛВ підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ іде паралельно із наростанням тонузу легеневої артерії, під час другої концентрація кальцію залишається стабільною, але тонус судин підвищується [51, 54]. Показано, що відсутність кореляції між тонусом ГМК і $[\text{Ca}^{2+}]_i$ під час тривалої фази ГЛВ є наслідком підвищення їх кальцієвої чутливості [52]. Видалення ендотелію попереджає розвиток тривалої ГЛВ незалежно від $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у ГМК легеневої артерії [52], і констрикція у такому разі змінюється дилатацією. Таким чином, саме вплив ендотелію на ГМК легеневої судин зумовлює підвищення кальцієвої чутливості їх скоротливого апарату та викликає тривале скорочення [52]. У зв'язку з цим зміни функціональної активності легеневого ендотелію розглядаються багатьма дослідниками як головний фактор патогенезу ЛГ.

Відомо, що розвиток ендотеліальної дисфункції в умовах гіпоксії насамперед пов'язаний із порушенням структури плазматичних мембран ендотелію. Ультраструктурні дослідження демонструють ушкодження плазмолем ендотеліоцитів легеневої капілярів у тварин, які піддавалися гострій чи хронічній гіпоксії. Остання також

значно змінювала ліпідний склад мембран. Головні з них полягають у зменшенні вмісту фосфатидилхоліну та деяких інших фосфоліпідів, змінах структури та збільшенні індексу ненасиченості їх жирних кислот [63]. Усе це суттєво порушує функції плазматичної мембрани та клітинного метаболізму в цілому і може бути причиною ендотеліальної дисфункції при гіпоксії.

До порушення ліпідного складу мембран ендотеліоцитів, на наш погляд, можуть бути залучені декілька механізмів. По-перше, деградація фосфоліпідів у плазмолемі можлива внаслідок окисного стресу, викликаного гіпоксією. Вже на 10-ту хвилину гіпоксії вміст дисульфиду глутатіону в плазмі крові у щурів значно вище від норми, що вказує на активацію процесів перекисного окиснення [14]. На користь останнього також свідчить підвищення вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у клітинах легеневого ендотелію [63]. Разом з цим було виявлено і значне підвищення вмісту гідропероксиду фосфатидилхоліну [32], що, ймовірно, є наслідком активної деградації фосфатидилхоліну у плазматичних мембранах ендотеліальних клітин.

По-друге, під впливом гіпоксії пригнічується синтез фосфатидилхоліну – одного з найважливіших фосфоліпідів мембрани. У тканинах (за винятком печінки) цей фосфоліпід утворюється по шляху Кеннеді на основі наявного холіну [6]. Ключовою реакцією цього шляху є приєднання цитидину до фосфохоліну за допомогою цитидинтрифосфат-фосфохолін цитидилтрансферази, у результаті якої утворюється цитидин-5'-дифосфохолін. Важливість цієї реакції полягає в тому, що саме її швидкість є обмежувальним фактором синтезу фосфатидилхоліну. Було показано, що активність цитидилтрансферази пригнічується як при зменшенні доступності АТФ та ацидозі, які, безумовно, супроводжують гіпоксією, так і безпосередньо при зниженні парціального

тиску кисню [10, 56].

В умовах розвитку ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується порушенням структури плазматичних мембран клітин і втратою фосфоліпідів, ефективним може виявитися застосування малих моноламельярних незавантажених фосфатидилхолінових ліпосом. Відомо, що останні відновлюють ендотелійзалежну компоненту вазодилатації при артеріальній гіпертензії у щурів зі спонтанною гіпертензією та при гіпертензії, викликаній іонізуючим γ -опроміненням [2]. Крім того, фосфатидилхолінові ліпосоми здатні відновлювати нормальний тонус резистивних судин великого кола кровообігу в умовах гіпоксії [4]. Імовірним механізмом здійснення ефекту ліпосом може бути взаємодія з клітинними мембранами, що нормалізує функціональний стан ендотелію [62].

Нещодавно у дослідженнях *in vivo* було продемонстровано, що фосфатидилхолінові ліпосоми на 58 % пригнічують транзиторну та повністю усувають ендотелійзалежну фазу гіпоксичної легеневої вазоконстрикції і, таким чином, запобігають розвитку ЛГ [3]. Отже, вони можуть стати новим ефективним засобом для фармакологічної корекції ГЛГ. Слід також відзначити невелику кількість побічних ефектів, які виникають при застосуванні фосфатидилхолінових ліпосом у клініці.

Результати досліджень підтверджують, що під впливом гіпоксії ендотеліоцитами вивільняється деяка вазоконстрикторна субстанція, але встановити її природу поки що не вдалося [23, 53, 68]. Першим потенційним кандидатом на роль такої субстанції став ендотелін-1. Припускалося, що він може відігравати ключову роль у констрикції легеневої артерії при гіпоксії [59]. Проте антагоністи ендотелінових рецепторів найчастіше нездатні заблокувати розвиток ГЛВ [42, 59]. Крім того, екзогенні ендотелін-1 та ендотелін-3 пригнічують ГЛВ, якщо аплікація відбува-

лася під час гострої гіпоксії [19, 29]. Незважаючи на це, застосування блокаторів ендотелінових рецепторів є одним з сучасних напрямків розвитку фармакологічної корекції ЛГ. Одним з перших препаратів такого типу став бозентан – непептидний антагоніст ET_A - та ET_B -рецепторів. Його вплив полягає у зниженні опору легневих судин, пригніченні запальних реакцій, що попереджає збільшення проникності судин і розвиток фіброзу. Водночас антагоністи ендотелінових рецепторів спричиняють важкі побічні впливи. Насамперед це – гепатотоксичність. Зокрема, селективний блокатор ET_A -рецепторів ситаксентан, який виявився досить ефективним при фармакологічній корекції ЛГ, був заборонений у країнах Євросоюзу, Канаді та Австралії після того як спричинив декілька летальних випадків. Прийом препаратів цієї групи повинен відбуватися під постійним контролем функції печінки. Також у блокаторів ендотеліну виявлені і тератогенні властивості [1, 30]. Ще однією мішенню для фармакологічного впливу, пов'язаною з ендотелієм, стала система оксиду азоту. Дані стосовно ролі оксиду азоту в регуляції тону судин малого кола кровообігу в нормі та при ЛГ суперечливі [28], але результати досліджень, зокрема потенціація ГЛВ інгібіторами NO-синтази, дають змогу припустити, що синтез оксиду азоту не змінюється або підвищується під час гіпоксії [28]. Так, блокада NO-синтази за допомогою L-NAME не впливає на зміни тиску у правому шлуночку серця щура під час гіпоксії [65]. Показано пригнічення ГЛВ під впливом блокаторів цГМФ-фосфодіестерази у дослідженнях на ізольованих легенях щура. При цьому блокатори не впливали на перфузійний тиск в умовах нормоксії [16]. Враховуючи те, що цГМФ-фосфодіестераза інактивує вторинний посередник при синтезі NO – цГМФ, такі результати добре узгоджуються з теорією компенсаторного підвищення вмісту NO

при розвитку ГЛВ. Треба зазначити, що на вміст цГМФ у ГМК можуть впливати і інші фактори.

У клінічній практиці було показано, що опір легеневих судин зменшується при призначенні інгаляцій оксиду азоту [22]. Крім того, як показано у більшості досліджень, вони суттєво не впливають на системний артеріальний тиск [28, 50, 55]. Показана низька кореляція між змінами тиску у легеневій артерії та оксигенації, у зв'язку з чим припускається, що позитивний вплив оксиду азоту скоріше пов'язаний із ефектом перерозподілення кровотоку, ніж з його збільшенням [12]. Реакція на інгаляції NO у пацієнтів буває не завжди [12] і, ймовірно, залежить від етіології ЛГ. Одним з головних недоліків оксиду азоту як терапевтичного засобу є так званий «синдром відміни», що полягає у значному посиленні ЛГ та розвитку гіпоксемії при припиненні інгаляцій [11]. Імовірно він пов'язаний із пригніченням продукції ендогенного NO під впливом його штучного введення. Токсичність цього газу залишається предметом досліджень. Він реагує з киснем з утворенням активних оксидантів, вплив яких на клітинний метаболізм в таких умовах з'ясовано не повністю [12]. Відомо, що одним з таких продуктів взаємодії є діоксид азоту (NO₂), який є токсичною сполукою і може викликати набряк легень. Також високі концентрації оксиду азоту спричинюють метгемоглобінемію і можуть призвести до летальних випадків [15].

На відміну від екзогенного оксиду азоту блокатори цГМФ-фосфодіестерази типу 5, насамперед сілденафіл (віагра, реватіо), нині досить успішно використовуються в клініці для фармакологічної корекції ЛГ, хоча мають характерні побічні ефекти [30].

В той час як природа ендотеліозалежного вазоконстрикторного фактора, відповідального за розвиток тривалої фази ГЛВ невідома, існує більша ясність у питанні

механізму його впливу на ГМК легеневих артерій.

При дослідженні феномена кальцієвої сенситизації скоротливого апарату ГМК легеневих артерій була висунута теорія, згідно з якою потенційним медіатором сенситизації могла бути протеїнкіназа С (ПКС). Остання залучена до відповіді ГМК на велику кількість скоротливих факторів. Серед них адреналін, ендотелін-1, ангіотензин-II, серотонін, тромбоксан А₂, простагландин F_{2α} [74]. Крім того, ПКС у ГМК легеневих артерій може бути чутлива до гіпоксії. Так, у легеневих артеріях овець активність ПКС зростала на фоні гострої гіпоксії [47]. У дослідженнях на багатьох моделях було підтверджено, що ПКС модулює тонус судин малого кола кровообігу під час гіпоксії і, таким чином, бере участь у розвитку ГЛГ [51]. Так, блокада ПКС за допомогою хелеретрину повністю усуває першу фазу ГЛГ та пригнічує другу на 36 % [65]. Вагомі докази причетності ПКС до розвитку вазонстрикторної відповіді на гіпоксію були отримані у дослідженнях на мишах з генетично зумовленою відсутністю експресії ПКС-ε при незмінній експресії інших її ізоформ [41]. В ізольованих легенях ГЛВ була на 50 % менше вираженою, ніж у нормальних мишей. Різниця у відповідь на дію ангіотензину-II і гіперкалієвий розчин не спостерігалася.

Незважаючи на факти, які підтверджують важливу роль ПКС у розвитку ЛГ, блокатори цього ферменту в клініці не використовуються. Головним чином це пов'язано із низькою вибірковістю та досить високою токсичністю наявних інгібіторів ПКС.

У дослідженнях *in vitro* й *in vivo* було продемонстровано, що активація ПКС у судинах малого кола кровообігу під час гіпоксії може відбуватися під впливом фосфатидилхолінспецифічної фосфоліпази С (ФХ-ФЛС). Пригнічення останньої за допомогою блокатора D609 попереджує

розвиток ЛГ у експериментальних тварин і не впливає на системний артеріальний тиск при гіпоксичній гіпоксії, а також не викликає суттєвих змін у гемодинаміці в умовах нормоксії [65]. Є підстави припускати, що активація ФХ-ФЛС може призводити до підвищення кальцієвої чутливості ГМК легеневих судин також і незалежно від ПКС. Слід зазначити, що блокатор ФХ-ФЛС D609 є низькотоксичною сполукою, яка має також антиоксидантні властивості, але на цей час клінічні випробовування її ефективності для корекції ГЛГ ще не проводилися.

Альтернативні засоби фармакологічної корекції. Дослідження, спрямовані на пошук нових засобів терапії ЛГ, тривають. Нині розробляється та випробовується низки нових препаратів. Зокрема, вивчається можливість використання статинів у зв'язку з їх протизапальною та антипроліферативною дією. Ефективність застосування статинів при ЛГ була показана у дослідках на гризунах [34]. Клінічні дослідження у цьому напрямку тільки почалися. Як було показано, естрогени також здатні пригнічувати розвиток ЛГ у тварин, і зараз проходить перша фаза досліджень для з'ясування доцільності їх використання у клініці [49]. Для терапії ЛГ були здійснені спроби застосування антагоніста рецепторів тромбоксану A_2 , тербогрелу, але рандомізовані клінічні випробовування були передчасно припинені у зв'язку з виникненням значних побічних ефектів [37]. Крім того, дослідження не виявили суттєвого внеску тромбоксану A_2 у розвиток ГЛВ [17]. У зв'язку з тим, що серотонін потенціює проліферацію гладеньких м'язів, а структурні зміни його переносника супроводжують розвиток ЛГ, пов'язаної із хронічною обструктивною хворобою легень, блокатори рецепторів серотоніну також розглядаються як потенційні ліки для терапії легеневої гіпертензії [21]. Використання таких засобів генної терапії, як

трансфекція генів синтази оксиду азоту або простагліцину, вважається можливим, але придатні для цієї мети вектори ще не створені [30].

Гіпотетичною мішенню при ГЛГ для майбутніх фармакологічних препаратів може стати фактор, індукований гіпоксією (від англ. hypoxia induced factor, HIF), який для адаптації клітин до низького парціального тиску кисню посилює експресію відповідних генів (еритропоетину, ендотеліального фактора росту, гліколітичних пептидів тощо) [80]. За деякими даними недостатність гена HIF у мишей попереджує пригнічення калієвих струмів у ГМК легеневих артерій і гіпертрофію правого шлуночка при гіпоксії [58]. Також розглядається можливість застосування активаторів проліл-гідроксилаз, які ініціюють деградацію HIF [60], але на сьогодні засобів, які могли би впливати на активність цього фактора та були б придатними для застосування, немає.

Отже, в результаті огляду наявних засобів корекції ГЛГ ми бачимо, що дія жодного з розглянутих препаратів фактично не спрямована на нейтралізацію первинного механізму підвищення тону легеневих судин в умовах гіпоксії, а лише компенсує його за рахунок деяких механізмів вазодилатації. У зв'язку з цим більшість препаратів характеризуються недостатньою та/або вибірковою ефективністю та значними побічними ефектами. Головним чином це є наслідком неповного розуміння патогенетичних механізмів ГЛГ. Крім того, більшість засобів, які застосовуються нині, мають недостатню селективну дію відносно судин малого кола кровообігу. Серед наявних фармакологічних препаратів практично всі тією чи іншою мірою сприяють розвитку небажаної системної гіпотонії.

Таким чином, ключові механізми виникнення та перебігу ГЛГ ідентифіковані ще не повністю, що перешкоджає розвитку адекватних засобів її корекції. Створення

нових ефективних фармакологічних препаратів значною мірою залежить від успіху подальших досліджень у цій галузі.

Є.В. Стрелков, С.Б. Французова, А.С. Хромов

ГИПОКСИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ПУТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В статье проанализированы современные подходы к фармакологической коррекции гипоксической легочной гипертензии во взаимосвязи с механизмами ее развития, а также рассмотрены перспективные направления исследований для создания новых фармакологических препаратов в этой области.

Ключевые слова: гипоксическая легочная гипертензия, гипоксия, эндотелий, реактивные формы кислорода, липосомы.

Іє.V. Strilekov, S.B. Frantsuzova, O.S. Khromov

HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION: MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS AND OPTIONS FOR RATIONAL PHARMACOLOGICAL CORRECTION

In the article, an analysis of the modern approaches to pharmacological correction of hypoxic pulmonary hypertension in conjunction with its development mechanisms has been performed. Promising research trends for the creation of new drugs in this field have also been reviewed.

Key words: hypoxic pulmonary hypertension, hypoxia, endothelium, reactive oxygen species, liposomes.

State Institution "Institute of pharmacology and toxicology of the NAMS of Ukraine"

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мартынюк Т.В., Коносова И. Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии // *Consilium Med.* – 2003. – №5. – С. 83–86.
2. Соловйов А.І., Тишкін С.М., Хромов О.С., Стефанов О.В. Скорочувальна функція судин при артеріальній гіпертензії різного генезу та її корекція за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом // *Фізіол. журн.* – 2002. – 48. – № 6. – С. 11–17.
3. Стрелков Є.В., Хромов О.С. Механізм розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії та її фармакологічна корекція // *Фармакологія та лікар.*

- токсикологія. – 2009. – 11. – № 4. – С. 20–25.
4. Хромов О.С., Соловйов А.І. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом в медицині // *Там само.* – 2008. – № 4–5. – С. 88–98.
5. Aaronson P.I., Robertson T.P., Ward J.P. Endothelium-derived mediators and hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2002. – 132. – P. 107–120.
6. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Cytidine-52-diphosphocholine (CDP-choline) affects CTP: phosphocholine cytidyltransferase and lysophosphatidylcholine after transient brain ischemia // *J. Neurosci. Res.* – 2004. – 76. – P. 390–396.
7. Archer S.L., J. Huang, Henry T., Peterson D., Weir E.K. A redox-based O₂ sensor in rat pulmonary vasculature // *Circulat. Res.* – 1993. – 73. – P. 1100–1112.
8. Archer S., Michelakis E. The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox O₂ sensors, and controversies // *News Physiol. Sci.* – 2002. – 17. – P. 131–137.
9. Baillie J.K., Thompson A.A.R., Irving J.B., Bates M.G.D., Sutherland A.I., MacNee W., Maxwell S.R.J., Webb D.J. Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial // *Q.J.M.* – 2009. – 102. – P. 341–348.
10. Bhat G.B., Block E.R. Effect of hypoxia on phospholipid metabolism in porcine pulmonary artery endothelial cells // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 1992 – 262. – P. L606–L613.
11. Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M., Roberts J.D., Zapol W.M. Prolonged inhalation of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome // *Anesthesiology.* – 1994. – 80. – P. 761–770.
12. Blythe D., van Heerden P.V. The pulmonary circulation and selective pulmonary vasodilators [Електронний ресурс] // *Anaesthetist.* – 1999.
13. Chandel N.S., Schumacker P.T. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – 88. – P. 1880–1889.
14. Chang S.W., Stelzner T.J., Weil J.V., Voelkel N.F. Hypoxia increases plasma glutathione disulfide in rats // *Lung.* – 1989. – 167. – № 5. – P. 269–276.
15. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with the higher oxides of nitrogen during anaesthesia // *Brit. J. Anaesth.* – 1967. – 39. – P. 388–392.
16. Cohen A. H., Hanson K., Morris K., Fouty B., McMurty I. F., Clarke W., Rodman D.M. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats // *J. Clin. Invest.* – 1996. – 97. – P. 172–179.

17. Conzen P., Goetz A., Oettinger W., Brendel W. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and endogenous prostaglandin and thromboxane release in anesthetized pigs // *Biomed Biochim Acta.* – 1984. – **43.** – P. S265–S268.
18. Cornfield D.N., Stevens T., McMurtry I.F., Abman S.H., Rodman D.M. Acute hypoxia increases cytosolic calcium in fetal pulmonary artery smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol.* – 1993. – **265.** – P. L53–L56.
19. Deleuze P.H., Adnot S., Shiya N., Thoraval R.F., Eddahibi S., Braquet P., Chabrier P.E., Loisan D.Y. Endothelin dilates bovine pulmonary circulation and reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – **19.** – P. 354–360.
20. Du W., Frazier M., McMahon T.J., Eu J.P. Redox Activation of Intracellular Calcium Release Channels (Ryanodine Receptors) in the Sustained Phase of Hypoxia-Induced Pulmonary Vasoconstriction // *Chest.* – 2005. – **128.** – P. 556S–558S.
21. Eddahibi S., Hanoun N., Lanfumey L., Lesch K.P., Raffestin B., Hamon M., Adnot S. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene // *J. Clin. Invest.* – 2000. – **105.** – P. 1555–1562.
22. Edwards A. D. The pharmacology of inhaled nitric oxide // *Arch. Dis. Child.* – 1995. – **72.** – P. F127–F130.
23. Gainé S.P., Hales A., Flavahan N.A. Hypoxic pulmonary endothelial cells release a diffusible contractile factor distinct from endothelin // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 1998. – **274.** – P. L657–L664.
24. Gonzalez C., Sanz-Alfayate G., Agapito M. T., Gomez-Nino A., Rocher A., Obeso A. Significance of ROS in oxygen sensing in cell systems with sensitivity to physiological hypoxia // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2002. – **132.** – P. 17–41.
25. Greenberg B., Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1993. – **265.** – P. H1712–H1720.
26. Gurney A. M. Multiple sites of oxygen sensing and their contributions to hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2002. – **132.** – P. 43–53.
27. Hampl V., Tristani-Firouzi M., Nelson D.P., Archer S.L. Chronic infusion of nitric oxide in experimental pulmonary hypertension: pulmonary pressure-flow analysis // *European Respiratory Journal.* 1996. – **9.** – P. 1475–1481.
28. Hampl V., Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension // *Physiol. Rev.* – 2000. – **80.** – P. 1337–1372.
29. Hasunuma K., Rodman D. M., O'Brien R. F., McMurtry I. F. Endothelin 1 causes pulmonary vasodilation in rats // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1990. – **259.** – P. H48–H54.
30. Hill N. Therapeutic options for the treatment of pulmonary hypertension [Електронний ресурс] // *Medscape Pulmonary Medicine.* – 2005. – **9.** – №2.
31. Hodyc D., Snorek M., Brtnicky T., Herget J. Superoxide dismutase mimetic tempol inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats independently of nitric oxide production // *Exp. Physiol.* – 2007. – **92.** – P. 945–951.
32. Hoshikawa Y., Ono S., Suzuki S., Tanita T., Chida M., Song C., Noda M., Tabata T., Voelkel N.F., Fujimura S. Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – **90.** – P. 1299–1306.
33. Jorra P., Petrbљovb D., Staniбk B., Dorkovb Z., Tkбиovb R. Oxidative stress in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Wiener Klinische Wochenschrift.* – 2007. – **119.** – P. 428–434.
34. Kao P.N. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series // *Chest.* – 2005. – **127.** – P. 1446–1452.
35. Kato M., Staub N.C. Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia // *Circ. Res.* – 1966. – **19.** – P. 426–440.
36. Knock G.A., Snetkov V.A., Shaifita Y., Connolly M., Drndarski S., Noah A., Pourmahram G.E., Becker, S. Aaronson P.I., Ward J.P. Superoxide constricts rat pulmonary arteries via Rho-kinase-mediated Ca²⁺ sensitization // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – **46.** – P. 633–642.
37. Langleben D., Christman B.W., Barst R.J. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension // *Amer. Heart J.* – 2000. – **143.** – P. E4.
38. Leach R. M., Hill H.S., Snetkov V.A., Ward J.P. Hypoxia, energy state and pulmonary vasomotor tone, *Respir // Physiol. Neurobiol.* – 2002. – **132.** – P. 55–67.
39. Leach R.M., Hill H.S., Snetkov V.A., Robertson T.P., Ward J.P.T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor // *J. Physiol.* – 2001. – **536.** – P. 211–224.
40. Leach R.M., Robertson T.P., Twort C.H.C. Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 1994. – **266.** – P. L223–L231.
41. Littler C.M., Morris K.G., Fagan K.A., McMurtry I.F., Messing R.O., Dempsey E.C. Protein kinase C-epsilon-null mice have decreased hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – **284.** – P. H1321–H1331.
42. Liu J.Q., Sham J.S., Shimoda L.A., Kuppusamy P., Sylvester J.T. Hypoxic constriction of porcine distal pulmonary arteries: endothelium and endothelin dependence // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* –

2001. – **280**. – P. 856–865.
43. Lopez-Barneo J., Pardal R., Ortega-Saenz P. Cellular mechanism of oxygen sensing // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – **63**. – P. 259–287.
 44. Michelakis E.D., Hampl V., Nsair A., Wu X., Harry G., Haromy A. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing // *Circulat. Res.* – 2002. – **90**. – P. 1307–1315.
 45. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. Hypoxic pulmonary vasoconstriction // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – **98**. – P. 390–403.
 46. Osipenko O.N., Evans A.M., Gurney A.M. Regulation of the resting potential of rabbit pulmonary artery myocytes by a low threshold, O₂-sensing potassium current // *Brit. J. Pharmacol.* – 1997. – **120**. – P. 1461–1470.
 47. Plevin R., Kellock N.A., Wakelam M.J., Wadsworth R. Regulation by hypoxia of endothelin-1-stimulated phospholipase D activity in sheep pulmonary artery cultured smooth muscle cells // *Ibid.* – 1994. – **112**. – P. 311–315.
 48. Post J.M., Hume J.R., Archer S.L., Weir E.K. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – **262**. – P. C882–C890.
 49. Resta T.C., Kanagy N.L., Walker B.R. Estradiol-induced attenuation of pulmonary hypertension is not associated with altered eNOS expression // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – **280**. – P. L88–L97.
 50. Roberts J.D., Polaner D.M., Zapol W.M., Lang P. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *The Lancet.* – 1992. – **340**. – P. 818–819.
 51. Robertson T., Hashmi-Hill M., Vandenplas M.L., Lewis S.J. Endothelium-dependent activation of Rho-kinase during hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat intrapulmonary arteries // *FASEB J.* – 2005. – **19**. – P. A1277.
 52. Robertson T.P., Aaronson P.I., Ward Ca²⁺-sensitization during sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction J. P. T. is endothelium dependent // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2003. – **284**. – P. L1121–L1126.
 53. Robertson T.P., Ward J.P., Aaronson P.I. Hypoxia induces the release of a pulmonary-selective, Ca²⁺-sensitising, vasoconstrictor from the perfused rat lung // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – **50**. – P. 145–150.
 54. Robertson T.P., Hague D., Aaronson P.I., Ward J.P. Voltage-independent calcium entry in hypoxic pulmonary vasoconstriction of intrapulmonary arteries of the rat // *J. Physiol.* – 2000. – **525**. – P. 669–680.
 55. Romand J.A., Pinsky M.R., Firestone L., Zar H.A., Lancaster J.R. Inhaled nitric oxide partially reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog // *J. Appl. Physiol.* – 1994. – **76**. – P.1350–1355.
 56. Sarri E., Garcia-Dorado D., Abellan A., Soler-Soler J. Effects of hypoxia, glucose deprivation and acidosis on phosphatidylcholine synthesis in HL-1 cardiomyocytes. CTP:phosphocholine cytidyltransferase activity correlates with sarcolemmal disruption // *Biochem. J.* – 2006. – **394**. – P. 325–334.
 57. Sham J.S., Crenshaw Jr.B.R., Deng L.H., Shimoda L.A., Sylvester J.T. Effects of hypoxia in porcine pulmonary arterial myocytes: roles of K⁺ channel and endothelin-1 // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – **279**. – P. L262–L272.
 58. Shimoda L.A., Manalo D.J., Sham S.K., Semenza G.L., Sylvester J.T. Partial HIF-1 α deficiency impairs pulmonary arterial myocyte electrophysiological responses to hypoxia // *AJP – Lung Physiol.* – 2001. – **281**. – №1. – P. L202–L208.
 59. Shimoda L., Sham J.S., Liu Q., Sylvester J.T.A. Acute and chronic hypoxic pulmonary vasoconstriction: a central role for endothelin-1? // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2002. – **132**. – P. 93–106.
 60. Smith T.G., Talbot N.P. Prolyl hydroxylases and therapeutics // *Antioxidants and redox signalling.* – 2010. – **12**. – P. 431–433.
 61. Snetkov V.A., Aaronson P.I., Ward J.P., Knock G.A., Robertson T.P. Capacitative calcium entry as a pulmonary specific vasoconstrictor mechanism in small muscular arteries of the rat // *Brit. J. Pharmacol.* – 2003. – **140**. – P. 97–106.
 62. Soloviev A.I., Stefanov A.V., Bazilyuk O.V., Sagach V.F. Phospholipid vesicle (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertension.* – 1993. – **11**. – P. 623–627.
 63. Stenmark K.R., Fagan K.A., Frid M.G. Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling: Cellular and Molecular Mechanisms // *Circulat. Res.* – 2006. – **99**. – P. 675–691.
 64. Stenmark K.R., Abman S.H. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – **67**. – P. 623–661.
 65. Strielkov I.V., Khromov A.S. Hypoxic pulmonary hypertension: the role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C // *Int. J. Phys. Pathophys.* – 2010. – №2. – P. 119–124.
 66. Sylvester J.T., Gottlieb J.E., Rock P., Wetzel. R.C. Abnormal pulmonary circulation – New York: Churchill-Livingstone, 1986. – P. 127–165.
 67. Sylvester J.T., Harabin A.L., Peake M.D., Frank R.S. Vasodilator and constrictor responses to hypoxia in isolated pig lungs // *J. Appl. Physiol.* – 1980. – **49**. – P. 820–825.
 68. Talbot N.P., Robbins P.A., Dorrington K.L. Release by hypoxia of a soluble vasoconstrictor from rabbit small pulmonary arteries // *Brit. J. Anaesth.* – 2003. – **91**. – P. 592–594.
 69. Turrens J.F., Alexandre A., Lehninger A.L. Ubisemi-

- quinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria // Arch. Biochem. Biophys. – 1985. – **237**. – P. 408–414.
70. Uzuna Ц., Balbayb Ц., Зомуноглук Н. Б., Yavuzd Ц., Annakkayab A.N., Gьlerd S., Silana C., Erbaee M., Arbak P. Hypobaric-hypoxia-induced pulmonary damage in rats ameliorated by antioxidant erdosteine // Acta Histochemica. – 2006. – **108**. – P. 59–68.
71. Vadula M.S., Kleinman J.G., Madden J.A. Effect of hypoxia and norepinephrine on cytoplasmic free Ca²⁺ in pulmonary and cerebral arterial myocytes // Amer. J. Physiol. – 1993. – **265**. – P. L591–L597.
72. Wadsworth R.M. Vasoconstrictor and vasodilator effects of hypoxia // Trends Pharmacol. Sci. – 1994. – **15**. – P. 47–53.
73. Ward J.P.T., Snetkov V.A., Aaronson P.I. Calcium, mitochondria and oxygen sensing in the pulmonary circulation // Cell Calcium. – 2004. – **36**. – P. 209–220.
74. Ward J.P.T., Knock G.A., Snetkov V.A., Aaronson P.I. Protein kinases in vascular smooth muscle tone – role in the pulmonary vasculature and hypoxic pulmonary vasoconstriction // Pharmacol. and Therap. – 2004. – **104**. – P. 207–231.
75. Waypa G.B., Marks J.D., Mack M.M., Boriboun C., Mungai P.T., Schumacker P.T. Mitochondrial reactive oxygen species trigger calcium increases during hypoxia in pulmonary arterial myocytes // Circulat. Res. – 2002. – **91**. – P. 719–726.
76. Waypa G.B., Chandel N.S., Schumacker P.T. Model for hypoxic pulmonary vasoconstriction involving mitochondrial oxygen sensing // Ibid. – 2001. – **88**. – P. 1259–1266.
77. Weir E.K., Hong Z., Porter V.A., Reeve H.L. Redox signaling in oxygen sensing by vessels // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2002. – **132**. – P. 121–130.
78. Weir E.K., Archer S.L. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels // FASEB J. – 1995. – **9**. – P. 183–189.
79. Weissmann N., Sommer N., Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Seeger W., Grimminger F. Oxygen sensors in hypoxic pulmonary vasoconstriction // Cardiovascular Res. – 2006. – **71**. – №4. – P. 620–629.
80. Yuan J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: cellular and molecular mechanisms – Springer, 2004. – P. 268–269.
81. Zhang F., Carson R.C., Zhang H., Gibson G., Thomas H.M. Pulmonary artery smooth muscle cell [Ca²⁺] and contraction: responses to diphenylethylidone¹ and hypoxia // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 1997. – **273**. – P. L603–L611.

*ДУ «Ін-т фармакології та токсикології АМН України», Київ;
Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: strelkov@yahoo.com*

*Матеріал надійшов до
редакції 11.01. 2011*