Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 24–31
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 24–31
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124

Возможности лекарственного воздействия на сигнальный путь оксида азота при легочной артериальной гипертензии: от оксида азота до его синтетического аналога — препарата Оксаком

© О.В. РОДНЕНКОВ, Е.А. РЕЗУХИНА, А.В. ЗОРИН, В.Л. ЛАКОМКИН, В.И. КАПЕЛЬКО, В.В. ГРАМОВИЧ, Т.В. МАРТЫНЮК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Современные подходы к лечению пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) — редким заболеванием с неблагоприятным прогнозом, — включают применение специфических вазодилататоров, механизм действия которых направлен на один из путей патогенеза этого заболевания. Эндогенный оксид азота (NO) — одна из важнейших молекул с широкой палитрой воздействия на тонус сосудов, тромбоцитарную и лейкоцитарную активность, пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также воспалительный и иммунный ответ. Недостаток NO, находящийся в основе хронического спазма сосудов, пролиферации, тромбоза *in situ* при ЛАГ, является мишенью для создания новых препаратов. Перспективным направлением при ЛАГ считается применение прямых аналогов эндогенных доноров NO живых организмов. Таким препаратом становится синтетический динитрозильный комплекс железа с глутатионом — Оксаком Применение внутривенных инфузий Оксакома в течение 5 последовательных дней может рассматриваться в качестве лекарственной стратегии для пациентов с клиническим ухудшением ЛАГ с целью снижения давления в легочной артерии, стабилизации гемодинамики, что приведет к сокращению сроков пребывания в стационаре.

Ключевые слова: *легочная артериальная гипертензия, оксид азота, динитрозильные комплексы железа, эндогенные доноры оксида азота, Оксаком*

Информация об авторах:
Родненков О.В. — https://orcid.org/0000-0002-9898-1665
Резухина Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-6227-2576
Зорин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-7067-8392
Лакомкин В.Л. — https://orcid.org/0000-0002-5155-7699
Капелько В.И. — https://orcid.org/0000-0003-3096-7434
Грамович В.В. — https://orcid.org/0000-0003-3292-0912
Мартынюк Т.В. — https://orcid.org/0000-0002-9022-8097
Автор, ответственный за переписку: Резухина Е.А. — e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru

Как цитировать:
Родненков О.В., Резухина Е.А., Зорин А.В., Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.
Возможности лекарственного воздействия на сигнальный путь оксида азота при легочной артериальной гипертензии: от оксида азота до его синтетического аналога — препарата Оксаком. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):24–31.
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124

Therapeutic potential of nitric oxide pathway management in pulmonary arterial hypertension: from nitric oxide to its synthetic analog — Oxacom

© O.V. RODNENKOV, E.A. REZUKHINA, A.V. ZORIN, V.L. LAKOMKIN, V.I. KAPELKO, V.V. GRAMOVICH, T.V. MARTYNYUK

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Modern treatment options forpulmonary arterial hypertension include specific pulmonary vasodilators with various mechanisms of action. Endogenous nitric oxide is essential in regulation of vascular tone, thrombocyte and leucocyte activity, smooth muscle cell and fibroblast proliferation, as well as inflammatory and immune response. Nitric oxide deficiency underlying chronic vasospasm, cell proliferation and intravascular clotting in pulmonary arterial hypertension can be a potential therapeutic target. Endogenous nitric oxide donors are considered an ambitious option in the treatment of pulmonary arterial hypertension This drug is dinitrosyl iron complex with glutathione — Oxacom Intravenous Oxacom therapy for five days may be considered as treatment strategy in patients with pulmonary arterial hypertension and severe clinical aggravation. Therapy contributes to pulmonary artery pressure decrease and hemodynamic stability that reduces the length of hospital-stay.

Keywords: *pulmonary arterial hypertension nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, endogenous nitric oxide donors, Oxacom*

Information about the authors:
Rodnenkov O.V. — https://orcid.org/0000-0002-9898-1665
Rezukhina E.A. — https://orcid.org/0000-0002-6227-2576
Zorin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-7067-8392
Lakomkin V.L. — https://orcid.org/0000-0002-5155-7699
Kapelko V.I. — https://orcid.org/0000-0003-3096-7434
Gramovich V.V. — https://orcid.org/0000-0003-3292-0912
Martynyuk T.V. — https://orcid.org/0000-0002-9022-8097
Corresponding author: Rezukhina E.A. — e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru

To cite this article:
Rodnenkov OV, Rezukhina EA, Zorin AV, Lakomkin VL, Kapelko VI, Gramovich VV, Martynyuk TV. Therapeutic potential of nitric oxide pathway management in pulmonary arterial hypertension: from nitric oxide to its synthetic analog — Oxacom. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):24–31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое жизнеугрожающее заболевание сердечно-сосудистой системы с медианой выживаемости пациентов до появления специфической терапии 2,8 года [1, 2]. В патогенезе ЛАГ основная роль принадлежит ремоделированию артерий малого круга кровообращения в результате изменения продукции ряда вазоактивных медиаторов, что приводит к возрастанию легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с исходом в прогрессирующую правожелудочковую сердечную недостаточность. В реальной клинической практике пациентам с ЛАГ нередко требуются длительные госпитализации до 4—6 раз в год из-за усугубления дисфункции правого желудочка, что значительно увеличивает затраты на лечение. В последние десятилетия разработаны и внедрены в клиническую практику специфические препараты, воздействующие на 3 основные пути патогенеза ЛАГ: дефицит оксида азота и простациклина, а также активация системы эндотелина-1 [3].

Эндогенный оксид азота (NO) — важная молекула, принимающая участие в регуляции сосудистого тонуса, воспалительного и иммунного ответа, свертывающей системы крови, а также воздействующая на пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток [4]. Одной из ведущих терапевтических мишеней в лечении ЛАГ является дефицит NO. Нарушение равновесия между вазоактивным и способствующим к пролиферативным изменениям медиатором (эндотелин-1) и NO — антипролиферативным вазодилататором, — локализующимся в пределах эндотелия, лежит в основе хронического спазма сосудов легких, клеточной пролиферации и тромбозов *in situ* при ЛАГ [2, 5].

Донаторы NO (нитроглицерин, нитропруссид натрия и др.) широко используются в современной кардиологической практике, преимущественно для воздействия на коронарные сосуды. Однако возможности их применения ограничены в связи с кратковременностью его фармакологического действия, широким спектром противопоказаний и достаточно частым развитием нежелательных побочных эффектов [6].

Роль NO в патогенезе легочной артериальной гипертензии

Ремоделирование сосудов легких при ЛАГ возникает в результате трансформации легочного сосудистого русла вследствие изменения образования, качественных и количественных характеристик серии вазоактивных медиаторов, вырабатываемых различными видами эндотелиоцитов, а также вариации характера взаимодействий между клетками [7—10]. В 1980-х годах впервые были опубликованы данные о фундаментальной роли эндотелия в ацетилхолин-зависимой вазодилатации с участием эндотелиального вазодилатирующего фактора, а также описаны химические свойства NO или эндотелиального фактора вазорелаксации. R. Palmer и соавт. выявили нарушение способности сосудов легких к вазодилатации вследствие уменьшения продукции NO и нарушения активности NO-синтазы (NOS) у больных с хроническим воспалительным процессом в легких [11].

Оксид азота — нестабильная молекула с коротким периодом полувыведения. Под действием фермента NOS **(рис. 1)** происходит окисление субстрата NO-L-аргинина с образованием L-цитруллина, NO и воды. В организме существуют 3 изоформы данного фермента: NOS 1 — нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS); NOS 2 — индуцибельная (iNOS) или макрофагальная (mNOS); NOS 3 — эндотелиальная (eNOS)) [12—14]. Наличие в организме конституциональной NOS (cNOS) NO обеспечивает нормальное функционирование эндотелиоцитов, клеток мезангия, тромбоцитов, а также в центральной и периферической нервных системах. В организме существует как базальная, так и стимулированная (под воздействием гипоксии или нейрогуморальных медиаторов) продукция NO [15].

Экзогенный NO — это газ без вкуса и запаха. При поступлении в организм NO диффундирует через мембрану, образованную альвеолами и капиллярами, и достигает гладкомышечных клеток сосудов, где в результате активации растворимой гуанилатциклазы увеличивает концентрацию циклического гуаноизинмонофосфата (цГМФ). Благодаря активации цГМФ-зависимой протеинкиназы G происходит выход ионов кальция наружу, а в клетке — в саркоплазматический ретикулум, снижая количество внутриклеточного кальция. Также фосфатаза легких цепей миозина в активированной форме с помощью цГМФ способствует снижению фосфорилирования миозина и последующей вазодилатации [16, 17]. У NO практически отсутствует системное действие из-за быстрой его инактивации путем связывания с оксигемоглобином в системном кровотоке. В ходе их взаимодействия образуется метгемоглобин, который под воздействием кислорода

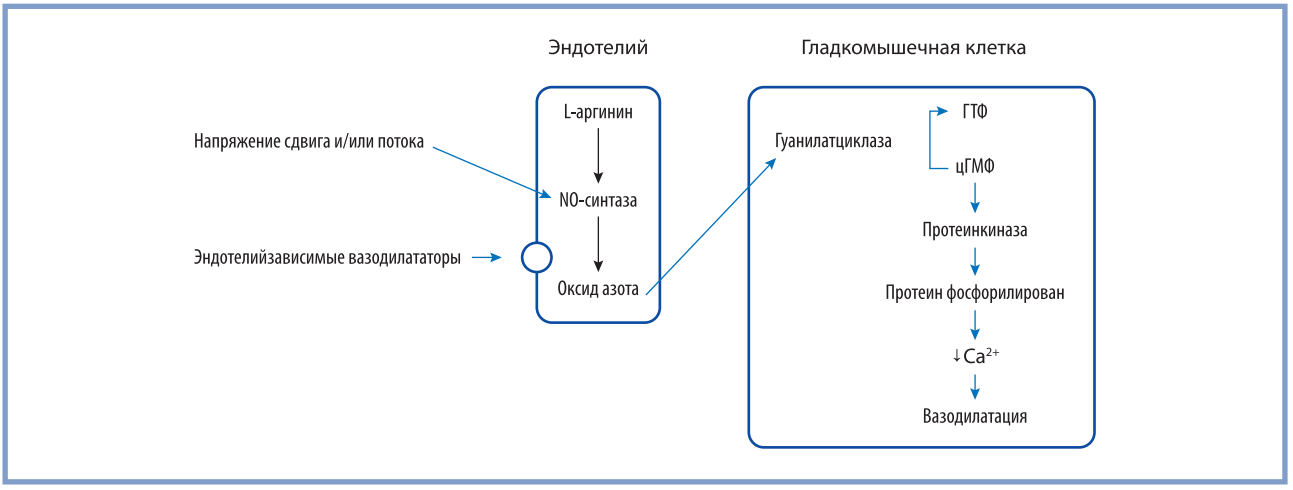

Рис. 1. **Классический путь образования NO: L-аргинин — NO — синтаза — NO.**
NO — оксид азота; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; Ca^(2+) — ионы кальция.

Fig. 1. **Classical nitric oxide synthesis pathway: L-arginine — NO-synthase — NO.**
GTP — Guanosine triphosphate; cGMF — Cyclic guanosine monophosphate; Ca^(2+) — calcium ions.

разлагается на NO_3 и NO_2 и выводится с мочой. Однако при содержании метгемоглобина >2,5% возникает угроза тканевой гипоксии [18].

Ингаляционный NO (iNO) — короткодействующий вазодилататор, который в клинических условиях применяется в виде газовой смеси с инертным газом, обычно аргоном. Для ингаляций NO используется лицевая маска. Концентрация вдыхаемого NO требует тщательной титрации дозы и контроля содержания диоксида азота (NO_2) во вдыхаемом воздухе, поскольку высокие концентрации NO приводят к развитию системной гипотонии, прооксидантного действия и повышению риска кровотечений. В результате реакции с кислородом воздуха образуется NO_2 (бурый газ), оказывающий токсический эффект на дыхательные пути, трансформирующий химические свойства и метаболизм сурфактанта, что приводит к гиперплазии эпителия терминальных бронхиол [18, 19]. Высокие концентрации NO_2 способствуют развитию острого отека легких из-за образования с водой азотной кислоты.

Положительное влияние применения iNO или его донаторов в снижении пролиферации гладкомышечных клеток доказано (по данным экспериментальных работ) на гипоксической модели ЛАГ. Вследствие активации гуанилатциклазы тромбоцитов и увеличения содержания цГМФ NO подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. Таким образом, в нормальных физиологических условиях NO способствует поддержанию сосудистого тонуса, препятствуя вазоспазму, угнетению процессов клеточной пролиферации, а также улучшает реологические свойства крови и оказывает цитопротективный эффект. При ЛАГ продукция эндотелиального NO в малом круге кровообращения нарушается в связи с уменьшением экспрессии eNOS в эндотелии сосудов легких [9—11].

Применение NO в клинической практике

К настоящему времени накоплен позитивный опыт использования ингаляционного NO в различных клинических ситуациях. Низкие концентрации iNO во вдыхаемом воздухе считаются эффективными и безопасными. В ряде работ было показано, что использование iNO в низком дозовом диапазоне у пациентов с идиопатической легочной гипертензий (ИЛГ) способствует уменьшению давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) без значимого влияния на системный кровоток [20, 21]. Также описаны случаи длительного эффективного применения (до 1—1,5 года) ингаляций NO для лечения ИЛГ с хорошим профилем безопасности [20]. Ингаляции NO при персистирующей ЛГ новорожденных и остром респираторном дистресс-синдроме взрослых также улучшали состояние легочной гемодинамики [22]. Описаны удовлетворительные результаты применения iNO у больных со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия в раннем послеоперационном периоде после протезирования митрального клапана, а также у пациентов после трансплантации сердца [23]. Кроме того, iNO может быть использован во время периода ожидания трансплантации легких у пациентов с высокой ЛГ при декомпенсированной правожелудочковой сердечной недостаточности [24].

В Отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России было проведено пилотное исследование по изучению эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO у 48 пациентов с ИЛГ. По окончании 21-дневной курсовой ингаляционной терапии NO у больных наблюдалось значимое увеличение толерантности к физической нагрузке в виде достоверного улучшения функционального класса, прироста дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 30,5 м и уменьшения выраженности одышки. К 21-му дню ингаляционного применения NO у пациентов отмечалось достоверное снижение систолического ДЛА в среднем на 5,3 [–15,0; 0] мм рт.ст. [25].

Несмотря на положительный эффект применения iNO, данный вид терапии имеет ряд ограничений в виде необходимости специального оснащения для постоянной ингаляции, так как местное действие NO обеспечивает лишь кратковременный гемодинамический эффект. Для одно-

временного применения требуется наличие достаточно значительного количества единиц данного оборудования и надлежащего технического обслуживания при постоянном его использовании. Кроме того, терапия iNO несет потенциальный риск развития феномена отмены при внезапном прекращении ингаляций [4, 25].

Эндогенные доноры NO в живых организмах и возможности их применения

Особый класс нитросоединений представляют собой тиоловые доноры NO. Способность NO связываться с супероксидом или гемовым железом существенно снижает возможность применения NO для регуляции процессов метаболизма. Однако связанная с тиольными группами и железом форма способствует сохранению структуры молекулы NO и возможности ее трансмембранного и внутриклеточного транспорта, тем самым производя эффект, подобный воздействию эндотелий-зависимого релаксирующего фактора [26]. Данные молекулы состоят из низкомолекулярных S-нитрозотиол (RS-NO+) и сложных динитрозильных комплексов негемового железа (ДНКЖ), которые при взаимодействии с тиоловыми группами белков образуют высокомолекулярные протеиновые комплексы — депо NO.

В 60-е годы А.Ф. Ваниным в тканях животных были открыты и идентифицированы ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами [27]. Свойство ДНКЖ и S-нитрозотиолов депонировать и высвобождать NO при снижении его внутриклеточной концентрации стало причиной применения ДНКЖ в качестве лекарственного препарата с пролонгированным эффектом в отличие от короткодействующих органических нитратов. В последние годы создана новая технология синтеза стабильной формы комплексов NO (патент РФ №2291880 от 01.12.05), на основе которой в Институте экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса под руководством акад. Е.И. Чазова и проф. А.Ф. Ванина разработан и синтезирован препарат Оксаком и начаты его экспериментальные исследования.

В основе лекарственного препарата Оксаком лежит биядерный динитрозольный комплекс железа с глутатионом-GS $\{(GS)_2\ Fe_2(NO)_4\}$, который является синтетическим аналогом эндогенных доноров NO. Данный препарат получен в результате синтеза ДНКЖ с трипептидом глутатиона в реакции S-нитрозоглютатиона со смесью глутатиона и двухвалентного железа. Оксаком входит в фармакологическую группу антигипертензивных лекарственных средств, прямых донаторов NO. Его фармакологическое действие обусловлено вазодилатационным, гипотензивным, антиагрегационным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом за счет того, что Оксаком является донором NO [27].

Главной задачей доклинического исследования препарата Оксаком выполненного на базе лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, являлось изучение специфического гипотензивного действия и безопасности применения препарата. При его введении как наркотизированным, так и бодрствующим животным (нормотензивным и гипертензивным крысам, кроликам и обезьянам) наблюдалось быстрое (в течение 2 мин) гипотензивное действие, сохранявшееся в течение длительного времени (20—120 мин). Длительность действия Оксакома носила дозозависимый характер, более выраженная наблюдалась у гипертензивных крыс. Надо отметить, что использование препарата на разных животных не выявило видоспецифичности эффекта [27, 28].

Доклиническое изучение острого и хронического токсикологического действия Оксакома показало его полную безопасность. Во всех проведенных экспериментах при значительном превышении — до 20-кратного от терапевтической дозы, рекомендованной для человека, — отмечалось отсутствие признаков интоксикации и гибели животных, мутагенное, аллергизирующее действия, эмбриотоксический и тератогенный эффект, а также негативное влияние на репродуктивную функцию отсутствовали. Кроме того, не выявлено повреждающего влияния на важнейшие органы и системы организма подопытных животных [28].

В 1-й фазе клинического исследования при введении Оксакома внутривенно здоровым добровольцам (n=14) препарат продемонстрировал отсутствие гепатотоксичности, нефротоксичности, влияния на водно-солевой баланс и липидный обмен [29].

Эффективность и безопасность применения препарата Оксаком у больных со стойкой артериальной гипертензией и гипертоническими кризами изучались во 2-й фазе клинического исследования. Было включено 30 больных мужского пола с эссенциальной или вторичной артериальной гипертонией II—III степени, у которых перед введением препарата начальный уровень артериального давления (АД) составлял 160/90 мм рт.ст. и выше. Достижение целевых значений АД наступало при введении 1,5 и 3 мг/кг Оксакома. Выраженность и частота нежелательных явлений была такой же, как и у здоровых добровольцев и проявлялась в чувстве жара, умеренной головной боли, заложенности носа. Эти симптомы являлись кратковременными и не требовали медикаментозной коррекции. В анализах крови не отмечалось отклонений после введения лекарства. При оценке параметров гемодинамики в ответ на введение Оксакома регистрировалось снижение АД у всех пациентов и повышение частоты сердечных сокращений [30, 31]. На **рис. 2** наглядно представлено гипотензивное действие препарата Оксаком

Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы:

1. Введение препарата Оксаком безопасно и хорошо переносится. Все реакции у больных вызваны спецификой действия монооксида азота и степенью снижения АД.

2. Получены данные об эффективности препарата Оксаком как гипотензивного препарата, у всех пациентов достигнуты целевые значения степени снижения АД (20% от исходных значений и более).

3. Вводимые дозы препарата 1,5 и 3 мг/кг продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность.

Возможности применения Оксакома у больных с легочной артериальной гипертензией

Учитывая проведенные доклинические [30] и клинические испытания препарата Оксаком в качестве эффективного и безопасного средства для экстренного снижения системного АД, позволяют предположить, что сходная эф-

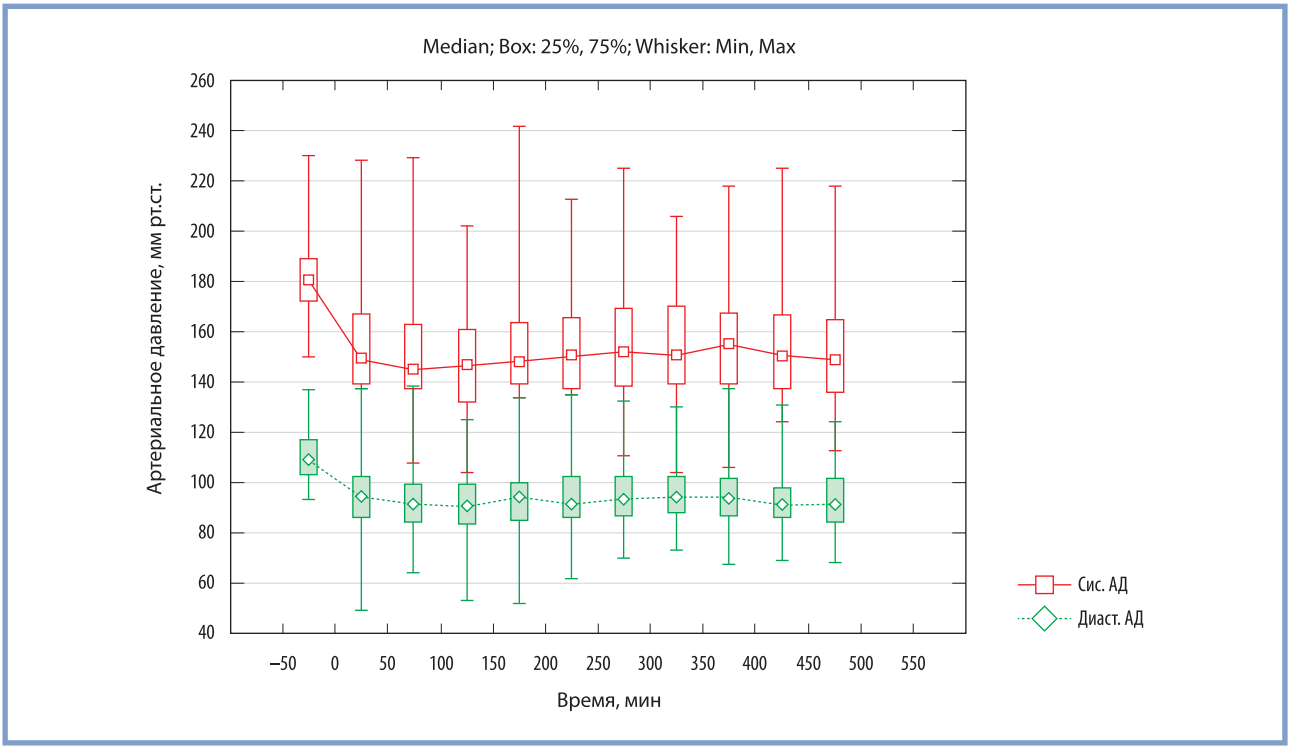

Рис. 2. **Влияние препарата динитрозильного комплекса железа (Оксаком на АД [31].**
АД — артериальное давление.

Fig. 2. **Dinitrosyl iron complex (Oxacom impact on blood pressure [31].**
BP — blood pressure.

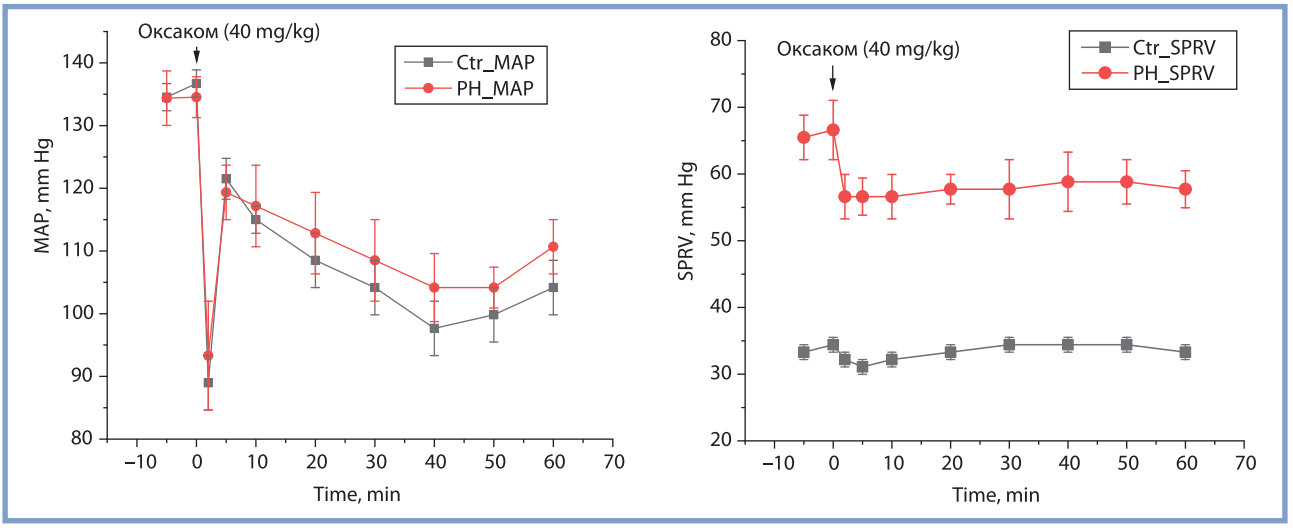

Рис. 3. **Изменения среднего давления в аорте и систолического давления в правом желудочке сердца при внутривенном введении Оксакома контрольным крысам и животным с легочной гипертонией.**
MAP — среднее давление в аорте; SPRV — систолическое давление в парвом желудочке; Ctr — контрольные крысы; PH — животные с легочной гипертензией.

Fig. 3. **Mean aortic pressure (MAP) and right ventricular systolic pressure (SPRV) changes during Oxacom intravenous infusion to control rats and pulmonary arterial hypertension animals.**
MAP — mean aortic pressure; SPRV — systolic pressure in right ventricle; Ctr — control rats; PH — pulmonary arterial hypertension animals.

фективность Оксаком будет достигнута у больных с ЛАГ для снижения ДЛА. По результатам доклинических испытаний препарата Оксаком на крысах линии Wistar монокроталиновой модели ЛАГ показано, что при его введении внутривенно в дозе 40 мг/кг АД в большом круге кровообращения снижалось на 20—25% от исходного уровня как у контрольных, так и у животных с ЛАГ с сохранением данного уровня в течение 1 ч наблюдения, а чувствительность сосудов малого круга кровообращения к Оксакому при ЛАГ возрастала. Такой эффект отсутствовал у контрольных крыс. В то же вре-

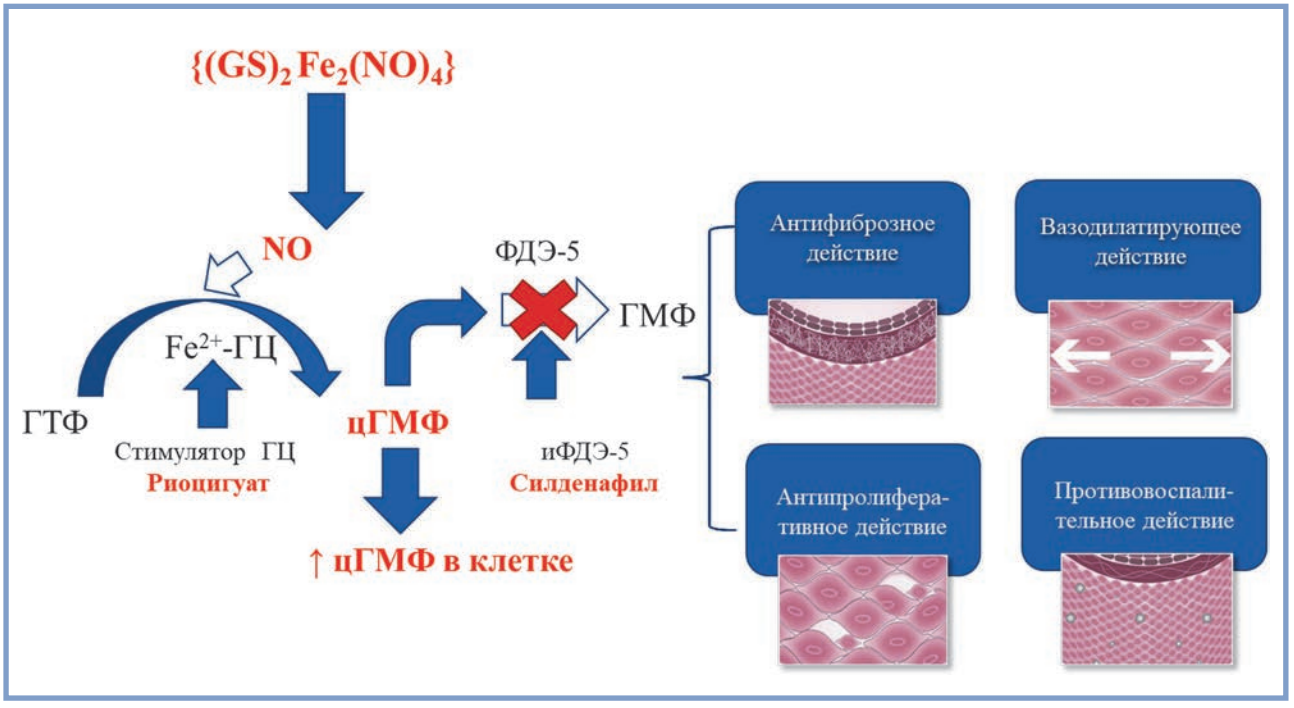

***Рис. 4.* Механизм действия Оксакома при ЛАГ.**
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГЦ — гуанилат-циклаза; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; иФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа; ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа.

***Fig. 4.* Oxacom mechanism of action in pulmonary arterial hypertension**
GTP — guanosine triphosphate; GC — guanylate cyclase; cGMF — cyclic guanosine monophosphate; PDE5 inhibitor — phosphodiesterase 5 inhibitor; PDE5 — phosphodiesterase 5

мя давление в малом круге кровообращения (систолическое давление в правом желудочке сердца) у контрольных животных снижалось максимум на 10% с полным восстановлением в течение получаса, а у животных с ЛАГ — на 15—17% от исходного уровня и даже через час оно оставалось сниженным на 13—14%, как показано на **рис. 3**. Эти данные позволяют предположить возможность внутривенного применения Оксакома у больных с ЛАГ с целью снижения ДЛА и уменьшения постнагрузки правого желудочка [32].

Опираясь на опыт применения Оксакома в ранее проведенных доклинических и клинических исследованиях, можно с высокой степенью уверенности предположить, что его использование у больных ЛАГ вместе с другими специфическими лекарственными препаратами, воздействующими на путь NO, может способствовать потенцированию их эффекта, а также преодолению резистентности **(рис. 4)**.

Заключение

Разработка ДНКЖ с различными лигандами в Институте экспериментальной кардиологии датируется началом 2000-х годов. У истоков изучения препарата Оксаком и возможности его внедрения в клиническую практику стояли проф. А.Ф. Ванин и акад. Е.И. Чазов. В рамках клинического испытания 2-й фазы у больных с неосложненными гипертоническими кризами впервые была показана высокая эффективность препарата в достижении целевого снижения АД при оптимальной переносимости.

Особенности патофизиологии ЛАГ обосновывают целесообразность изучения препарата Оксаком по новому показанию — ЛАГ. Применение Оксакома у пациентов с ЛАГ с клиническим ухудшением вне зависимости от базовой терапии может явиться потенциально эффективным методом лечения за счет повышения уровня эндогенного NO, снижения ДЛА и стабилизации состояния этой категории больных. Кроме того, использование Оксакома может привести к преодолению рефрактерности при приеме ингибиторов фосфодиэстеразы-5, что способно улучшить фармакоэкономические аспекты лечения больных с ЛАГ. В перспективе можно прогнозировать потребность в поиске новых путей введения препарата, таких как ингаляционная, трансдермальная, с целью повышения эффективности терапии пациентов с этой тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.

В заключение следует отметить, что препарат Оксаком может стать первой отечественной разработкой лекарственной терапии пациентов с ЛАГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(5):343-349. https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343
2. Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия: диагностика и лечение*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018.
Martynyuk TV. *Logochnaya gipertenziya: diagnostika i lecheniye*. M.: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo». 2018. (In Russ.).
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2022;43(38):3618-3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237
4. Sparacino-Watkins CE, Lai YC, Gladwin MT. Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in pulmonary arterial hypertension therapeutics. *Circulation*. 2012;125(23):2824-2826. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107821
5. Zuckerbraun BS, George P, Gladwin MT. Nitrite in pulmonary arterial hypertension: therapeutic avenues in the setting of dysregulated arginine/nitric oxide synthase signalling. *Cardiovascular Research*. 2011;89(3):542-552. https://doi.org/10.1093/cvr/cvq370
6. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053-1076. https://doi.org/10.2165/00003495-200767070-00007
7. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2007;28(1):43-viii. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2006.11.007
8. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):500-509. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021650
9. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 suppl):20-31. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.018
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122.
Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, Azizov VA, Barbarash OL, Veselova TN, Galyavich AS, Gorbachevskiy SV, Zelveyan PA, Lazareva IV, Mukarov MA, Nakonechnikov SN, Saidova MA, Sarybayev ASh., Stukalova OV, Shalayev SV, Shmal'ts AA. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122. (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
11. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-526. https://doi.org/10.1038/327524a0
12. Zhao YY, Zhao YD, Mirza MK, Huang JH, Potula HH, Vogel SM, Brovkovych V, Yuan JX, Wharton J, Malik AB. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(7):2009-2018. https://doi.org/10.1172/JCI33338
13. Fagan KA, Tyler RC, Sato K, Fouty BW, Morris KG Jr, Huang PL, McMurtry IF, Rodman DM. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *American Journal of Physiology*. 1999;277(3):472-478. https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.3.L472
14. Champion HC, Bivalacqua TJ, Greenberg SS, Giles TD, Hyman AL, Kadowitz PJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(20):13248-13253. https://doi.org/10.1073/pnas.182225899
15. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 1991;43(2):109-142.
16. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818-819. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a
17. Wennmalm A, Benthin G, Edlund A, Jungersten L, Kieler-Jensen N, Lundin S, Westfelt UN, Petersson AS, Waagstein F. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circulation Research*. 1993;73(6):1121-1127. https://doi.org/10.1161/01.res.73.6.1121
18. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation*. 1993;88(6):2884-2887. https://doi.org/10.1161/01.cir.88.6.2884
19. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-1665. https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90802-n
20. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 1998;12(2):265-270. https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020265
21. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Williams PJ, Auger WR, Fedullo PF, Moser KM. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest*. 1996;109(6):1545-1549. https://doi.org/10.1378/chest.109.6.1545
22. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818-819. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a
23. Fullerton DA, Jones SD, Jaggers J, Piedalue F, Grover FL, McIntyre RC Jr. Effective control of pulmonary vascular resistance with inhaled nitric oxide after cardiac operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996;111(4):753-763. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70335-5
24. Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P, Esmore DS, Khan S, Williams TJ. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(4):1263-1266. https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.4.1263
25. Мартынюк Т.В. *Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2013.
Martynyuk TV. *Idiopaticheskaya legochnaya gypertensia: cliniko-patophisiologicheskie osobennosti i vosmozhnosti patogeneticheski obosnovannoi terapii:* Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2013. (In Russ.).
26. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacology*. 1989;38(11):1709-1715. https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90403-6
27. Lakomkin VL, Vanin AF, Timoshin AA, Kapelko VI, Chazov EI. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. *Nitric Oxide*. 2007;16(4):413-418. https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.03.002
28. Лакомкин В.Л., Тимошин А.А., Орлова Ц.Р., Губкина С.А., Сторожилова А.Н., Гвоздик Т.Е., Добровольский А.Б., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Капелько В.И., Лапин Б.А., Чазов Е.И. Действие динитрозильного комплекса железа с глутатионом — донора оксида азота — на систему кровообращения крыс и обезьян. *Кардиология*. 2009;49(5):53-60.
Lakomkin VL, Timoshin AA, Orlova TsR, Gubkina SA, Storozhilova AN, Gvozdik TE, Dobrovolsky AB, Ruuge EK, Vanin AF, Kapelko VI, Lapin BA, Chazov EI. Deystviye dinitrozil'nogo kompleksa zheleza s glutationom — donorom oksida azota — na sistemu krovoobrashcheniya krys i obez'yan s. *Kardiologiya*. 2009;49(5):53-60. (In Russ.).
29. Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON, Dragnev AG, Timoshin CA, Buryachkovskaya LI, Abramov AA, Massenko VP, Arzamastsev EV, Kapelko VI, Vanin AF. Hypotensive effect of Oxacom containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012;26(3):148-156. https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.01.008
30. Timoshin AA, Lakomkin VL, Abramov AA, Ruuge EK, Kapel'ko VI, Chazov EI, Vanin AF. The hypotensive effect of the nitric monoxide donor

Oxacom at different routs of its administration to experimental animals. *European Journal of Pharmacology*. 2015;765:525-532. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.011

31. Гостеев А.Ю., Зорин А.В., Родненков О.В., Драгнев А.Г., Чазов Е.И. Гемодинамические эффекты синтетического аналога эндогенных донаторов оксида азота (II) — препарата динитрозильных комплексов железа у больных артериальной гипертонией с неосложненными гипертоническими кризами. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):49-55.
Gosteev AI, Zorin AV, Rodnenkov OV, Dragnev AG, Chazov EI. Gemodinamicheskiye effekty sinteticheskogo analoga endogennykh donatorov oksida azota (II) — preparat dinitrozil'nykh kompleksov zheleza u bol'nykh arterial'noy gipertoniyey s neoslozhnennymi gipertonicheskimi krizami. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(9):49-55. (In Russ.). https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31557

32. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Действие донора нитроксида на сократительные свойства сердца ex vivo и in vivo. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(1):71-78.
Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Deystviye donora nitroksida na sokratitel'nyye svoystva serdtsa ex vivo i in vivo. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017;103(1):71-78. (In Russ.).

Поступила 14.10.2022
Received 14.10.2022
Принята к печати 27.10.2022
Accepted 27.10.2022