

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615

Действие оксакома на давление в правом желудочке у крыс с легочной артериальной гипертензией, индуцированной монокроталином

**А. А. Абрамов, В. Л. Лакомкин, А. А. Тимошин,
Е. В. Лукошкова, В. В. Ермишкин, В. И. Капелько**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Абрамов Александр Александрович,
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
3-я Черепковская ул., д. 15 а, Москва,
Россия, 121552.
Тел.: +7(495)414-67-55.
Факс: +7(495)414-66-99.
E-mail: ferk_88@list.ru

*Статья поступила в редакцию
24.05.17 и принята к печати 02.10.17.*

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — относительно редкое заболевание, но терапия его дорога и малоэффективна. Одним из важных механизмов патогенеза ЛАГ является сниженное образование оксида азота в эндотелиоцитах легочных сосудов. **Цель исследования** состояла в изучении эффекта оксакома (динитрозильный комплекс железа с лигандом глутатионом), уже зарекомендовавшего себя как средство длительного снижения артериального давления (АД) в большом круге кровообращения, на давление в малом круге. **Материалы и методы.** Для воспроизведения ЛАГ была использована стандартная монокроталиновая модель на крысах. Через 3 недели после введения монокроталина (60 мг/кг) у наркотизированных крыс (кетамин 100 мг/кг) катетеризировали правый желудочек через яремную вену и измеряли давление в нем. Одновременно регистрировали АД в бедренной артерии и электрокардиограмму. **Результаты.** Систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) у крыс, получивших монокроталин, возросло вдвое по сравнению с контрольной группой — с 35 до 70 мм рт. ст., но индекс сократимости миокарда снизился на 28 %, увеличилась длительность комплекса QRS, возрос зубец Т. Внутривенное введение оксакома (40 мг/кг) этим животным быстро снижало СДПЖ в среднем на 12 ± 3 мм рт. ст., и этот уровень сохранялся на протяжении часа наблюдения. У контрольных крыс такой эффект отсутствовал. АД в большом круге в обеих группах изменялось одинаково. При ингаляции оксида азота гипотензивное действие наблюдали только у животных с повышенным уровнем СДПЖ. Ингаляционное введение оксакома оказалось неэффективным. **Заключение.** Результаты показали, что оксаком является перспективным средством для устойчивого снижения давления в малом круге кровообращения при ЛАГ, но требуется дальнейшая работа по созданию модифицированной формы газообразного оксакома, способного проникать через легочные альвеолы.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, оксид азота, монокроталин, динитрозильные комплексы железа, артериальное давление

Для цитирования: Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Тимошин А. А., Лукошкова Е. В., Ермишкин В. В., Капелько В. И. Действие оксакома на давление в правом желудочке у крыс с легочной артериальной гипертензией, индуцированной монокроталином. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):412–420. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-412-420

Effect of oxacom on the right ventricular pressure in rats with monocrotalin-induced pulmonary arterial hypertension

A. A. Abramov, V. L. Lakomkin, A. A. Timoshin,
E. V. Lukoshkova, V. V. Ermishkin, V. I. Kapelko
National Medical Research Centre in Cardiology,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Aleksandr A. Abramov, Laboratory of
Experimental Heart Pathology, Institute
of Experimental Cardiology, National
Medical Research Centre in Cardiology,
15 a 3 Cherepkovskaya street, Moscow,
121552 Russia.
Phone: +7(495)414-67-55.
Fax: +7(495)414-66-99.
E-mail: ferk_88@list.ru

Received 24 May 2017;
accepted 2 October 2017.

Abstract

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a relatively rare disease, but its therapy is expensive and effectiveness is moderate. One of important mechanisms of PAH pathogenesis is reduced formation of nitric oxide in pulmonary vascular endotheliocytes. **Objective.** To study the effect of oxacom (dinitrosyle iron complex with ligand glutathione), which already demonstrated long-term decline in blood pressure (BP) in systemic circulation, on pressure in pulmonary circulation. **Design and method.** To induce PAH, the standard monocrotalin rat model was used. Three weeks after monocrotalin introduction (60 mg/kg), a catheterization of the right ventricle was performed in anesthetized rats (100 mg/kg ketamine) through jugular vein and pressure was measured. Simultaneously, BP in femoral artery and ECG were recorded. **Results.** Systolic pressure in the right ventricle (SPRV) in rats after monocrotalin introduction doubled compared with the control group, from 35 to 70 mmHg, but myocardial contractility index fell by 28%, also duration of QRS complex and the height of T-wave increased. Intravenous oxacom (40 mg/kg) quickly reduced SPRV by average of 12 ± 3 mmHg, and this level was maintained for an hour. This effect was absent in control rats. Similar BP changes in systemic circulation were observed in both groups. Inhalation of nitric oxide led to BP decrease only in animals with high level of SPRV. Inhalation of oxacom was ineffective. **Conclusion.** Oxacom is a promising substance for sustained pressure decline in the pulmonary circulation in PAH, but further investigations are needed for the development of a more suitable prolonged-action form of the drug.

Key words: pulmonary arterial hypertension, nitric oxide, monocrotalin, dinitrosyle iron complexes, blood pressure

For citation: Abramov AA, Lakomkin VL, Timoshin AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Effect of oxacom on the right ventricular pressure in rats with monocrotalin-induced pulmonary arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):412–420. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-412-420

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — относительно редкое заболевание, очень трудно поддающееся лечению. На текущий момент ЛАГ определяется как хроническое возрастание среднего артериального давления (АД) в легочной артерии (более

25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, при давлении заклинивания < 15 мм рт. ст.) [1]. Всемирная организация здравоохранения отнесла ЛАГ в первую группу заболеваний [2].

Этиология данного заболевания разнообразна. Основные причины развития ЛАГ — это гипоксия,

воспаление или генетические дефекты. Но патогенетические изменения могут быть сходными. При хронической ЛАГ характерные анатомические изменения в сосудистой стенке носят преимущественно воспалительный характер: облитерация сосудистого русла, разрастание соединительной ткани, замещение функциональных элементов сосудистой стенки на фибробласты [3, 4]. Ремоделирование происходит во всех слоях сосудистой стенки. В нем участвуют и эндотелиальные, и гладкомышечные клетки [5].

Изучение патогенеза лучше выполнять на адекватной экспериментальной модели. Однако в настоящее время не существует доклинической модели, которая полностью бы воспроизводила характер ЛАГ у человека [6, 7]. Тем не менее изучение моделей позволяет идентифицировать клеточные изменения, что полезно для понимания патогенеза данного заболевания. Воспалительный процесс в эндотелиоцитах является одной из основных причин в патогенезе ЛАГ, он вызывает увеличение проницаемости эндотелиального слоя, ослабление активности NO-синтазы [8] и усиление влияния эндотелина, тромбоспандина и других сосудосуживающих молекул. Следствием этого является стабильное повышение сосудистого тонуса в данном участке системы.

Очевидно, что терапия ЛАГ должна быть направлена в первую очередь на устранение эндотелиальной дисфункции, поэтому попытки восстановить уровень оксида азота являются патогенетически оправданными. Продукция оксида азота эндотелиоцитами является важным антитромботическим фактором. Ингаляция оксида азота уже применяется в клинике, но ее эффект кратковременный, ограничивается временем ингаляции. Содержание свободного NO и его производных снижается в цельной крови, но повышается в тканях сердца и легких [9]. Авторы трактуют эти изменения как ослабление функции eNOS и усиление воспаления. В то же время они фиксируют присутствие признаков окислительного стресса (увеличение ТБК-реактивных продуктов и снижение восстановленного глутатиона в легких) и предполагают, что это вносит дополнительный вклад в снижение уровня свободного NO и его производных в крови.

В данной работе мы попытались добиться более пролонгированной гипотензии в малом круге кровообращения посредством использования применения стабильного донора оксида азота — динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с лигандом глутатионом [10]. Этот препарат, получивший название «оксаком», был создан в нашем кардиологическом центре при помощи профессора Ванина А. Ф.

[11]. Данное соединение является естественным депо оксида азота в клетках, при различных видах парентерального введения оно повышает уровень связанного с белками ДНКЖ и его содержание в органах. Помимо естественного происхождения, другим преимуществом данного препарата как потенциального лекарства является его относительная дешевизна, что выгодно отличает его от применяемых в настоящее время дорогостоящих химических препаратов.

В течение последней декады было выполнено доклиническое исследование препарата на крысах Wistar и SHR, а также на кроликах и обезьянах. Результаты показали, что препарат у всех животных устойчиво снижает АД в большом круге кровообращения, причем более длительно у крыс SHR [10]. Отличительной особенностью данного препарата является вызываемое им длительное гипотензивное действие в большом круге кровообращения (8–10 часов), зафиксированное при испытании на здоровых добровольцах и лицах с гипертоническими кризами [11, 12]. В связи с этим **целью** данной **работы** было изучение эффекта оксакома на широко используемой модели ЛАГ, вызванной монокроталином. Кроме того, мы сравнивали действие оксакома и оксида азота при их ингаляции.

Материалы и методы

В опытах использовали крыс-самцов популяции Wistar весом 400–450 г. Все манипуляции с лабораторными животными производились в соответствии с требованиями этического комитета ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434–2009. Алкалоид монокроталин вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг. Через 3–4 недели после введения в остром опыте на наркотизированных крысах (кетамин 100 мг/кг) регистрировали электрокардиограмму и катетеризовали правый желудочек (ПЖ) через яремную вену полиэтиленовым катетером PE-50 (Instech Salomon). Также регистрировали давление с помощью электроманометра GouldStatham P23 Db (США) и четырехканального усилителя Biograph-4 (Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения). Носику катетера придавали особую крючковидную форму в соответствии с рекомендациями [13], расстояние от конца катетера до датчика не превышало 10 см. Оцифровка сигнала, запись и предобработка проводились с помощью аналого-цифрового преобразователя (АЦП) National Instruments NI USB-6210 и соответствующих программ собственной разработки (автор — Лукошкова Е. В.), выполненных в рекомендованном для данного АЦП фреймворке

Labview. Для измерения АД и частоты сердечных сокращений катетеризировали сонную артерию катетером РЕ-50 и бедренную вену катетером РЕ-10 для введения веществ. Сократимость ПЖ сердца оценивали по индексу Верагута ($+dP/dt/P$), рассчитываемому как отношение максимальной скорости нарастания давления в ПЖ к давлению, при котором она возникает.

Было выполнено две серии экспериментов. Первая — с внутривенным введением оксакома в дозе 40 мг/кг болюсно — контрольной группе крыс ($n = 9$) и животным с ЛАГ после обработки монокроталином ($n = 9$). Вторая серия была проведена с ингаляционным введением оксида азота и оксакома. В этой серии также было 2 группы — контроль ($n = 4$) и с ЛАГ ($n = 9$). В этой серии все животные сначала получали ингаляцию оксида азота в течение 30 минут, а затем ингаляцию оксакома (рис. 1). Для проведения ингаляции трубку, по которой подавался нитроксид, фиксировали на носу наркотизированного животного. Фиксация не была плотной, чтобы не допустить гипоксии и асфиксии. Газообразный оксид азота (NO — 0,1 % медицинская смесь

в баллоне) вводили ингаляционно со скоростью 200 мл/мин. Затем, спустя полчаса после окончания введения NO , когда АД полностью восстанавливалось, тому же животному ингаляционно вводили оксаком. Перед введением оксаком растворяли в физиологическом растворе до концентрации 10 мг/мл. Животных ингалировали полученным раствором, распыленным с помощью ультразвукового небулайзера Omron Micro Air NE-U22 в течение часа. За это время на ингаляцию тратилось порядка 20 мл растворенного препарата.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью t-критерия Стьюдента для оценки значимости отличий.

Результаты

Исходные параметры функции ПЖ приведены на рисунке 2 и в таблице 1. У крыс с монокроталиновым поражением систолическое давление в ПЖ было вдвое выше, что отражает повышенный уровень давления в легочной артерии. Соответственно были повышены параметры скорости развития и снижения давления. Однако индекс сократимости

Рисунок 1. Протокол опыта с ингаляцией оксида азота и оксакома

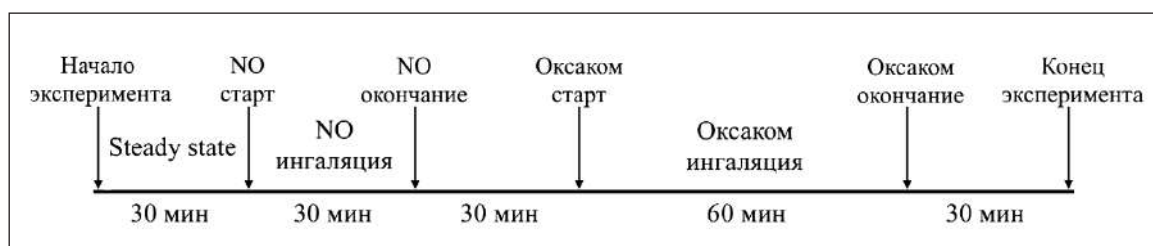
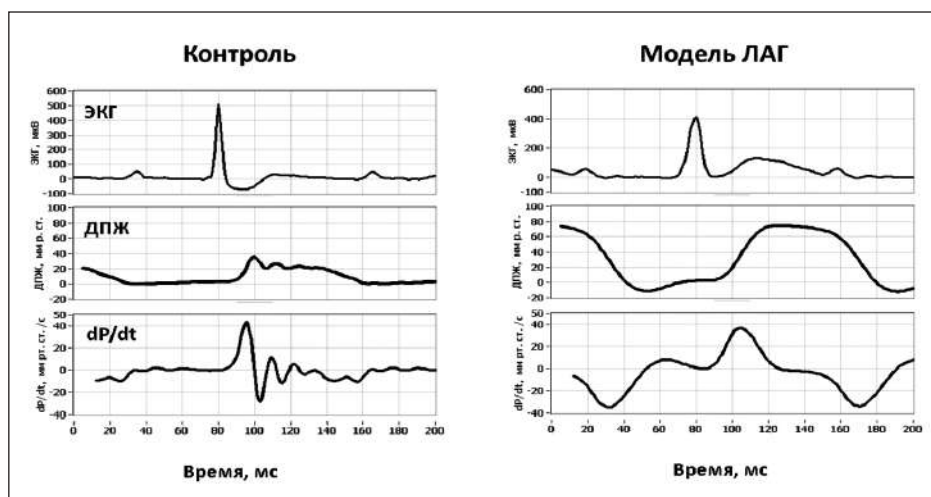


Рисунок 2. Сигналы электрокардиограммы, давления в правом желудочке и его первой производной в типичных опытах в контрольной группе и на модели легочной артериальной гипертензии



Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЭКГ — электрокардиограмма; ДПЖ — давление в правом желудочке.

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ У КОНТРОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
И У КРЫС С МОНОКРОТАЛИНОВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Параметр	Контроль (9)	Монокроталин, 3 недели (9)
ЧСС, уд/мин	410 ± 7	409 ± 9
СрАД, мм рт. ст.	136 ± 3	134 ± 5
ДПЖ сист, мм рт. ст.	35 ± 2	70 ± 5**
КДДПЖ, мм рт. ст.	0,5 ± 1,0	2,7 ± 1,0
+dP/dtmax	3500 ± 294	4770 ± 761*
Индекс сократимости (с-1)	171 ± 8	124 ± 10**

Примечание: СрАД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; КДДПЖ — конечное диастолическое давление в правом желудочке; +dPmax — скорость нарастания давления во время систолы; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным состоянием. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ В ИСХОДНОМ СОСТОЯНИИ
И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСАКОМА

Параметр	Контроль (n = 9)			ЛАГ (n = 9)		
	Исходное состояние	Оксаком		Исходное состояние	Оксаком	
		Минуты	Минуты		Минуты	Минуты
		30	60		30	60
СрАД, мм рт. ст.	136 ± 3	103 ± 5**	105 ± 5**	134 ± 5	109 ± 8**	111 ± 5*
ЧСС, мин ⁻¹	410 ± 7	423 ± 11	413 ± 11	409 ± 9	417 ± 10	394 ± 14
СДПЖ, мм рт. ст.	35,4 ± 1,7	35,9 ± 1,4	35,3 ± 1,5	69,8 ± 5,5	61,3 ± 5,2**	60,5 ± 3,6**
КДДПЖ, мм рт. ст.	0,5 ± 1,0	0,7 ± 1,1	0,5 ± 1,0	2,2 ± 1,0	1,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9
dPmax/P, с ⁻¹	178 ± 10	173 ± 11	173 ± 13	134 ± 13	140 ± 13	132 ± 16

Примечание: СрАД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; КДДПЖ — конечное диастолическое давление в правом желудочке; dPmax/P — индекс сократимости; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным состоянием. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

был снижен на 28 %. Давление в большом круге кровообращения и частота сокращений сердца были одинаковыми в обеих группах. На рисунке 2 видно, что у крыс с ЛАГ комплекс QRS расширен, а зубец Т, не очень выраженный в контрольной группе, увеличен.

Внутривенное введение оксакома крысам группы ЛАГ оказало отчетливое гипотензивное действие — систолическое давление в ПЖ снижалось уже через 2 минуты до 58 ± 3 мм рт. ст. и сохранялось на таком уровне в течение часа (рис. 3). При этом среднее АД в большом круге кровообращения также устойчиво снижалось с 134 ± 5 до 111 ± 5 мм рт. ст. У контрольных животных эффект на АД был аналогичным, но в малом круге кровообращения наблюдался лишь кратковременный гипотензивный эффект (2–5 минут). Данные по действию оксакома через полчаса и час после введения также представлены в таблице 2. Из таблицы следует,

что в этом временном интервале сохраняется гипотензивное действие оксакома в большом и малом кругах кровообращения в группе животных с ЛАГ, в то время как остальные показатели гемодинамики не демонстрируют значимых изменений. Таким образом, основным эффектом оксакома является устойчивое снижение повышенного давления в малом круге кровообращения и среднего АД — в большом круге.

Ингаляционное введение NO не всегда сопровождалось значимым снижением давления в ПЖ, такой эффект был зафиксирован в 6 опытах, а у 3 животных эффекта не было (рис. 4). Из данных рисунка видно, что гипотензивный эффект оксида азота наблюдали только у крыс с повышенным уровнем систолического давления в ПЖ и не наблюдали у тех животных, у которых он был повышен незначительно. Действие оксида азота развивалось быстро, фактически сразу после начала ингаляции,

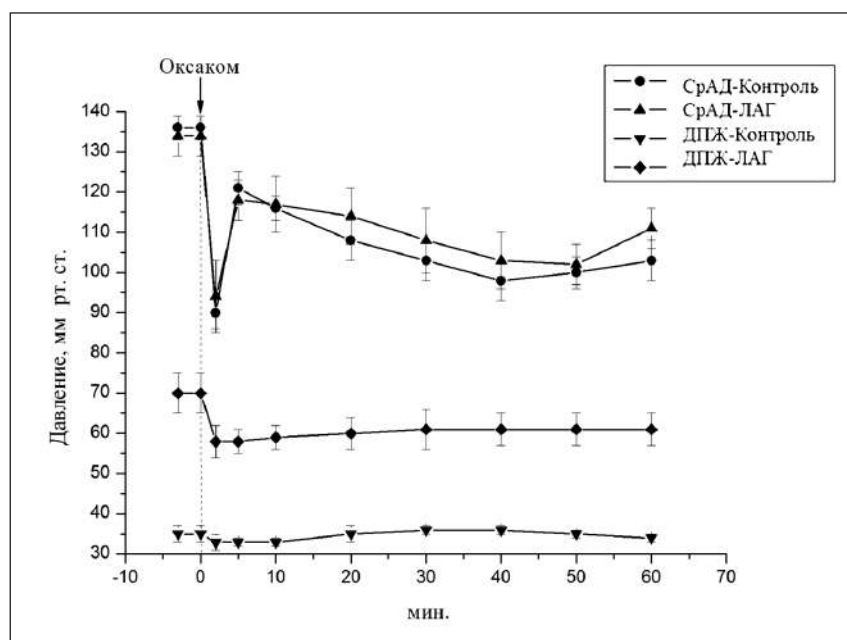
и столь же быстро заканчивалось после прекращения введения. Последующая ингаляция оксакомом не привела к снижению давления ни в одной группе животных.

Обсуждение

В этой работе впервые показано, что оксаком может устойчиво снижать АД не только в большом круге кровообращения, но и в малом. Через 3 неде-

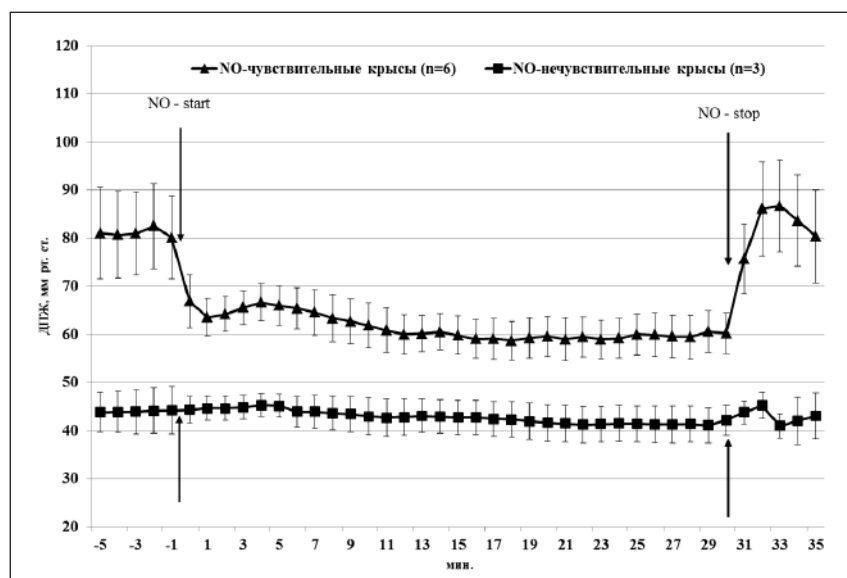
ли после введения монокроталина систолическое давление в ПЖ возросло с 35 до 70 мм рт. ст., что соответствует литературным данным [14, 15]. Следует отметить, что процедура катетеризации ПЖ сложнее, чем для левого желудочка, в связи с чем в работах некоторых авторов из-за гибели 80% крыс была избрана методика катетеризации ветвей легочной артерии при вскрытой грудной клетке [16]. Было зафиксировано повышение давления в легочной

Рисунок 3. Эффект внутривенного введения оксакома на среднее артериальное давление в большом круге кровообращения (верхние кривые) и систолическое давление в правом желудочке (нижние кривые) в группах контроля и легочной артериальной гипертензии



Примечание: СрАД — среднее артериальное давление; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ДПЖ — давление в правом желудочке.

Рисунок 4. Эффект NO-ингаляции на давление в правом желудочке в разных подгруппах крыс с легочной артериальной гипертензией



Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

артерии с 12 ± 5 до 22 ± 7 мм рт. ст. через 3 недели после введения монокроталина, то есть имел место примерно такой же двукратный прирост давления, как и в наших опытах. Этот прирост был зафиксирован уже через 1–2 недели [17, 18], и он является причиной значительной гипертрофии ПЖ, формирующейся уже через 12 дней [19]. Гипертрофия миокарда предрасполагает к изменению его электрических свойств — возникают удлинение потенциала действия и интервала QT [20], дисперсия потенциалов [21], возрастает предрасположенность к аритмогенезу.

Несмотря на повышение сократительной способности гипертрофированного ПЖ, сократимость миокарда была значительно снижена. Вероятной причиной может быть поражение эндотелия миокарда — ведь через сердце так же, как и через сосуды малого круга кровообращения, проходит весь минутный объем.

Известно, что легочная ткань является основным местом базирования ангиотензинпревращающего фермента, он располагается в кавеолах легочного эндотелия. При развитии легочной гипертензии активность этого фермента снижается [19], и таким образом действие ангиотензина II на артерии большого круга кровообращения ослабляется. Эта ситуация является примером механизма осуществления взаимодействия саморегуляции малого и большого кругов кровообращения. Факт влияния повышенного давления в легочной артерии на расслабление сосудов большого круга был открыт Париным В. В. в 30-е годы XX века и получил название «рефлекс Парина», но только сейчас стал ясен один из важных механизмов этой взаимосвязи. Этот рефлекс имеет целью уменьшить приток крови в малый круг и тем самым воспрепятствовать дальнейшему повышению давления в нем. Поэтому небольшое снижение системного АД при действии оксакома можно рассматривать как усиление этого рефлекса.

Одновременно происходит вытеснение эндотелиальной NO-синтазы с уменьшением количества продуцируемого оксида азота [8]. Образование оксида азота нарушается также вследствие повышения уровня диметиларгинина, препятствующего поглощению аргинина, необходимого для синтеза оксида азота [22]. Поэтому доноры оксида азота являются патогенетическими средствами терапии ЛАГ. Оксаком и ингаляционный оксид азота оказывали одинаковое действие, но первый имеет преимущество в том, что эффект достигается после однократной инъекции, в то время как эффект при ингаляции оксида азота ограничен временем ингаляции. Необходимо отметить, что эффект оксакома в наших опы-

тах был ограничен длительностью опыта (1 час), что не позволяет утверждать, но не исключает возможность его длительного действия, как в большом круге кровообращения.

В последнее время в зарубежной литературе много внимания уделяют нитритам как донору оксида азота. Однако их применение для достижения одинакового с оксаком эффекта требует на порядки более высоких концентраций [11]. Кроме того, оксаком оказывает гипотензивное действие на сосуды малого круга через 3 недели, в то время как эффект нитропруссидов снижается уже через 2 недели после введения монокроталина [23], что подчеркивает преимущество оксакома перед нитропруссидом. Различие может быть обусловлено наличием постоянно повышенного уровня оксида азота, высвобождающегося из ДНКЖ, а также эффектом глутатиона. Известно, что глутатион является активным метаболитом, связывающим пирроловый метаболит монокроталина, поэтому повышение его содержания в клетках эндотелия и кардиомиоцитах способно уменьшать токсическое действие алкалоида [24, 25].

Гипотензивный эффект оксида азота отсутствовал у контрольных крыс, а также у тех крыс, у которых токсическое действие монокроталина было слабее выражено, что сопровождалось меньшим подъемом давления в малом круге кровообращения. Напротив, эффект оксида азота был хорошо выражен у тех животных, у которых давление в ПЖ было высоким. Этот результат подчеркивает специфичность терапии оксидом азота и хорошо согласуется с данными клинического применения оксида азота у больных ЛАГ — по окончании курсовой ингаляционной терапии оксидом азота функциональный класс в среднем по группе уменьшился с 3,3 до 2,7, и наблюдалось значимое улучшение функционального статуса у больных с II–IV функциональным классом, то есть у более тяжелых больных [26].

В связи с потенциальной возможностью использования оксакома как терапевтического средства при ЛАГ необходимо отметить, что пока его эффективность показана только при парентеральном введении, что, в свою очередь, несомненно, ограничивает его перспективы. Поэтому мы попытались создать ингаляционную форму оксакома, чтобы его можно было использовать, например, при однократном недлительном сеансе ингаляции, но с обеспечением длительного действия. Эта попытка нам не удалась, вероятно, требуется более сложная модификация, которая сможет обеспечить проникновение молекул через альвеолярный барьер.

Заключение

Поражение легочного эндотелия монокроталином реализовалось в двукратном приросте систолического давления в ПЖ, отражающем столь же возросшее сопротивление легочных сосудов. На этом фоне оксаком, наряду со своим известным пролонгированным гипотензивным действием на сосуды большого круга кровообращения, отчетливо и длительно снижал давление в малом круге у этих животных. Аналогичное действие оказывал и газобразный оксид азота. Такой эффект отсутствовал у контрольных животных, а также у животных, получивших монокроталин, но не отреагировавших подъемом давления в малом круге кровообращения. Эти результаты показывают, что оксид азота, как и оксаком, оказывает гипотензивное действие, вероятно, только в ситуациях, когда его образование в клетках снижено.

Финансирование / Financial support

Работа частично поддержана грантами РФФИ № 15-04-06571, № 15-04-04355 а. / The study is partially supported by the Russian Foundation of Fundamental Studies, projects № 15-04-06571 а, № 15-04-04355 а.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- McLaughlin V, Shah S, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65 (18): 1976–97.
- Studer S, Gilkin R. Clinical trial designs in PAH: shifting from functional measurements to long-term clinical outcomes. *Am J Manag Care*. 2014;20(6 Suppl): S115–122.
- Stenmark K, McMurtry I. Vascular remodeling versus vaso constriction in chronic hypoxic pulmonary hypertension a time for reappraisal? *Circ Res*. 2005;97(2):95–8.
- Voelkel N, Tuder R Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J Clin Invest*. 2000;106(6):733–8.
- Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark K, MacLean M, Lang I et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Supplement): S13–24.
- Firth A, Mandel J, Yuan JJ. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Dis Model Mech*. 2010;3(5–6):268–73.
- Gomez-Arroyo J, Farkas L, Alhussaini A, Farkas D, Kraskauskas D, Voelkel N et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol — Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(4): L363–9.
- Yildiz P. Molecular mechanisms of pulmonary hypertension. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1–2):9–16.
- Ahmed L, Obaid A, Zaki H, Agha A. Role of oxidative stress, inflammation, nitric oxide and transforming growth factor-beta in the protective effect of diosgenin in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:379–87.
- Lakomkin VL, Vanin AF, Imoshin 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.
- Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON et al. Hypotensive effect of “oxacom” containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials in healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012;26(3):148–56.
- 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 гипертензией с неосложненными гипертоническими кризами. *Терапевт. арх.* 2014;86(9):49–55. [Gosteev AYU, Zorin AV, Rodnenkov OV, Dragnev AG, Chazov EI. Hemodynamic effects of the synthetic analogue of endogenous nitric oxide (II) donors a dinitrosyl iron complex in hypertensive patients with uncomplicated hypertensive crisis. *Ther Arch*. 2014;86(9):49–55. In Russian].
- Hayes B, Will J. Pulmonary artery catheterization in the rat. *Am J Physiol*. 1978;235(4): H452–H454.
- Matori H, Umar S, Nadadur R, Sharma S, Partow-Navid R, Afkhami M et al. Genistein, a soy phytoestrogen, reverses severe pulmonary hypertension and prevents right heart failure in rats. *Hypertension*. 2012;60(2):425–30.
- Akhveini F, St-Michel E, Seifert E, Rohlicek C. Decreased left ventricular function, myocarditis, and coronary arteriolar medial thickening following monocrotaline administration in adult rats. *J Appl Physiol Bethesda Md*. 2007;103(1):287–95.
- Kolettis T, Vlahos A, Louka M, Hatzistergos K, Baltogiannis G, Agelaki M et al. Characterisation of a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Hell J Cardiol*. 2007;48(4):206–210.
- Ghodsi F, Will J. Changes in pulmonary structure and function induced by monocrotaline intoxication. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1981;240(2): H149–H155.
- Hadri L, Kratlian R, Benard L, Maron B, Dorfmueller P, Ladage D et al. Therapeutic efficacy of AAV1.SERCA2a in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2013;128(5):512–23.
- Kay J, Keane P, Suyama K, Gauthier D. Angiotensin converting enzyme activity and evolution of pulmonary vascular disease in rats with monocrotaline pulmonary hypertension. *Thorax*. 1982;37(2):88–96.
- Piao L, Fang Y, Cadete V, Wietholt C, Urbaniene D, Toth Pet al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med Berl Ger*. 2010;88(1):47–60.
- Tanaka Y, Takase B, Yao T, Ishihara M. Right ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49 (3):426–36.
- Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani H, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2005;19(9): 1175–7.
- Schultze A, Roth R. Chronic pulmonary hypertension — the monocrotaline model and involvement of the hemostatic system. *J Toxicol Environ Health Part B*. 1998;1(4):271–346.
- Reid M, Dunston S, Lamé M, Wilson D, Morin D, Segall H. Effect of monocrotaline metabolites on glutathione levels in human and bovine pulmonary artery endothelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1998;99(1):53–68.
- Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н., Масенко В. П., Чазова И. Е. Ингаляционный оксид азота: клинические эф-

фекты и влияние на профиль провоспалительных маркеров у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(4): 500–508. [Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Masenko VP, Chazova IE. Inhaled nitric oxide: clinical effects and influence on the profile of inflammatory markers in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(4):500–508. In Russian].

Информация об авторах

Абрамов Александр Александрович — научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Лакомкин Владимир Леонидович — ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Тимошин Александр Анатольевич — ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Лукошкова Елена Владимировна — ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Ермишкин Владимир Вячеславович — старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Капелько Валерий Игнатьевич — заведующий лабораторией экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Author information

Aleksandr A. Abramov, Researcher, Laboratory of Experimental Heart Pathology, National Medical Research Centre in Cardiology;

Vladimir L. Lakomkin, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Heart Pathology, National Medical Research Centre in Cardiology;

Aleksandr A. Timoshin, Leading Researcher, Laboratory of Physical and Chemical Investigation Methods, National Medical Research Centre in Cardiology;

Elena V. Lukoshkova, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Heart Pathology, National Medical Research Centre in Cardiology;

Vladimir V. Ermishkin, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Heart Pathology, National Medical Research Centre in Cardiology;

Valeriy I. Kapelko, Head, Laboratory of Experimental Heart Pathology, National Medical Research Centre in Cardiology.