

В.А.Невзорова, Б.И.Гельцер

ОКИСЬ АЗОТА И ГЕМОЦИРКУЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет

В 1980 г. *Furchgott* и *Zawadzki* впервые описали релаксацию кусочков аорты в ответ на ацетилхолин (АХ) в присутствии интактного эндотелия, свидетельствующую о присутствии вещества, выделяемого из эндотелиальных клеток и влияющего на гладкие миоциты. Это вещество было названо эндотелиозависимый релаксирующий фактор (EDRF) [25]. EDRF посредством активации растворимой гуанилатциклазы (ГЦ) и синтеза вторичного мессенджера циклической ГМФ (цГМФ) вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов [1,26]. EDRF в последующем был идентифицирован как окись азота (NO). NO образуется из азотсодержащей части аминокислоты аргинина путем энзиматических превращений под влиянием NO-синтазы (NOS) [65]. Изоформы NOS являются продуктами различных генов и обычно подразделяются на конститутивную и индуцибельную.

Конститутивная NO-синтаза (сNOS) находится в цитоплазме, является кальцийзависимой, кальмодулинзависимой и способствует выделению небольшого количества NO на короткий период в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию. Фермент существенно инактивируется при низких концентрациях свободного кальция и максимален активен при его содержании около 1 мМ [10,45,56]. NO, образующаяся под влиянием сNOS, действует как переносчик в ряде физиологических ответов.

Индукцибельная NO (iNOS) — Са- и кальмодулиннезависимая, способна продуцировать NO в большом количестве на длительное время. Она представлена в воспалительных клетках в ответ на эндотоксины и некоторые цитокины [53,62,89].

Синтез NO обоими ферментами является регулируемым процессом и может тормозиться различными аналогами L-аргинина, которые являются конкурентными ингибиторами NO-синтазы. При этом N-омега-циклопорил-L-аргинин является селективным ингибитором конститутивной формы NOS [49], в то время как амингуанидин — индуцибельной формы фермента. L-N-монометиларгинин (L-NMMA), L-N-аргининметилэстер (L-NAME) способны тормозить выработку NO обоими энзимами [8,39,45,73]. Из всех аналогов L-аргинина N-омега-нитро-L-аргинин метилэстер (L-NOARG) способен наиболее активно тормозить син-

тез NO [17]. Выработка NO может также замедляться или исчезать под влиянием гемопротеинов, метиленового голубого, супероксид радикалов, этанола, глюкокортикостероидов (ГКС) [32,33,35,40, 62, 72,79].

NO представляет собой растворимый в воде и жирах газ. Его молекула является неустойчивым свободным радикалом и легко диффундирует в ткань. Длительность жизни NO в ткани составляет, по разным данным, от нескольких [43,95] до 30 секунд [71].

В легких NO производится под влиянием сNOS в эндотелиальных клетках легочной артерии и вены, в ингибиторных неадренергических холинергических нейронах, а также в эпителии дыхательных путей [21,28,29]. Ряд клеток, в которых представлена экспрессия iNOS, способных вырабатывать NO, включает макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки и, возможно, клетки других типов, имеющиеся в легких [7,41,86].

В легочной циркуляции участвует NO, в норме образующаяся из эндотелиальных клеток при активации сNOS. Эндотелиальный механизм образования NO из L-аргинина активируется при нарушениях кровотока и при воздействии АХ, брадикинина, субстанции Р, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [5]. Окись азота увеличивает образование циклической ГМФ в гладких миоцитах сосудов через активацию растворимой гуанилатциклазы, которая в свою очередь активирует Са²⁺ АТФ-азу, что способствует снижению содержания внутриклеточного Са²⁺ и обеспечивает релаксацию гладких миоцитов [17].

Содружественно с NO конститутивно и в ответ на воспалительные стимулы из эндотелиальных клеток освобождается простаглицлин и другие простааноиды и также участвуют в расширении сосудов, что было продемонстрировано в опытах *in vivo* [88,94], на изолированных сосудах легких [15], на изолированной артерии молочной железы человека [62] и в опытах *in vitro* с культурой эндотелиальных клеток [13,18,19]. Неясно, каким образом осуществляется взаимодействие между NO-синтазой и метаболитами циклооксигеназного пути. Так, например, в опытах *in vitro* [82,92] было показано возрастание циклооксигеназной активности макрофагов при увеличении эндогенной

NO-синтазной продукции или при добавлении донаторов NO — содиума нитропрусида. Наоборот, в опытах *in vivo* у поросят экзогенное добавление простаглицина приводило к освобождению NO в артериях мягкой мозговой оболочки [76]. Возможно, это зависит от вида тканей, где происходит взаимодействие, или от условий опыта, но так или иначе NO, освобождаемая под воздействием sNOS, и простагоиды на уровне мелких кровеносных сосудов содружественно способствуют адекватному их расширению и противостоят повышенной сосудистой проницаемости при воспалительных реакциях [68].

Наоборот, метаболиты 5-липоксигеназы препятствуют вазодилатирующему и протективному действию NO и, избыточно накапливаясь при эндотоксемии, тормозят выработку sNOS и усиливают сосудистую проницаемость [50].

В регуляции тонуса мелких кровеносных сосудов активное участие принимают тучные клетки, которые помимо биогенных аминов способны вырабатывать окись азота и регулировать выработку воспалительных медиаторов. В свою очередь NO, вырабатываемая тучными клетками, способна предотвращать их избыточную дегрануляцию и нормализовать местный кровоток [86]. При этом попытки стабилизировать состояние тучных клеток с помощью экзогенного донатора NO — содиума нитропрусида оказались менее эффективными по сравнению с использованием карбаглицина — стимулятора эндогенной продукции окиси азота [68].

При исследовании регуляции тонуса крупных легочных сосудов и аорты у крыс было показано, что их эндотелиозависимая релаксация преимущественно связана с освобождением NO, активацией гуанилатглицлазы и Na^+ , K^+ АТФ-азы и не зависит от метаболитов арахидоновой кислоты [17].

Для изучения роли эндотелиозависимого образования NO в регуляции легочного кровотока проведен ряд экспериментов с острой и хронической гипоксией и блокадой синтеза NO. Острая блокада синтеза NO *in vivo* в условиях нормоксии приводила к противоречивым результатам — у собак, ягнят и крыс вызывала увеличение системного артериального давления (АД), снижение сердечного выброса, но не влияла на сосуды малого круга кровообращения [37,51]. У здоровых добровольцев введение L-NMMA также оказывало системный эффект в виде повышения АД, уменьшения сердечного выброса, повышения сопротивления в малом круге, но не изменяло давление в нем [90]. Блокада NOS у овец после дозированной физической нагрузки способствовала повышению АД в малом круге с одновременным снижением сердечного выброса, что предполагает, по мнению исследователей, в отличие от предыдущих, участие NO в регуляции тонуса сосудов малого круга в условиях нормоксии [42].

Ингаляции NO в условиях нормоксии у крыс и собак в опытах *in vivo* не вызывали изменений ни в малом, ни в большом круге кровообращения и не влияли на сердечный выброс [48,82]. Подобные же результаты получены на людях с единственным лег-

ким — при нормальных показателях давления в малом круге ингаляции NO не влияли на сосудистый тонус и АД [75].

Также противоречивые данные о влиянии блокады NOS в условиях нормоксии получены в исследованиях на изолированных легких. Так, в ряде работ показано, что введение препаратов L-аргинина в перфузаты изолированных легких крыс и собак не меняло сосудистый тонус [6,38]. В то же время существуют наблюдения, свидетельствующие о резком повышении базального сопротивления сосудов малого круга после острой блокады NOS на изолированном легком кролика и нижней левой доле легкого кота [5]. В работе S.Rimar *et al.* [78] продемонстрировано снижение тонуса сосудов изолированных легких кролика при введении окиси азота, при этом одновременно снижалось давление в сохраненных сосудах большого круга кровообращения. Добавление в перфузат небольшого количества гемоглобина — Hb (финальная концентрация lg/dl) ограничивало действие NO только сосудами малого круга кровообращения.

Противоречивость приведенных исследований свидетельствует о том, что NO, очевидно, не играет существенной роли в снижении базального тонуса сосудов. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В отличие от условий нормоксии доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса в условиях гипоксии. Острая блокада синтеза NO приводила к усилению гипоксической вазоконстрикции как в опытах на изолированных легких [6,9,22], так и в условиях *in vivo* у собак и крыс [51,85,93]. Усиление легочной вазоконстрикции в условиях гипоксии при действии ингибиторов NO может происходить в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты с нарушением выработки дилататорных простагоидов [85] и/или в результате усиления прессорного ответа эндотелина [3]. В ряде исследований показано, что выработка эндотелина находится под ингибиторным влиянием окиси азота [54,66,76]. Возможно, NO может подавлять продукцию эндотелина через sGMP-опосредованный механизм и таким образом регулировать тонус сосудов [19,47].

Сосуды малого круга кровообращения животных, находящихся в условиях хронической гипоксии, теряют способность отвечать вазодилатацией на АХ и Са-ионофор в отличие от артерий нормальных животных в связи с нарушением NO-зависимой релаксации [11,55,81]. Dinh Xuan *et al.* [16] также наблюдали отсутствие вазодилатации в ответ на введение АХ и аденозиндифосфата у больных ХОЗЛ с явлениями гипоксии.

Ряд наблюдений подтверждают тот факт, что недостаточное образование и выделение NO является преимущественным механизмом развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелиозависимые субстанции при хронической гипоксии. Так, в легких и легочных артериях гипоксических крыс вазодилатационный ответ на АХ и Са-ионофор полнос-

тью восстанавливался после предварительного лечения L-аргинином — предшественником эндотелиозависимой NO, в то время как D-аргинин, также как L-цитруллин, L-орнитин или L-аргининсукциновая кислота, не оказывал подобного эффекта [20]. В более поздних исследованиях было показано, что гипоксия замедляет экспрессию гена cNOS через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы в эндотелиальных клетках человека [58]. Также проведенные гистохимические и иммунологические исследования доказали снижение экспрессии cNOS во время гипоксической легочной гипертензии [31,32].

Помимо нарушения NO-обусловленной эндотелиозависимой релаксации легочных сосудов, хроническая гипоксия может приводить к неадекватному вазоконстрикторному ответу на различные стимулы. Причиной этого может быть наличие рецепторов к таким вазоконстрикторным субстанциям, как серотонин и эндотелин в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Следовательно, их активация сопровождается одновременным снижением продукции эндотелиальными клетками NO. Соответственно при снижении эндотелиозависимой релаксации в условиях хронической гипоксии вазоконстрикторный ответ на серотонин и эндотелин более выражен [3,20].

Помимо усиленного действия на вазоконстрикторы в условиях гипоксии может наблюдаться неадекватный сосудистый ответ на такие нейротрансмиттеры, как АХ, субстанцию Р или ген-кальцитонина релизинг пептид, освобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [57].

Следовательно, потеря NO-обусловленной эндотелиозависимой релаксации во время гипоксической легочной гипертензии может играть важную роль для регуляции сосудистого тонуса и облегчения вазоконстрикторного действия различных стимулов.

Поскольку образование эндогенной окиси азота может рассматриваться как один из механизмов, поддерживающих постоянство состояния гладких миоцитов в легочной циркуляции, то недостаточность его синтеза может приводить к избыточной мускуляризации легочных артерий. Следовательно, ингаляции NO можно использовать как субстрат для эндогенной окиси азота в легочной циркуляции. Действительно, ингаляции NO у крыс в состоянии хронической гипоксии обеспечивают вазодилатацию легочных сосудов [48]. Те же результаты получены у собак, овец, новорожденных поросят в опытах *in vivo* и на открытых легких в отличие от условий нормоксии, когда ингаляции NO не оказывали эффекта на тонус легочных сосудов [24,67,82].

Вазодилаторный эффект NO был дозозависимым при колебаниях концентрации от 5 до 40 ppm. Легочная вазодилатация была быстрой, достигала максимума в течение 3—5 минут и возрастала во время всего периода ингаляции. Снижение концентрации и времени ингаляции NO способствовало быстрому повышению легочного АД, которое возвращалось к исходному в течение 2—3 минут. Учитывая, что NO быстро

инактивируется, связываясь с Hb, вазодилатация ограничивалась легочными сосудами без изменений в системном артериальном русле.

Развитие и возрастание легочной гипертензии во время хронической гипоксии является результатом возрастания сосудистого тонуса, полицитемии и структурных изменений легочных артерий в виде пролиферации гладких миоцитов. Постоянные ингаляции NO во время хронической гипоксии уменьшают явления гипертрофии правого желудочка, вызванной указанными изменениями. Если у крыс, находящихся в условиях гипоксии, происходило снижение уровня гипертрофии правого желудочка и явлений мускуляризации легочных артерий, то у них исчезал вазодилаторный эффект ингаляции NO [48]. Возможно, в условиях хронической гипоксии NO уменьшает явления мускуляризации легочных артерий прямым ингибирующим воздействием на рост гладких миоцитов [27]. К настоящему времени остается неясно, является ли нарушение образования NO легочным эндотелием первичным или вторичным в результате развития заболеваний с явлениями легочной гипертензии. Но, так или иначе, прогрессирование легочной гипертензии находится под влиянием местного действия NO.

Исследования, проведенные *in vitro* на легочных артериях, полученных от пациентов во время сердечно-легочной трансплантации в конечной стадии ХОЗЛ, в сравнении с легочными артериями, полученными во время операции по поводу рака легких, показали ряд особенностей в образовании эндотелием NO при ХОЗЛ [16]. В легочных артериях от больных ХОЗЛ была нарушена релаксация в ответ на АХ и АДФ по сравнению с пациентами без явных признаков ХНЗЛ. Эти нарушения были связаны с нарушением синтеза NO и/или с ее освобождением, так как сохранялся вазодилаторный ответ сосудов на введение донатора NO — содиума нитропрусида. Сосуды малого круга больных ХОЗЛ отвечали более выраженной вазоконстрикцией на введение агониста альфа-адренорецепторов фенилэфрина. Представляет интерес найденная положительная корреляция между выраженностью утолщения интимы сосудов и нарушением освобождения NO. Также найдена положительная корреляция между релаксацией и напряжением парциального кислорода, измеренного перед трансплантацией. Видимо, уровень гипоксемии, отражающий тяжесть легочного заболевания, может быть связан с нарушением продукции NO.

Adnot et al. [4] у больных с меньшей степенью тяжести ХОЗЛ сравнили легочную вазодилатацию, вызванную инфузией АХ, с вазодилатацией, вызванной возрастающими концентрациями ингалируемого NO. У больных ХОЗЛ АХ способствовал дозозависимому снижению АД в легочной артерии и незначительному снижению системного АД с сопутствующим увеличением сердечного выброса. В то время как ингаляции NO способствовали избирательному дозозависимому снижению давления в легочной артерии без изменений в сердечном индексе. Хотя АД в легочной артерии снижалось меньше в ответ на АХ,

чем на NO, резистентность легочных сосудов снижалась на одинаковую величину в ответ на оба агента. Также было выяснено, что вазодилаторный ответ на АХ не является постоянным у больных ХОЗЛ. У больных с более выраженными формами легочной гипертензии инфузии АХ не вызывают вазодилатацию, что говорит о значительном снижении продукции NO в их легочном эндотелии. Подобные же результаты получены *J. Adatia et al.* [2]. Ингаляции NO больным ХОЗЛ с явлениями легочной гипертензии перед проведением трансплантации сердца и легких эффективно снижали давление в легочной артерии, уменьшали резистентность легочных сосудов и шунтовый кровоток, не оказывая системного эффекта. В то время как инфузии АХ не оказывали влияния на показатели гемодинамики малого круга кровообращения.

В соответствии с приведенными наблюдениями гистохимические исследования, проведенные на легочных сосудах у больных с различными формами легочной гипертензии, свидетельствуют о разнообразии состояния синтеза NO [30]. В то время как в неизменных человеческих легочных сосудах проявляли выраженную иммунореактивность на NOS, интенсивность ее снижалась у больных с хронической легочной патологией и явлениями легочной гипертензии. Иммунореактивность на NOS была минимальной или отсутствовала в сосудистом эндотелии легочных артерий у больных с первичной легочной гипертензией.

Ингаляции NO в дозе 15—20 ppm в течение 6—10 минут в смеси с кислородом с успехом использовали у больных ХОЗЛ с явлениями легочной гипертензии и у больных с одним легким и явлениями гипоксической вазоконстрикции [64,75,96]. Наблюдалась быстрая избирательная вазодилатация без ухудшения показателей вентиляции, дыхательного объема, эластической тяги легких. У больных без явлений легочной гипертензии ингаляции окиси азота не оказывали вазодилатирующего действия на малый круг кровообращения, но и не влияли на оксигенацию артериальной крови. Ингаляции окиси азота в дозе 80 ppm использовали для лечения гипертензии малого круга кровообращения у больных с дисфункцией левого желудочка III и IV класса [52]. Снижение давления в малом круге находилось в прямой корреляционной зависимости от исходного уровня давления в малом круге. Ингаляции NO не влияли на системное кровообращение и сердечный выброс.

Итак, данные приведенных исследований свидетельствуют, что ингаляции NO могут использоваться в качестве селективного вазодилатора в лечении больных с тяжелыми формами ХОЗЛ и с другими причинами легочной гипертензии.

Такая форма легочной гипертензии, как персистирующая гипертензия новорожденных, может быть связана с нарушением образования вазодилатирующих субстанций, в том числе NO [5,12] NO. Лечение этого заболевания ограничено из-за недостатка эффективных вазодилаторов, которые могли бы селективно снижать резистентность легочных сосудов, не затрагивая системный кровоток. Проведенные клинические

испытания ингаляций низких доз NO (6—20 ppm) показали значительное улучшение показателей оксигенации периферической крови и снижение резистентности легочных сосудов без явлений системной гипотензии и значительной метгемоглобинемии [80]. Также имеется опыт успешного лечения легочной гипертензии новорожденных вследствие гипоплазии легких более высокими концентрациями окиси азота (80 ppm) [43].

Однако, учитывая возможные токсические действия экзогенной NO с образованием двуокиси азота и метгемоглобина, вопрос о длительности ингаляций NO и оптимальных концентрациях для лечения различных форм легочной гипертензии, в том числе и заболеваний новорожденных, остается дискуссионным [61].

Продуцируемая в результате активации iNOS окись азота прежде всего предназначена для защиты организма хозяина, способствуя снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение [23,34,70]. В то же время в очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода — супероксид-анион, количество которого при патологических ситуациях достигает 0,01—0,1 мМ. NO и супероксид-анион подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения пероксинитрита [23,46]. Пероксинитрит вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, остром легочном повреждении при респираторном дистресс-синдроме взрослых [36]. Сама NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызывать повреждение ДНК и обладать провоспалительным эффектом при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [59,69,91].

Использование ингибиторов NO для лечения септического шока с явлениями гипердинамического кровообращения у животных приводило к быстрому восстановлению показателей гемодинамики [83]. Однако в исследованиях *H. Ogura et al.* [69] показано, что при экспериментальном септическом шоке у животных введение ингибиторов NO не вызывало улучшения показателей гемодинамики. В то время как одновременное использование L-NAME и NO в ингаляциях не только улучшало показатели внутрилегочной гемодинамики, но и улучшало показатели вентиляции и перфузии.

Ингаляции экзогенной NO с успехом использовались у больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом взрослых, смертность при котором достигает 60% [5]. NO в дозе 18—36 ppm уменьшал явления легочной гипертензии, улучшал артериальную оксигенацию, устранял шунтовый кровоток. Улучшение артериальной оксигенации было продемонстрировано у больных с явлениями респираторного дистресс-синдрома, леченных ингаляциями NO от начала до 56 дней

[77,83,84]. Эффективно использовались для лечения дистресс-синдрома и более низкие дозы окиси азота (60—250 ppb), близкие к дозам, аутоингилируемым из полости носа у здоровых [5]. Применение экзогенной NO в ситуациях, когда наблюдается повышение ее эндогенной продукции, требует дальнейшего исследования. Возможно, это связано с тем, что в газовой среде не образуется пероксинитрит [29]. Токсическое действие NO ограничивается в этом случае образованием двуокиси азота, контроль над которой достигается минимальными концентрациями и временем ингаляции. Кроме того, экзогенная NO, достигая хорошо вентилируемых участков альвеол улучшает процессы вентилиации и перфузии через активацию гуанилатциклазы [5]. Представляют интерес недавно проведенные исследования, показавшие, что традиционно рассматриваемый в качестве медиатора NO-токсичности пероксинитрит может вырабатываться сосудистым эндотелием конститутивно и физиологически тормозить агрегацию тромбоцитов и индуцировать сосудистую релаксацию вследствие увеличения NO-обусловленной циклической GMP [56].

Итак, данные обзора свидетельствуют, что окись азота играет важную роль в регуляции легочной гемодинамики. При этом, если вырабатываемая под влиянием конститутивной NOSинтазы окись азота выступает в качестве переносчика ряда физиологических ответов — обеспечивает адекватную вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает сосудистую проницаемость, то накапливаемая в клетках NO в результате активации индуцибельной изоформы фермента может оказывать неблагоприятное действие на функцию клетки и обладает провоспалительным действием.

Огромный интерес к NO связан также с возможностью использования ее в качестве терапевтического агента. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертензией, сердечными пороками, персистирующей гипертензией новорожденных и респираторным дистресс-синдромом взрослых. В отличие от других известных вазодилататоров, которые могут вызывать системную гипотензию, ингаляции NO не оказывают никакого системного эффекта и улучшают артериальную оксигенацию.

Очевидно, что как благотворное влияние NO на легочную гемодинамику, так и ее неблагоприятное воздействие гораздо шире, чем нам известно, что требует дальнейшего их изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реутов В.П., Орлов С.Н. // Физиология человека.— 1993.— Т.19, № 1.— С.124—135.
2. Adatia I., Perry S., Landberg M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995.— Vol.25, №7.— P.1656—1664.
3. Adnot S., Raffestin B., Eddahibit S. et al. // J. Clin. Invest.— 1991.— Vol.87.— P.155—172.
4. Adnot S., Defouilloy C., Andrevit P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.148.— P.310—316.
5. Adnot S., Raffestin B., Eddahibit S. // Respir. Physiol.— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
6. Archer S., Tolins J., Raij L. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1989.— Vol.164.— P.1193—1205.
7. Asano K., Chee C.B.E., Gaston B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol.91, № 21.— P.10089—10093.
8. Bogle R.G., Macallister R.J., Whitley G.S. et al. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol.— 1995.— Vol.38, № 3.— P.750—756.
9. Brashers V.L., Peach M.J., Rose C.E. // J. Clin. Invest.— 1988.— Vol.82.— P.1495—1502.
10. Bredt D.S., Snyder S.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1990.— Vol.87.— P.9030—9033.
11. Carville C., Raffestin B., Eddahibit S. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1995.— Vol.22.— P.889—896.
12. Castillo L., Derojaswalker T., Yu Y.M. et al. // Pediatr. Res.— 1995.— Vol.38, № 1.— P.17—24.
13. Davidge S.T., Baker P.N., McLaughlin M.K. et al. // Circ. Res.— 1995.— Vol.77.— P.274—283.
14. Deliconstantinos G., Villiotou V., Stavrides J.C. et al. // Anticanc. Res.— 1995.— Vol.15, № 4.— P.1435—1446.
15. De Nucci G., Thomas R., D'Orleans-Juste P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1988.— Vol.85.— P.9797—9800.
16. Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A. et al. // N. Engl. J. Med.— 1991.— Vol.324.— P.1539—1547.
17. Djuric D.M., Nesic M.T., Andjelicovic I.Z. // Mediators Inflamm.— 1996.— Vol.5.— P.69—74.
18. D'Orleans-Juste P., Wood E.G., Mitchell J.A. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.99.— P.100.
19. Durieu-Trautmann O., Federici C., Creminon C. et al. // J. Cell Physiol.— 1993.— Vol.155.— P.104—111.
20. Eddahibi S., Adnot S., Carville C. et al. // Am. J. Physiol.— 1992.— Vol.263.— P.L194—L200.
21. Felleybosco E., Ambs S., Lowenstein C.J. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.— 1994.— Vol.11, № 2.— P.159—164.
22. Feng C.J., Cheng D.Y., Kaye A.D. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.263, № 1—2.— P.133—140.
23. Freeman B.A. // Am. J. Physiol.— 1995.— Vol.268, № 12.— P.L697—L698.
24. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. // Circulation.— 1991.— Vol.83.— P.2038—2047.
25. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. // Nature.— 1978.— Vol.288.— P.273—376.
26. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. // FASEB J.— 1989.— Vol.3, № 9.— P.2007—2016.
27. Garg U.C., Hassid A. // J. Clin. Invest.— 1989.— Vol.83.— P.1774—1777.
28. Gaston B., Drazen J.M., Jansen A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1994.— Vol.269, № 2.— P.978—984.
29. Gaston B., Drazen J.M., Loscalzo J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 2.— P.538—551.
30. Giaid A., Maghazachi A., Stevart D. et al. // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.21.
31. Giaid A., Saleh D. // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol.333, № 4.— P.214—221.
32. Giaid A., Stewart D.J., Mitchel R.P. // J. Vasc. Res.— 1994.— Vol.30, № 6.— P.333—338.
33. Gibson R.L., Berger J.I., Redding G.J. et al. // Pediatr. Res.— 1994.— Vol.36, № 6.— P.776—783.
34. Granger D.N., Kubes P. // J. Leuk. Biol.— 1994.— Vol.55, № 5.— P.662—675.
35. Greenberg S.S., Xie J.M., Wang Y. et al. // Alcohol.— 1994.— Vol.11, № 6.— P.539—547.
36. Haddad I.Y., Crow J.P., Hu P. et al. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.267, № 3.— P.L242—L249.
37. Hampl V., Archer S.L., Nelson D.P. et al. // J. Appl. Physiol.— 1993.— Vol.75.— P.1748—1757.
38. Hasunuma K., Yamaguchi T., Rodman D.M. et al. // Am. J. Physiol.— 1991.— Vol.260.— P.L97—L104.
39. Heinzl B., John M., Klatt P. et al. // Biochem. J.— Vol.281.— P.627—630.
40. Jain B., Robbins R., Rubinstein I. et al. // Clin. Res.— 1994.— Vol.42.— P.115A.
41. Johnson B.A., Lowenstein C.J., Schwarz M.A. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.— 1994.— Vol.10, № 6.— P.604—612.

42. Kane D.W., Tesauro T., Koizumi T. et al. // J. Clin. Invest.— 1994.— Vol.93.— P.677—683.
43. Karamanoukian H.L., Glick P.L., Zayek M. et al. // Pediatrics.— 1994.— Vol.94, № 5.— P.715—718.
44. Kelm M., Feelisch M., Spahr R. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1988.— Vol.154.— P.136—244.
45. Knowles R.G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol.86.— P.5159—5162.
46. Kooy N.W., Royall J.A. // Arch. Biochem. Biophys.— 1994.— Vol.310, № 2.— P.352—359.
47. Kourembanes S., McQuillan L.P., Leung G.K. et al. // J. Clin. Invest.— 1993.— Vol.92.— P.99—104.
48. Kouyoumdjian C., Adnot S., Levame M. et al. // Ibid.— 1994.— Vol.94, № 2.— P.578—584.
49. Lambert L.E., French J.F., Whitten J.P. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1992.— Vol.216.— P.131—134.
50. Laszlo F., Whittle B.J.R. // Ibid.— 1995.— Vol.277.— P.R1—R3.
51. Leeman M., Debeyl V.Z., Delcrix M. et al. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.266, № 6.— P.H2343—H2347.
52. Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. // Circulation.— 1994.— Vol.90, № 6.— P.2780—2785.
53. Lowenstein C.J., Giatt C.S., Bredd D.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1992.— Vol.89.— P.6711—6715.
54. Maclean M.R., Mccullch K.M., Baird M. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1994.— Vol.23, № 5.— P.838—845.
55. Maruyama J., Maruyama K. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.266.— P.H2476—H2488.
56. Mayer B., Schrammel A., Klatt P. et al. // J. Biol. Chem.— 1995.— Vol.270, № 29.— P.17355—17360.
57. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. // Circ. Res.— 1992.— Vol.70.— P.364—369.
58. McQuillan L., Leung G., Marsden P. et al. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.36.— P.H1921—H1927.
59. Meyer J., Lentz C.W., Stothert J.C. et al. // Crit. Care Med.— 1994.— Vol.22, № 2.— P.306—312.
60. Miller M.J.S., Munshi U.K., Sadowskakrowiska H. et al. // Dig. Dis. Sci.— 1994.— Vol.39, № 6.— P.1185—1192.
61. Milner A.D. // Eur. J. Pediatr.— 1994.— Vol.153, № 9.— P.S7—S11.
62. Mitchell J.A., Belvisi M.G., Akarasereenont P. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.113, № 3.— P.1008—1014.
63. Mitchell J.A., Chester A.H., Borland J.A.A. et al. // Ibid.— 1995.— Vol.115.— P.78.
64. Moinard J., Manier G., Pillet O. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 6.— P.1482—1487.
65. Moncada S., Palmer S., Higgs E. // Pharmacol. Rev.— 1991.— Vol.43.— P.109—142.
66. Neild G.H. // J. Hypertens.— 1994.— Vol.12, Suppl.— P.S17—S20.
67. Nelin L.D., Moshin J., Thomas C.J. et al. // Pediatr. Res.— 1994.— Vol.35, № 1.— P.20—24.
68. Northover A.M., Northover B.J. // Mediat. Inflamm. Mol. Pharm. Ther.— 1996.— Vol.5, № 1.— P.32—36.
69. Ogura H., Offner P.J., Saitoh D. et al. // Arch. Surg.— 1994.— Vol.129, № 12.— P.1233—1239.
70. Oswald I.P., Elloum I., Wynn T.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol.91, № 3.— P.999—1003.
71. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. // Nature.— 1988.— Vol.333.— P.664—666.
72. Persson M.G., Zetterstrom O., Agrenius V. et al. // Lancet.— 1994.— Vol.343, №8890.— P.146—147.
73. Rees D.D., Palmer R.M.J., Shulz R. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.101.— P.746—752.
74. Rich G.F., Lowson S.N., Johns R.A. et al. // Anesthesiology.— 1994.— Vol.80, № 1.— P.57—62.
75. Rich G.F., Roos C.M., Anderson S.M. et al. // Anesth. Analg.— 1994.— Vol.78, № 5.— P.961—966.
76. Richard V., Hogie M., Clozel M. et al. // Circulation.— 1995.— Vol.91.— P.771—775.
77. Ricou B., Grandin S., Jolliet P. et al. // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1994.— Bd 124, № 14.— S.583—588.
78. Rimar S., Gillis C.N. // Circulation.— 1993.— Vol.88, № 6.— P.2884—2887.
79. Robbins R.A., Springall D.R., Warren J.B. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1994.— Vol.198, № 3.— P.835—843.
80. Roberts J., Polaner D., Lang P. et al. // Lancet.— 1992.— Vol.340.— P.819—820.
81. Rodman D.M., Yamaguchi T., Hasunuma K. et al. // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol.258.— P.L207—L214.
82. Romand J.A., Pinsky M.R., Firestons L. et al. // J. Appl. Physiol.— 1994.— Vol.76, № 3.— P.1356—1362.
83. Rossaint R. // Presse Med.— 1994.— Vol.23, № 18.— P.855—858.
84. Rossaint R., Falke J., Lopez F. et al. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol.328.— P.399—405.
85. Russell P., Wright C., Kapeller K. et al. // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, № 10.— P.1501—1506.
86. Salvemini D., Masini E., Pistelli A. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1991.— Vol.17.— P.S258—S264.
87. Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1993.— Vol.90.— P.7240—7244.
88. Sautebin L., Ialenti A., Janaro A. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1995.— Vol.114.— P.323—328.
89. Schini V.B., Vanchoutte P.M. // J. Pharmacol. Exp. Tner.— 1992.— Vol. 261.— P.553—558.
90. Stamler J.S., Loh E., Roddy M.A. et al. // Circulation.— 1994.— Vol.89, № 5.— P.2035—2040.
91. Stewart T.E., Valenza F., Ribeiro S.P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151, № 3.— P.713—718.
92. Swierkosz T.A., Mitchell J.A., Warner T.D. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1995.— Vol.114.— P.1335—1342.
93. Teng G.Q., Barer G.R. // J. Appl. Physiol.— 1995.— Vol.79, № 3.— P.8750.
94. Tomlinson A., Appleton I., Moore A.R. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.113.— P.693—698.
95. Vincent S.R. // Prog. Neurobiol.— 1993.— Vol.42.— P.129—160.
96. Weitzenblum E., Kessler R., Oswald M. et al. // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7, № 1.— P.148—152.