

Обзор литературы

С.Н. Иванов¹, Е.А. Старовойтова², Л.М. Огородова², Е.С. Куликов²

¹ НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей

В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ РАССМАТРИВАЮТСЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ, ЗНАЧЕНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ КАК МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ВАЗОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

Контактная информация:

Старовойтова Елена Александровна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634033, Томск, ул. Б. Хмельницкого, д. 43, тел. (3822) 51-49-67

Статья поступила 14.05.2007 г., принята к печати 28.01.2008 г.

Легочная гипертензия (ЛГ) — состояние, которое является следствием целого ряда заболеваний или имеет идиопатическую природу. ЛГ характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. В настоящее время известно более 100 заболеваний, при которых развивается ЛГ. В детском возрасте это чаще первичная ЛГ, а также ЛГ на фоне врожденных (ВПС) или приобретенных пороков сердца и заболеваний легких [1].

В настоящее время большую роль в патогенезе ЛГ отводят эндотелиальной дисфункции [2–4].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОНЯТИЯ, ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Эндотелий — это одноклеточный слой, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов. Хотя основное морфологическое строение эндотелиальных клеток сходно в кровеносных сосудах различных органов и тканей, есть существенное различие в типах эндотелиальных клеток. Оно основано на структурных и метаболических различиях каждого органа, особенно легких [5]. Эндотелий сосудов — это активная система, обеспечивающая сосудистый гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, воспаления и анатомического строения сосудов [6]. Свои функции эндотелиальные клетки осуществляют через высвобождение вазоактивных веществ — таких, как вазодилаторы (оксид азота — NO, простациклин, брадикинин, гистамин и др.), вазоконстрикторы (эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан A₂ и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор

S.N. Ivanov¹, Y.A. Starovoytova², L.M. Ogorodova², Y.S. Kulikov²

¹ Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

² Siberian State Medical University, Tomsk

The role of endothelium functional status in pulmonary hypertension development among children

THE BACKGROUND PAPER APPROACHES THE PROBLEMS OF FUNCTIONAL STATUS OF ENDOTHELIUM, SIGNIFICANCE OF VASOACTIVE SUBSTANCES AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND REASON OF ITS DEVELOPMENT, ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY AND SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION.

KEY WORDS: PULMONARY HYPERTENSION, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, VASOACTIVE SUBSTANCES.

Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста и молекулы адгезии [7]. Большинство этих вазоактивных веществ стимулируют рост гладкомышечных клеток сосуда, поэтому изменение их выработки может облегчить развитие гипертрофии и ремоделирования легочных сосудов [4].

Незащищенное положение эндотелия делает его уязвимым по отношению к различным повреждениям (действие гуморальных и механических факторов). Если функции эндотелия сохранены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет дисбаланса в выработке вазоактивных веществ. Таким образом, эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [8].

Причиной эндотелиальной дисфункции могут быть гипоксия, свободнорадикальное повреждение, действие цитокинов, курение [9–11].

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции в литературе активно изучаются вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелиальными клетками.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Наиболее изучен сегодня NO, недостаточная выработка которого рассматривается как один из показателей эндотелиальной дисфункции. Изучение NO началось в 1980 г. с открытия R. Furchgott и J. Zawadzki эндотелийзависимого релаксирующего фактора [12]. NO — основной фактор, вызывающий расслабление гладких мышц сосудов и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. Он синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз в ряде тканей. Выделяют 3 вида NO-синтаз: эндотелиальная, индуцибельная и нейрональная [4]. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO [6]. В ряде наблюдений подтверждено, что недостаточное образование и выделение NO является преимущественным механизмом развития гипертонии стенок сосудов малого круга кровообращения. Иммуногистохимические исследования показывают снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия больных с первичной ЛГ, однако общая выработка NO легкими остается повышенной [13]. Блокада NO-синтазы у овец после дозированной физической нагрузки способствует повышению давления в малом круге кровообращения с одновременным снижением сердечного выброса, что свидетельствует об участии NO в регуляции тонуса сосудов малого круга в условиях нормоксии [14]. При гипоксии блокада синтеза NO приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции как в опытах на изолированных легких, так и в условиях *in vivo* [14, 15]. Усиление легочной вазоконстрикции в условиях гипоксии при действии ингибиторов NO может происходить в результате изменения метаболизма арахидоновой кислоты с нарушением выработки дилататорных простагландинов и (или) в результате усиления прессорного ответа эндотелия [16]. A. Dinh-Xuan и соавт. наблюдали снижение вазодилатации легочных артерий *in vitro* в ответ на введение

ацетилхолина и аденозиндифосфата у больных в терминальной стадии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с явлениями гипоксемии в отличие от пациентов без явных признаков ХОБЛ [17]. Эти изменения были связаны с нарушением синтеза NO и (или) его высвобождения, так как был зарегистрирован вазодилататорный ответ на введение донатора NO (нитропруссид) [17]. G. Cella и соавт. установили, что функция эндотелиальных клеток сохранена у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертонии (повышенная продукция нитритов и нитратов, тромбомодулина и тромбопластина), в отличие от пациентов с ХОБЛ с явлениями легочной гипертонии [18].

Е.Н. Андрианова отмечает, что на фоне артериальной гипоксемии происходят активация индуцибельной NO-синтазы и накопление пероксинитрита в бронхолегочной системе, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия и способствует развитию ЛГ у пациентов с бронхиальной астмой [19].

Помимо нарушения NO-обусловленной эндотелийзависимой релаксации легочных сосудов, хроническая гипоксия может способствовать вазоконстрикции в ответ на воздействие эндотелина, вазопрессина, а также неадекватному сосудистому ответу на ацетилхолин, субстанции P, высвобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [14].

До сих пор неясно, является ли нарушение образования NO легочным эндотелием первичным или вторичным — в результате развития заболевания с явлениями ЛГ. Но так или иначе прогрессирование ЛГ находится под влиянием местного действия NO.

УЧАСТИЕ ЭНДОТЕЛИНА В РАЗВИТИИ ЛГ

Поскольку эндотелин-1 играет важную роль в регуляции легочного кровотока, вазоконстрикторное действие пептида, образующегося в больших количествах в кровеносном русле или в ткани, может быть причиной развития ЛГ. Такая точка зрения получила немало подтверждений клинического и экспериментального характера. Существует корреляция между уровнем эндотелина-1 и степенью легочного сосудистого сопротивления у пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, связанной с синдромом Эйзенменгера [20]. В биоптатах легких и в венозной крови, взятых у больных с ЛГ, установлено увеличение содержания эндотелина-1, соответственно в 3 и в 2 раза [21]. Имеются сообщения, что эндотелин-1, помимо мощного вазоконстрикторного действия на легочные сосуды, оказывает пролиферативное влияние на гладкомышечные клетки, играя важную роль в повышении сосудистого тонуса и развитии гипертрофии медиальной оболочки мелких легочных артерий при ЛГ [13]. Основными физиологическими эффектами эндотелина являются системная и легочная вазоконстрикция, положительный хроно- и инотропный эффект, в отдельных случаях возможны бронхоконстрикция, а также участие в регуляции почечного кровотока [22]. В эксперименте доказано, что эндотелин-1 и -3 способны вызывать дозозависимый хемотаксис и репликацию ДНК в фибробластах стенки легочных артерий [23].

Продукция эндотелина стимулируется увеличенным кровотоком, адреналином, ангиотензином II, антитромбином — III, аргинином, трансформирующим фактором роста, тромбином, интерлейкином-1, ишемией, гипоксией и холодом.

NO, предсердный натрийуретический пептид и нитроглицерин тормозят продукцию эндотелина [24].

При анализе содержания эндотелина-1 в крови, притекающей к легким и оттекающей от них, установлено, что уровень этого вазоактивного медиатора в артериальной крови у больных с первичной ЛГ, а также ХОБЛ выше, чем в венозной. Это свидетельствует об избыточной продукции эндотелина-1 в легочных сосудах при первичной ЛГ, в то время как в норме этот медиатор утилизируется легкими [25].

Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня эндотелина у больных с ВПС, первичной ЛГ и резидуальной (после радикальной хирургической коррекции пороков сердца) ЛГ [26]. При острой пробе с гипоксией повышение уровня эндотелина коррелирует со степенью увеличения давления в легочной артерии. После хирургической коррекции порока динамика уровня эндотелина-1 соответствует изменениям гемодинамических показателей малого круга кровообращения. Так, Л.И. Агатилов и соавт. установили взаимосвязь между плазменной концентрацией эндотелина-1, фактора Виллебранда и величиной среднего давления в легочной артерии у детей с вторичными формами ЛГ [27].

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II, ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ГЕНЕЗЕ ЛГ

В регуляции легочного кровообращения участвуют многие биологически активные вещества — катехоламины, ангиотензин II, серотонин, а также активно изучаемые в последнее время простагландины [28]. Катехоламины, влияя на рецепторы, располагающиеся в стенках бронхов и легочных сосудах, вызывают сужение последних [28].

Ангиотензин II — самый мощный вазоконстриктор в организме. Он может вызывать как системный артериолоспазм, так и спазм сосудов малого круга кровообращения [28]. Гипоксия, а также нарушение инактивации ангиотензина II в легких, несомненно, могут стимулировать и поддерживать развитие ЛГ [29]. Доказано, что ангиотензин II является регулятором роста миоцитов и фибробластов.

В литературе последних лет большое внимание уделяется влиянию на гемодинамику малого круга кровообращения простагландинов. В. Christman и соавт. обнаружили, что уровень активного вазодилатора простаглицлина (вырабатываемого в эндотелии) при различных формах ЛГ понижается [30]. В эксперименте установлено, что простаглицлин защищает мышей от развития ЛГ, вызванной хронической гипоксией. У мышей с измененными простаглицлиновыми рецепторами в ответ на хроническую гипоксию развивается ЛГ [31]. Многие исследования отмечают взаимодействие простаглицлина и тромбоксана A_2 [32]. При дисфункции эндотелия легочных сосудов происходит запуск 2 неразрывно связанных между собой процессов: вазоконстрикции и прокоагуляции. При ЛГ прогрессирующе понижается уровень простаглицлина, который, помимо выраженной сосудорасширяющей, обладает и противосвертывающей активностью, в то время как уровень тромбоксана A_2 — мощного вазоспастического и прокоагулянтного агента, продуцируемого тромбоцитами, значительно возрастает. Так, стимуляция рецепторов к тромбоксану A_2 или стимуляция высвобождения его из тромбоцитов вызывает ЛГ у экспериментальных животных. Введение тромбоксана A_2 способствует повышению давления в системе легоч-

ной артерии и приводит к его снижению при использовании ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла [33]. У детей с ВПС, осложненными ЛГ, повышена экскреция с мочой метаболитов тромбоксана A_2 и понижена — простаглицлина. После хирургической коррекции порока концентрация тромбоксана A_2 снижается до нормального уровня. Необходимо отметить, что под действием простаглицлина в стенке легочных артерий уменьшаются рост гладкомышечных клеток и степень гипертрофии меди. Этот процесс происходит через активацию аденилатциклазы [34]. Указанный эффект уменьшается под действием гипоксии как в эксперименте *in vitro*, так и *in vivo*, что очень важно в оценке морфогенеза ЛГ. Обнаружено достоверное по сравнению с контрольными значениями снижение уровня стабильного аналога простаглицлина — 6-кето-простаглицлина $F_{1\alpha}$ — у больных с первичной ЛГ. При этом в случае менее тяжелого состояния пациентов уровень 6-кето-простаглицлина $F_{1\alpha}$ был достоверно выше, чем у больных с ФК IV по классификации NYHA. Снижение уровня этого аналога простаглицлина при первичной ЛГ наблюдается не только в плазме периферической крови, но и в крови, оттекающей от легких, что свидетельствует о снижении активности медиатора в легочном кровотоке. Таким образом, пониженный уровень простаглицлина может объяснить сужение легочных сосудов, гипертрофию гладкомышечных клеток и увеличенную коагуляцию.

Роль простаглицлина в генезе первичной ЛГ продемонстрирована успехом эпипростенола в лечении данной патологии. В нескольких исследованиях показаны улучшение сердечно-легочной гемодинамики и выживание пациентов с первичной ЛГ после непрерывного внутривенного введения эпипростенола [35].

ЗНАЧЕНИЕ АКТИВАЦИИ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ ЛГ

При повреждении эндотелия происходит активация факторов роста. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с выраженной гипоксемией отмечается повышение уровня сосудистого эндотелиального и тромбоцит-продуцируемого факторов роста [35]. На фоне хронической гипоксии в эксперименте у животных установлены утолщение меди легочных артерий, мускуляризация прекапиллярных легочных сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиции, повышение содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов [33].

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ЛГ

Значимую роль в развитии ЛГ играют гемореологические нарушения как в тромбоцитарном, так и в плазменном звене. Н.А. Кароли и А.П. Ребров установили, что у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем наблюдаются активация тромбоцитарного звена гемостаза, а также нарушение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия [34]. Данные изменения коррелируют с нарушением легочной гемодинамики [34]. Компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии часто сочетаются со структурными и функциональными изменениями, которые претерпевают основные клеточные элементы крови (тромбоциты, эритроциты). Наблюдаются набухание и де-

грануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных, в том числе вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения [35].

В патогенезе ЛГ определенное место отводится фактору Виллебранда. При возрастании его продукции клетками эндотелия наблюдается активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза [36]. У больных с ВПС, осложненными ЛГ, обнаружено достоверное повышение иммунологической активности фактора Виллебранда по сравнению с пациентами без таковой [37]. Аналогичные данные получены при сравнении активности фактора Виллебранда и у больных с первичной и вторичной ЛГ [27].

В меньшей степени при ЛГ изменяются уровни таких показателей фибринолиза, как плазминоген и 2-антиплазмин [38]. Патогенез синдрома ЛГ связан с распространенными микротромбозами в системе легочной артерии, что подтверждается при изотопном исследовании легочной ткани.

Данные литературы подтверждают, что нарушения в системе гемостаза при ЛГ не являются первичными, а, иницируясь на ранних стадиях ее развития повреждением сосудистого эндотелия, имеют тенденцию к прогрессированию с развитием заболевания [38].

Повреждение эндотелия, вазоконстрикция и прокоагуляция при ЛГ и приводят к значительному нарушению структуры мелких легочных артерий. При этом страдают все сосудистые оболочки: интима, медиа и адвентиция. Если причиной утолщения внутренней сосудистой оболочки в большей степени являются прокоагуляция с отложением фибрина и миграция гладкомышечных клеток из медиа, то основной причиной утолщения средней мышечной оболочки, по-видимому, служит вазоспазм. Утолщение адвентиции, вероятно, происходит на более поздних стадиях заболевания и носит компенсаторный характер, препятствующий перерастяжению сосуда.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Основываясь на данных о роли дисфункции эндотелия в генезе ЛГ исследователи предпринимают попытки коррекции этого состояния. Так, проведенные исследования являются базовыми по использованию NO в качестве терапевтического агента. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной ЛГ, сердечными пороками, персистирующей гипертензией новорожденных и респираторным дистресс-синдромом [39]. NO считается селективным вазодилататором, действующим исключительно на сосуды малого круга кровообращения. В настоящее время

разработаны методики длительного применения NO. Созданы специальные портативные ингаляционные системы. Лечение проводится в течение нескольких недель. Имеются сообщения о более длительном назначении препарата (до 1–2 лет).

Активно изучается также возможность фармакологической и немедикаментозной стимуляции синтеза NO [40]. Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы, обеспечивающей регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO — L-аргинина, ингибиторов фосфодиэстеразы [41]. Силденафил — селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. Накоплен материал, демонстрирующий хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. Речь идет о небольшом количестве клинических исследований и многочисленных клинических наблюдениях, в которых силденафил применяли в разовой дозе 25–100 мг 2–3 раза в день. Описана возможность успешной комбинированной терапии силденафилом (50 мг) и простагландинами [41]. Для объективного подтверждения этих данных и рекомендации силденафила для лечения больных с ЛГ необходимы контролируемые рандомизированные исследования.

Относительно новой группой препаратов, разрабатываемых для лечения ЛГ, являются антагонисты рецепторов эндотелина. Синтезирован препарат бозентан, который действует как антагонист рецепторов эндотелина в клетках сосудов.

В большинстве случаев при хронической ЛГ развивается легочное сердце, прогрессирование которого приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности. В связи с этим в комплекс лечебных воздействий включаются еще 3 группы препаратов — ИАПФ, сердечные гликозиды и диуретики. ИАПФ уменьшают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препятствуют задержке натрия и воды, замедляют процесс ремоделирования миокарда, уменьшают периферическую артериальную вазоконстрикцию.

Таким образом, в настоящее время новые фундаментальные факты подтверждают ведущее значение в патогенезе ЛГ дисфункции сосудистого эндотелия. В связи с этим важное научно-практическое значение имеют разработка и внедрение в практическое здравоохранение патогенетически обоснованных методов фармакологической и немедикаментозной коррекции и профилактики вторичной ЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белозеров Ю.М., Агатилов Л.И. Первичная легочная гипертензия у детей // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2005. — № 2. — С. 7–13.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Тер. архив. — 2005. — № 3. — С. 87–93.
3. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. — 1997. — № 10. — С. 25–29.
4. Budhiraja R., Tuder R., Hassoun P. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // Circulation. — 2004. — V. 109, № 2. — P. 159–165.
5. Kasper M. Phenotypic characterization of pulmonary arteries in normal and diseased lung // Chest. — 2005. — V. 128, № 6. — P. 547–552.
6. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 202–209.

7. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии // Гедеон Рихтер. — 2001. — № 4. — С. 4–9.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. и др. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 8. — С. 13–15.
9. Stenmark K., Fagan K., Frid M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms // *Circ. Res.* — 2006. — 1999. — V. 99, № 7. — P. 675–691.
10. Hansson G. Immunology of Atherosclerosis: 14th Int. // Congress of Clin. Chem. Lab. Med. Euromedlab. — Prague, 2001. — P. 2001–2514.
11. Tsai W., Lin C., Li Y. et al. Effect of smoking on serum antioxidant and endothelial dysfunction after a high-fat meal // *J. Hypertens.* — 2003. — V. 21, № 4. — P. 161.
12. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* — 1980. — V. 288, № 5789. — P. 373–376.
13. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und jugendalter / *Monatsschr Kinder-heilkd.* — 2003. — V. 151. — P. 424–441.
14. Невзорова В.А., Зура М.В., Гельпер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // *Тер. архив.* — 1997. — № 3. — С. 68–73.
15. Myers P., Minor R., Guerris R. et al. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-nitrosocysteine than nitric oxide // *Nature.* — 1990. — V. 345. — P. 161–163.
16. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // *Росс. кардиол. журн.* — 2000. — № 5. — С. 55–63.
17. Dinh-Xuan A., Higenbottam T., Clelland C. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — V. 324. — P. 1539–1547.
18. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2005. — V. 11, № 4. — P. 435–440.
19. Андрианова Е.Н. Клинико-функциональные особенности гемодинамики и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 18.
20. Cacoub P., Dorent R., Nataf P. et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — V. 33. — P. 196–200.
21. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // *Кардиология.* — 2001. — № 2. — С. 50–58.
22. Luscher T. Endothelin: systemic arterial and pulmonary effects of a new peptide with potent biologic properties // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — V. 146, № 5. — P. 56–60.
23. Peacock A., Dawes K., Shock A. et al. Endothelin-1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1992. — V. 7, № 5. — P. 492–499.
24. Saijonmaa O., Ristimäki A., Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — V. 173. — P. 514.
25. Faller M., Kessler R., Sapin R. et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 1998. — № 11. — P. 155–157.
26. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е., Масенко В.П. и др. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет // *Кардиология.* — 2001. — Т. 41, № 8. — С. 38–42.
27. Агатилов Л.И., Белозеров Ю.М. Эндотелин и фактор Виллебранда у детей с легочной гипертензией / *Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* — М., 2006. — С. 151–152.
28. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 3. — С. 443.
29. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — V. 28. — P. 803–812.
30. Christman B., McPherson C., Newman J. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacycline metabolites in pulmonary hypertension // *The New Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327, № 2. — P. 70–75.
31. Hoshikawa Y., Voelkel N., Gesell T. et al. Prostacyclin receptor-dependent modulation of pulmonary vascular remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — P. 314–318.
32. Cacoub P., Dorent R., Carayon A. Thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327, № 20. — P. 1456–1457.
33. Voelkel N., Tuder R. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 106. — P. 733–738.
34. Shaul P., Kinane B., Farrar M. et al. Prostacyclin production and mediation of adenylate cyclase activity in the pulmonary artery. Alterations after prolonged hypoxia in the rat // *J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 88, № 2. — P. 447–455.
35. Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y. et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension // *Heart.* — 2007. — V. 93, № 6. — P. 739–743.
36. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем // *Рос. мед. журн.* — 2002. — № 4. — С. 22–25.
37. Соколов Е.И., Полкова А.М., Медведева С.И. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите // *Кардиология.* — 1996. — № 5. — С. 59–62.
38. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* — 2000. — Т. 40, № 11. — С. 28–32.
39. Geggel R., Carvalho A., Hoyer L., Reid L.M. von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — V. 135, № 2. — P. 294.
40. Наконечников С.Н., Чазова И.Е., Панченко Е.П. и др. Состояние системы гемостаза и фибринолиза у больных с различными формами легочной гипертензии // *Кардиология.* — 1995. — № 2. — С. 37–41.
41. Hayward C., Kelly R., Macdonald P. Inhaled nitric oxide in cardiology practice // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — V. 43, № 3. — P. 628–638.
42. Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2006. — С. 52.
43. Ghofrani H., Grimminger F. Treatment of pulmonary arterial hypertension with phosphodiesterase-5 inhibitors // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2006. — V. 131, № 9. — P. 311–314.