

І. В. Кізуб, О. О. Павлова, В. Ф. Сагач, А. І. Соловійов

Сучасні уявлення про механізми впливу гіпоксії на тонус кровоносних судин

Известно, что гипоксия вызывает расслабление гладких мышц системных кровеносных сосудов большинства млекопитающих, тогда как гладкие мышцы легочных и крупных коронарных артерий в ответ на гипоксию сокращаются. В статье рассмотрены современные представления о механизмах гипоксической вазоконстрикции и вазодилатации. Кислородными сенсорами в сосудистых гладкомышечных клетках могут быть катионные каналы плазматической мембраны, сократительный аппарат и митохондрии. Гипоксическая вазодилатация опосредована уменьшением потенциалзависимого входа Ca^{2+} , изменениями кальцийчувствительности сократительного аппарата и активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов. В этот процесс также вовлечен оксид азота (NO), синтезируемый эндотелием. Механизмы гипоксической вазоконстрикции могут включать угнетение активности потенциалзависимых калиевых каналов плазматической мембраны, мобилизацию Ca^{2+} из депо и инактивацию кальцийзависимых калиевых каналов, приводящие к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Гипоксической вазоконстрикции также способствуют тромбоцитактивирующий фактор, простагландин $F_{2\alpha}$, E_2 , тромбоксан B_2 , лейкотриены C_4 и D_4 . Важную роль в развитии гипоксической легочной вазоконстрикции играют гликолиз, интенсивность которого при гипоксии возрастает, и электронно-транспортная цепь, генерирующая реактивные виды кислорода, которые, изменяя окислительно-восстановительное состояние клетки, модулируют активность катионных каналов. Гипоксия также вызывает пролиферативные изменения в сосудистой стенке. Понимание механизмов влияния гипоксии на сосудистую стенку позволит разработать новые эффективные антигипоксические лекарственные препараты.

ВСТУП

Киснева тканинна недостатність, або стан гіпоксії, нерідко виникає як наслідок багатьох захворювань дихальної та серцево-судинної систем, а також за умов високогір'я, висотних польотів, фізичного навантаження та інших чинників. Однак надзвичайно цікавим є той факт, що гіпоксія по-різному впливає на тонус кровоносних судин різних судинних регіонів. Судини системного кола кровообігу, як правило, відповідають на дію гіпоксії дилатацією, тоді як гладенькі м'язи легеневих судин, а також епікардіальних коронарних артерій деяких ссавців і людини, під дією гіпоксії скорочуються. В першу чергу патологічні зміни, викликані гіпоксичною

гіпоксією, торкаються судин легеневого кола кровообігу. Це призводить до розвитку легеневої гіпертензії з наступною гіпертрофією правого шлуночка та виникненням серцевої недостатності. В основі гіпоксичної легеневої гіпертензії лежать особливості реактивності судин малого кола кровообігу. Гладеньком'язовим клітинам (ГМК) легеневих судин властиві суттєві відмінності в реакціях на різні хімічні та гуморальні фактори порівняно із судинами великого кола, зокрема, констрикторна реакція на зниження ступеня оксигенації, оскільки це зумовлено їх цілком фізіологічною функцією – підтриманням оптимального перфузійно-вентиляційного співвідношення у легенях. Однак незрозумілим є те, що під дією гіпоксії також скорочують-

© І. В. Кізуб, О. О. Павлова, В. Ф. Сагач, А. І. Соловійов

ся епікардіальні коронарні артерії і лише у окремих видів ссавців. Крім того, механізми як вазоконстрикторної, так і вазодилаторної дії гіпоксії залишаються недостатньо вивченими. Враховуючи вищенаведене, формування чітких уявлень про механізми гіпоксичної дії на тонус кровоносних судин як легеневого, так і системного кола кровообігу та регуляцію кровотоку за умов зниженої оксигенації є надзвичайно важливим як для фізіології та патофізіології, так і для практичної медицини.

Прямий вплив нестачі кисню на гладенькі м'язи судин. Численні експериментальні дані свідчать про дію гіпоксії безпосередньо на гладенькі судинні м'язи. Вперше це було показано Борном та Девісом у 1956 р. у досліджах на препаратах ізольованого артеріального протоку новонароджених ягнят [20]. Через тривалий час це припущення було підтверджене іншими дослідниками в експериментах на ізольованих сегментах артерій системного кола, зокрема аорти кроля, де було помічено підвищення гідравлічної провідності судин при зниженні напруження кисню в перфузаті [22, 39]. Дуже важливіми стали дослідження, спрямовані на вивчення співвідношення електричної та скоротливої активності гладеньких м'язів при зниженні ступеня оксигенації. Вперше вони були виконані на ГМК шлунково-кишкового тракту [12] та ворітної вени [3]. Було також встановлено, що дія гіпоксії на ГМК може бути пов'язана із пригніченням енергоутворення, оскільки імітується інгібіторами метаболізму [12]. Усі ці роботи переконливо показали чутливість судинної стінки до зміни ступеня оксигенації та поклали початок систематичним дослідженням впливу дефіциту O_2 на судинний тонус.

Уявлення про кисневі сенсори в судинних гладеньком'язових клітинах. За визначенням, кисневим сенсором є субклітинна або молекулярна структура, що відповідає за рецепцію змін pO_2 в навколишньому середовищі та забезпечує передачу сигналу до ефektorних елементів клітини в гладеньких м'я-

зах. Особливістю такого сенсора є поєднання в одній клітині власне сенсора та ефektorного апарату. Сучасні дослідження свідчать про те, що сенсорами O_2 у судинних ГМК виступають поверхнева клітинна мембрана, зокрема її катіонні канали, та внутрішньоклітинні структури – скоротливий апарат і мітохондрії. Багатьма дослідниками переконливо доведено, що чутливими до гіпоксії структурами сарколеми є кальцієві канали L-типу [11, 15, 36, 64, 77, 87], кальційкеровані калієві канали [54, 60] та потенціалзалежні калієві канали [28, 31, 90]. Активність іонних каналів під дією гіпоксії може регулюватися концентрацією окисників або відновників, які модулюють окисно-відновний стан тільних груп у молекулі каналу. Так, зокрема, вже давно було показано, що в регуляції мембранної катіонної проникності можливо беруть участь приймають перекис водню та інші кисневі метаболіти [72]. У більшості потенціалзалежних катіонних каналів чутливими до змін окисно-відновного стану є деякі амінокислоти, зокрема цистеїн. Функціональний стан потенціалзалежних калієвих каналів може регулюватися окисно-відновним станом цистеїну в термінальному кінці α -субодиниці або деяких допоміжних β -субодиниць молекули каналу [28, 65, 69] через взаємодію кисневих радикалів із сульфгідрильною групою цистеїну [31].

Також сенсором O_2 , за даними багатьох дослідників, може бути скоротливий апарат судинних ГМК, кальцієва чутливість якого може змінюватися за участю таких регуляторних ферментів, як р-кіназа та протеїнкіназа С [11, 19, 36, 57].

Іншим, не менш істотним, сенсором O_2 є мітохондрії, зокрема мітохондріальні ферменти електронно-транспортного ланцюга [16, 23] НАД(Ф)Н-оксидаза, цитохром b-оксидаза, а також цитохром P450-оксидази та супероксиддисмутаза [44, 48, 52, 85, 88]. За умов гіпоксії ці O_2 -чутливі оксидази є джерелом реактивних видів кисню, які взаємодіють із субодиницями катіонних каналів плазматичної мембрани та іншими клітинними білками

[53, 90, 91]. Безпосереднім гіпоксичним сенсором може бути і проксимальний відділ електронно-транспортного ланцюга, який під дією гіпоксії генерує перекис водню та супероксид аніон, які, на думку авторів, виступають посередниками гіпоксичної дії на судинні ГМК [48, 85].

Сучасні уявлення про механізми гіпоксичної вазодилатації. Висока чутливість судинної стінки до гіпоксії зумовлена участю O_2 у формуванні енергетичного статусу клітини, який забезпечує підтримання тону та скоротливої активності судинних ГМК. Так, наприклад ГМК аорти, стегових і мозкових артерій кроля, щура, kota, а також коронарних артерій кроля реагують навіть на незначне зниження ступеня оксигенації розслабленням [29, 35, 36, 43, 61, 74, 82].

Досліди, проведені на аорті щура, стеговій і системній легеневої артерій кроля, довели, що одним з основних механізмів гіпоксичної вазодилатації є зменшення вхідного струму Ca^{2+} [11, 36, 77], зокрема, селективне пригнічення активності кальцієвих каналів L-типу [35].

Інші експериментальні дані свідчать про те, що в ГМК більшості артерій системного кола гіпоксія може призводити до зниження чутливості скоротливого апарату до іонів Ca^{2+} за рахунок цАМФ-залежного фосфорилування кінази легкого ланцюга міозину [9, 36].

Також існує думка про те, що механізми гіпоксичної вазодилатації включають активацію АТФ-чутливих калієвих каналів, яка призводить до гіперполяризації мембрани судинних ГМК [29, 61]. У дослідях на ниркових артеріолах щурів та піальних артеріях свиней встановлено, що така дія гіпоксії може бути опосередкована аденозином [17, 51]. Іншими дослідниками було помічено, що гіпоксія практично не впливає на потенціал-залежний калієвий струм і мембранний потенціал у ГМК мезентеріальних артерій щурів [91], також як в епікардіальних коронарних артеріях кроля блокада калієвих каналів глібенкламідом не діє на викликане гіпоксією розслаблення ГМК [43].

Слід назначити, що гіпоксичній вазодилатації сприяють аденозин і циклічні нуклеотиди. Так, у дослідях на піальній артерії новонароджених свиней показано, що викликана гіпоксією дилатація цих судин пригнічується під дією блокатора аденозинових рецепторів 8-фенілтеофіліну та супроводжується збільшенням внутрішньоклітинної концентрації цАМФ і цГМФ [17].

Відомо, що гіпоксія викликає зниження pH_i в ГМК, однак досліди, проведені на дрібних мозкових та мезентеріальних артеріях щурів, показали, що такі зміни pH_i не відіграють ролі в розвитку гіпоксичної вазодилатації [13, 14]. Проте помічено, що в артеріолах скелетних м'язів kota викликаний гіпоксією ацидоз в ГМК здатний пригнічувати констрикцію, що опосередкована активацією α_2D -адренорецепторів [81].

Роль ендотелію в реакціях судинних ГМК на гіпоксію. Останнім часом все більше дослідників схиляються до думки про те, що в змінах судинного тону під дією гіпоксії не останню роль відіграють ендотеліальні фактори: вазоконстриктори – ангіотензин II, ендотелін, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбоксан A_2 та вазодилатори – NO, простагландин та ендотелійзалежний гіперполяризуючий фактор (ЕЗГФ) [38]. Так, показано, що деендотелізовані епікардіальні коронарні артерії кроля під дією гіпоксії розслаблюються вдвічі менше, ніж інтактні. До того ж, блокатор NO-синтази N^G -мометил-L-аргінін (L-NMMA) значно пригнічує гіпоксичне розслаблення стінки інтактних судин, практично не впливаючи на деендотелізовані [43]. Крім того, гіпоксична дилатація інтактних ізольованих сегментів аорти щура зникає та реверсує під дією блокатора NO-синтази $N\omega$ -нітро-L-аргінін метилового ефіру (L-NAME) [82]. В дрібних мозкових артеріях kota блокада синтезу NO L-NAME також усуває розслаблення, викликане гіпоксією, тому, на думку авторів, NO сприяє гіпоксичній вазодилатації [41]. На препаратах піальних артерій новонароджених свиней було показано, що NO сприяє гіпоксичній вазодилатації через акти-

вацію АТФ-чутливих калієвих каналів [17]. Однак за даними інших дослідників вазодилататорна активність ендотеліального NO за умов дефіциту O_2 значно зменшується, внаслідок пригнічення його синтезу, тому, на думку авторів, NO навряд чи відіграє важливу роль у формуванні дилататорних реакцій ГМК під дією гіпоксії [5].

Сучасні уявлення про механізми гіпоксичної вазоконстрикції. Нині відомо, що на відміну від більшості кровоносних судин, стінка легеневих артерій, а також коронарних артерій людини, свині, собаки та великої рогатої худоби на дію гіпоксії відповідає скороченням. Незважаючи на те, що скорочення легеневих судин під дією гіпоксії вперше було описане Еулером та співавт. ще у 1946 р., механізми вазоконстрикторної дії гіпоксії на сьогодні також залишаються малоз'ясованими.

У дослідах на ГМК ізольованих легеневих артерій щурів доведено, що гіпоксія викликає пригнічення активності потенціалзалежних калієвих каналів та деполяризацію мембрани ГМК, можливо, внаслідок зменшення внутрішньоклітинної концентрації АТФ. Це може призводити до входу Ca^{2+} через кальцієві канали L-типу [64, 87] та, таким чином, до підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) [28, 91]. Пригнічення активності вищевказаних калієвих каналів може бути опосередковане змінами окисно-відновного статусу клітин, причиною яких є конформаційні перетворення гемвісних регуляторних компонентів, зв'язаних з білками калієвих каналів. Тому автори приходять до висновку, що зміни активності калієвих каналів під дією гіпоксії відіграють основну роль у регуляції мембранного потенціалу, $[Ca^{2+}]_i$ та чутливості ГМК до змін pO_2 [91]. Останні дані свідчать про те, що в молекулярній структурі потенціалзалежних калієвих каналів можуть міститися ділянки, чутливі до O_2 , які інгібуються через взаємодію з неідентифікованими O_2 -сенсорами та/або β -субодиноцею [28].

Крім того, збільшення $[Ca^{2+}]_i$ в ГМК легеневих артерій щурів і собак при гіпок-

сичній вазоконстрикції може бути також зумовлене вивільненням Ca^{2+} із депо [37, 42] та активацією шляхів потенціалнезалежного входу Ca^{2+} [66].

У ГМК легеневої артерії кроля гіпоксія пригнічує активність кальційактивованих калієвих каналів, які в ГМК вушної артерії кроля на гіпоксію зовсім не реагують. Дію гіпоксії в обох випадках повністю імітують такі відновники, як дитіотриетол, відновлений глутатіон та НАДН, коли такі окисники, як 5,5'-дитіо-біс (2-нітробензойна кислота), окиснений глутатіон та НАД збільшували активність кальційактивованих калієвих каналів в ГМК обох типів. Таким чином, гіпоксична легенева вазоконстрикція може бути викликана змінами клітинного окисно-відновного стану, які зменшують калієвий струм, що виходить. Ця гіпотеза підтверджується ще й тим, що окисно-відновний стан кальційактивованих калієвих каналів ГМК вушної артерії зменшується більше ніж в ГМК легеневої артерії, і, можливо, саме це є фактором, що зумовлює різні відповіді на гіпоксію стінки легеневих та системних артерій [60]. В дослідах на ГМК основної легеневої артерії хронічна гіпоксія також викликає деполяризацію мембрани та зменшення активності харіботоксин- та іберіотоксинчутливих кальційактивованих калієвих каналів [62].

У формуванні констрикторних реакцій судинних ГМК під дією гіпоксії певну участь бере і ендотелій [1, 2, 34, 46, 47, 49, 84]. Так, наприклад, ендотеліязалежне розслаблення ГМК коронарних артерій свині послаблюється під дією гіпоксії внаслідок підвищення рН в ендотеліоцитах [34], а гіпоксичне скорочення ГМК цих судин усувається блокадою NO-синтази N^G -нітро-L-аргініном (L-NNA) [27]. Інші дані свідчать про те, що гіпоксія здатна пригнічувати синтез попередника NO L-аргініну в ендотелії легеневих артерій свині через зменшення активності аргініносукцинатсинтази, що, можливо, і призводить до розвитку вазоконстрикції [79]. Крім того, в ГМК основної легеневої артерії зменшення активності кальційактивованих

калієвих каналів під дією гіпоксії може бути зумовлене зменшенням здатності NO активувати їх цГМФ-залежним шляхом [62]. Результати останніх досліджень свідчать про те, що хронічна гіпоксія послаблює NO-опосередковане розслаблення легеневих артерій не впливаючи на зміни експресії ендотеліальної NOS або чутливості ГМК до NO [55]. З іншого боку, певну роль у розвитку гіпоксичної констрикції легеневих артерій людини можуть відігравати простагландин $F_{2\alpha}$ та продукти дії циклооксигенази, а сумарна відповідь судинних ГМК на гіпоксію спричинена зсувом балансування у взаємодії між гіперполяризуючими мембрану ендотеліальними вазодилаторами простагландином I_2 та NO з одного боку, а з іншого - деполаризуючим вазоконстриктором простагландином $F_{2\alpha}$ [68]. Про можливе залучення похідних циклооксигеназного шляху обміну арахідонової кислоти до розвитку за умов гіпоксії констрикторної реакції коронарних судин свідчать також експерименти на собаках [7], в яких блокада циклооксигенази попереджала розвиток констрикторного компонента реакції коронарних судин на гіпоксичну гіпоксію. Спроможність блокади біосинтезу простагландинів пригнічувати розвиток гіпоксичної коронарноконстрикції відображена і в інших працях [45]. Дійсно, здатність таких похідних арахідонової кислоти, як тромбоксан A_2 викликати констрикцію судин відома не тільки відносно коронарного русла, а і відносно легеневих судин [73]. Таку саму здатність викликати коронарноконстрикцію [6, 63] та артеріальну легеневу гіпертензію [59] демонструють і похідні ліпоксигеназного шляху обміну арахідонової кислоти лейкотриєни C_4 та D_4 . А експерименти з використанням блокаторів їх біосинтезу прямо вказують на них як на реальних кандидатів на роль медіаторів гіпоксичної вазоконстрикції легеневих судин [21, 71].

Роль тромбоцитарноактивного фактора у розвитку гіпоксичної вазоконстрикції. У разі розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії також істотно збільшувався в крові і тканинах рівень іншого вазоактивного метаболіту мем-

бранних фосфоліпідів – тромбоцитарноактивного фактора (ТАФ) [25, 26]. Багато експериментальних даних свідчать про важливу роль ТАФ як ендогенного медіатора, відповідального за коронарний вазоспазм. ТАФ може викликати як фазне, так і тонічне скорочення коронарних артерій при різних патофізіологічних станах, включаючи гіпоксію [76]. Його введення тваринам призводить до суттєвого дозозалежного зменшення системного артеріального тиску, серцевого викиду, а також до значної констрикції легеневих і коронарних судин [24, 70]. Така вазоконстрикція та підвищення тиску в легеневій артерії у разі дії ТАФ супроводжувалися багаторазовим збільшенням у тканинах легень концентрації лейкотриєнів, яке разом з гіпертензією попереджалось інгібітором 5-ліпоксигенази – діетилкарбамазином [30]. У зв'язку з тим, що біосинтез вищезгаданих похідних обміну мембранних фосфоліпідів (простагландинів, лейкотриєнів та ТАФу) починається з активації фосфоліпази A_2 , особливий інтерес викликають дані про те, що при розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії рівень активності цього ферменту корелює з підвищенням тиску в легеневій артерії з рівнями ТАФ, вмістом простагландину E_2 та тромбоксану B_2 [50]. Таким чином, наведені дані підтверджують залучення вищезгаданих сполук до розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії.

На думку деяких авторів ендотелін-1 не бере участі у формуванні гіпоксичної констрикції легеневих артерій щурів [47]. А за умов хронічної гіпоксії помічено зменшення викликаного ендотеліном-1 та ангіотензином II констрикції основної легеневої артерії щурів [19].

Інші дослідники вважають, що в ГМК коронарних артерій свині гіпоксія викликає зміни pH_i , які можуть безпосередньо впливати на чутливість скоротливого апарату до Ca^{2+} більшою мірою, ніж опосередковувати прямі зміни у $[Ca^{2+}]_i$ [57]. У попередньо скорочених ГМК дрібних легеневих артерій під дією гіпоксії спостерігається підвищення $[Ca^{2+}]_i$, яке усувається EGTA та ріанодином, однак

$[Ca^{2+}]_i$ зменшується в ГМК магістральних легеневих і мозкових артерій. На думку дослідників, ГМК різних судин під дією гіпоксії по-різному мобілізують вільний Ca^{2+} , і зміни в $[Ca^{2+}]_i$ залучені у відповідь на гіпоксію більшою мірою, ніж зміни в кальцієвій чутливості скоротливого апарату [83]. Про зміни кальцієвої чутливості скоротливого апарату та кальцієвої передачі сигналів у ГМК за умов хронічної гіпоксії свідчать також останні дослідження, проведені на легеневій артерії щурів [19].

Роль гліколізу та окисного фосфорилування в реакціях судинних ГМК на зниження ступеня їх оксигенації. Оскільки ГМК артеріальних судин легенів через функціональні особливості постійно знаходяться за умов недостатньої оксигенації, то, можливо, їх констрикторна реакція на гіпоксію пов'язана із властивими їм відмінностями у співвідношенні аеробного та анаеробного шляхів енергетичного обміну. Вже досить давно було помічено, що такі блокатори гліколізу, як маноїдоацетат та 2-деокси-D-глюкоза викликають реверсію гіпоксичної констрикторної реакції ГМК легеневих артерій [8]. Крім того, одночасно із реверсією констрикції легеневої артерії щурів спостерігається реверсія депляризації мембрани ендотеліоцитів, тоді як в аорті відбуваються протилежні зміни – реверсія вазодилатації асоційована із реверсією ендотеліальної гіперполяризації [75]. Саме інтенсивність функціонування гліколізу може бути причиною змін ступеня поляризації мембрани ГМК та ендотеліоцитів, оскільки він є джерелом енергії для активного транспорту іонів K^+ в клітину та Na^+ з неї [10, 75]. Відомо, що за умов гіпоксії внесок гліколізу у енергозабезпечення судинних ГМК значно збільшується [86], а також збільшується поглинання глюкози тканинами [92]. Доведено, що висока концентрація глюкози підсилює гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію [89]. Такі ефекти глюкози не пов'язані із електронно-транспортним ланцюгом і підтримання тонічної фази гіпоксичної легеневої вазоконстрикції залежить від АТФ, що ут-

ворюється при гліколізі [93]. Дослідження, проведені за останній час, свідчать про те, що гліколіз та глюкоза є невід'ємними для розвитку гіпоксичної вазоконстрикції та підтримують шлях ендотеліозалежної кальцієвої чутливості більшою мірою ніж підвищення $[Ca^{2+}]_i$ [48]. До того ж, показано, що такі проміжні продукти гліколізу, як фумарат, дикарбоксилат та 3-фосфогліцерат сприяють скороченню ГМК легеневих артерій при гіпоксії [33].

З іншого боку, досить давно було помічено, що гіпоксія викликає пригнічення окисного фосфорилування в ГМК легеневих артерій, і, можливо, певну роль у розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії відіграє зниження енергоутворення [18, 67]. Однак, як було з'ясовано, повного інгібування окисного фосфорилування за умов гіпоксії не відбувається, оскільки цитохромна ділянка дихального ланцюга продовжує функціонувати за рахунок залучення сукцинату [4]. Останні дослідження свідчать про те, що інгібітори проксимальної ланки електронно-транспортного ланцюга (ротенон, міксотіазол та дифенілнейодоніум) відмінюють гіпоксичну констрикцію ГМК легеневих артерій щурів на відміну від інгібіторів дистальної ланки (ціанідів та антимицину А). Антиоксиданти та блокатор супероксиддисмутази діетилдитіокарбомат (ДЕТК) виявляють аналогічну дію, тому, на думку авторів, АТФ не є необхідною для розвитку гіпоксичної легеневої вазоконстрикції, а вторинними месенджерями в цьому процесі виступають реактивні види кисню, що генеруються у проксимальній ланці електронно-транспортного ланцюга [85]. Інші дослідження останнього часу, проведені на легеневих артеріях щурів, також показали, що в ролі сенсора гіпоксії може виступати комплекс III електронно-транспортного ланцюга мітохондрій та викликати підвищення $[Ca^{2+}]_i$ в ГМК через механізм, не пов'язаний зі змінами окисно-відновного стану та, ймовірно за все, через збільшення продукції супероксид аніона [48].

Хронічна гіпоксія здатна активувати генетичну програму індукції функціонально

важливих пептидів судинної стінки. Так, в ендотелії легеневих артерій щурів під дією гіпоксії спостерігається експресія матричного синтезу ендотеліну-1 [80]. Можливо, в ГМК легеневих артерій ендотелін-1 може відігравати аутокринну та паракринну роль у змінах реактивності судин під час легеневої гіпертензії, що викликана гіпоксією [56]. Тривала гіпоксія також здатна вибірково викликати експресію генів α_1 В-адренорецепторів артеріальних ГМК, що виявляється у зростанні їх щільності, та, внаслідок цього, чутливості ГМК до катехоламінів. Цього, однак, не спостерігається у венозних ГМК [32].

Гіпоксія здатна модулювати тонус легеневих судин, викликаючи проліферативні зміни в їх стінці. В більшості периферичних легеневих артерій у відповідь на гіпоксію відбувається проліферація адвентиційних фіброblastів внаслідок експресії генів та підвищення матричного синтезу [78]. Під дією хронічної гіпоксії в цих судинах також спостерігається проліферація ГМК та активація колагенолітичних металопротеаз, що, ймовірно, пов'язано із реактивністю видів кисню, NO та продукту їх взаємодії – пероксинітриду. Це може стимулювати мезенхімну проліферацію в судинній стінці [40]. Значною мірою сприяти гіпоксичній легеневої гіпертензії може також ангіотензин II, внаслідок його не лише вазоконстрикторної, але й дії на ГМК, яка стимулює ріст [58]. Такі перебудови стінки легеневих судин також відіграють не останню роль у розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії.

ЗАКІНЧЕННЯ

Ідентифікація молекулярних сенсорів O_2 в судинних гладеньком'язових клітинах - завдання величезної теоретичної важливості. Однак, незважаючи на інтенсивні пошуки в цьому напрямку, ця задача не може вважатися до кінця вирішеною. Ми змушені визнати, що жодна з вивчених субклітинних структур (іонні канали плазматичної мембрани, мітохондрії, ферменти, що забезпечу-

ють скоротливий цикл) не можуть повною мірою претендувати на роль головного і єдиного сенсора O_2 . Поки що немає підстави стверджувати існування так званого кисневого рецептора, бо така структура повинна відповідати низці строго визначених вимог. Дуже вірогідно, що здатність гладеньком'язової клітини відчувати нестачу O_2 та відповідати на неї належним чином забезпечується цілим набором регуляторних механізмів, кожний з яких забезпечує надійне функціонування клітин за умов нестачі O_2 відповідними субклітинними структурами. Очевидно, правий був Джон Баркрофт, стверджуючи, що основною властивістю архітектоники регуляції фізіологічних функцій є їх дублювання. Проте отримані дані вже можуть слугувати достатнім теоретичним обґрунтуванням для пошуку нових ефективних антигіпоксичних засобів із направленою дією.

I.V. Kizub, A.A. Pavlova, V.F. Sagach, A.I. Soloviev

THE MODERN CONCEPT OF THE HYPOXIA EFFECTS ON VASCULAR TONE

It is well known that hypoxia causes smooth muscle relaxation of the majority of mammalian systemic blood vessels, whereas smooth muscles in the pulmonary and large coronary arteries constrict under hypoxia. The review describes a modern concept of the mechanisms involved in the hypoxic vasoconstriction and vasodilatation. Cationic channels of a plasma membrane, the contractile apparatus, and mitochondria are the main oxygen sensors in the vascular smooth muscle cells. Hypoxic vasodilatation is mediated mainly by a decrease in the voltage-dependent Ca^{2+} entry, decrease in Ca^{2+} sensitivity of the contractile apparatus, and activation of ATP-dependent K^+ channels. This process also involves endothelium derived nitric oxide. Hypoxic vasoconstriction mechanisms may be related to voltage-gating K^+ channels inhibition, Ca^{2+} release from intracellular stores and inactivation of Ca^{2+} activated K^+ channels each of them leads to increase in intracellular Ca^{2+} concentration. Platelet-activating factor, prostaglandins $F_{2\alpha}$, E_2 , tromboxan B_2 , leucotriens C_4 and D_4 also contribute to hypoxic vasoconstriction. Glycolysis which intensity increases in hypoxia, and electron transport chain which generates the reactive oxygen species play the important role in the development of hypoxic pulmonary vaso-

constriction. They possess the ability to change redox state in the cells and therefore to modulate the activity of the cationic channels. Hypoxia also leads to a proliferation of smooth muscles in the vascular wall. Better understanding of the underlying hypoxia-related mechanisms is vital for the explanation of enhanced blood flow under hypoxia, and is absolutely necessary for creating new effective antihypoxic drugs.

Institute of Pharmacology and Toxicology Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev,

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базилюк О.В., Берштейн С.А., Соловьев А.И. Роль эндотелия в развитии сократительных реакций сосудистых гладких мышц при снижении их оксигенации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1986. – **101**, № 6. – С.134–141.
2. Базилюк О.В., Берштейн С.А., Соловьев А.И. Роль эндотелия в развитии транзиторного повышения тонуса коронарных артерий при гипooksигенации // Физиол. журн. – 1987. – **33**, №4. – С.16–22.
3. Гуревич М.И., Берштейн С.А. Функциональная характеристика гладких мышц сосудов // Успехи соврем. биологии. – 1969. – **67**, №1. – С.109–126.
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Аэробное образование сукцината, облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию // Биофизика. – 2000. – **45**, №3. – С. 509 – 513.
5. Михайловская Н.П., Лукша Л.С., Лобанок Л.М. Регуляторная роль эндотелиального монооксида азота в условиях дефицита кислорода. – В кн.: Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности / Ред. Гурин В.Н., Кульчицкий В.А., Чумак А.Г. – Мн.: Полибиг, 1998. – С. 130–132.
6. Сагач В.Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – **3**, №1. – С.84–89.
7. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза // Кардиология. – 1990. **30**, №1. – С.62–65.
8. Соловьев А.И. Особенности реагирования сосудистых гладких мышц на кислород при блокаде гликолиза в сосудистой стенке // Физиол. журн. – 1984. – **30**, №6. – С.733–736.
9. Соловьев А.И. цАМФ-зависимый механизм ослабления сосудистых гладкомышечных клеток при гипоксии, не связанный со снижением концентрации Ca^{2+} в миоплазме // Докл. АН СССР. – 1985. – **285**, №5. – С.1252–1256.
10. Соловьев А.И., Берштейн С.А. Влияние блокады гликолиза в сосудистой стенке на фазную активность гладких мышц // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1982. – **94**, №8. – С.11–13.
11. Соловьев А.И., Стефанов А.В. Механизмы изменения кальциевой проводимости сарколеммы гладкомышечных клеток сосудов при гипоксии // Физиол. журн. СССР. – 1985. – **71**, №12. – С.1560–1567.
12. Шуба М.Ф. Електрофізіологічні особливості гладких м'язів // Фізіол. журн. – 1969. – **15**, №2. – С.211–221.
13. Aalkjaer C., Lombard J. Is pH_i important for the response of rat small arteries to hypoxia? // J. Vasc. Res. – 1994. – **31**, №1. – P.1.
14. Aalkjaer C., Lombard J. Effect of hypoxia on intracellular pH and Ca^{2+} concentration in rat cerebral and mesenteric small arteries // J. Physiol. – 1995. – **482**. – P.409–419.
15. Archer S.L., Huang J.M.S., Reeve H.L. et al. Differential distribution of electrophysiologically distinct myocytes in conduit and resistance arteries determines their response to nitric oxide and hypoxia // Circulat. Res. – 1996. – **78**. – P. 431–442.
16. Archer S.L., Weir E.K., Reeve H.L., Michelakis E. Molecular identification of O_2 sensors and O_2 -sensitive potassium channels in the pulmonary circulation // Adv. Exp. Med. end Biol. – 2000. – **475**. – P.219–240.
17. Armstead W.M. Role of nitric oxide, cyclic nucleotides, and the activation of ATP-sensitive K^+ channels in the contribution of adenosine to hypoxia-induced pial artery dilation // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1997. – **17**, №1. – P.100–108.
18. Benumof J.T., Fukunga A.F., Trousdale F.R. ATP inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction // Anesthesiology – 1982. – **57**, №3. – P.349.
19. Bonnet S., Belus A., Hyvelin J.M. et al. Effect of chronic hypoxia on agonist-induced tone and calcium signaling in rat pulmonary artery // Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2001. – **281**, №1. – P. L193–L201.
20. Born G. R., Dawes G.S. The contraction of the ducts arterioles caused by oxygen and by asphyxia in newborn lambs // J. Physiol. – 1956. – **123**, – P.304–342.
21. Burghuber O.C., Morganroth M.L., Stenmark K.R. et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by leukotriene blockade // Wien Klin. Wochenschr. – 1986. – **98**, №4. – P.113–117.
22. Carrier O., Walker J.R., Guyton A.C. Role of oxygen in autoregulation of blood flow in isolated vessels // Amer. J. Physiol. – 1964. – **206**, №4. –

- P.951–954.
23. Chandel N.S., Schumacker P.T., Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – **88**. – P.1880–1889.
 24. Cheng D., Chen W., Yang X. Acute effects of platelet activating factor on pulmonary circulation in rats // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* – 1995. – №1. – P.74–77.
 25. Cheng D., Chen W., Yang X. The level of platelet activating factor in blood of rats with hypoxic pulmonary hypertension // *Ibid.* – 1996. – №2. – P.139–142.
 26. Chen D., Chen W. Changes of distribution of platelet activating factor in the lung of rats with hypoxic pulmonary hypertension // *Clin. Med. J.* – 1996. – **109**, №10. – P.776–779.
 27. Close L.A., Bowman P.S., Paul R.J. Reoxygenation-induced relaxation of coronary arteries. A novel endothelium-dependent mechanism // *Circulat. Res.* – 1994. – **74**, №5. – P.870–881.
 28. Coppock E.A., Martens J.R., Tamkun M.M. Molecular basis of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated K⁺ channels // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – **281**, №1. – P.L1–L12.
 29. Daut I., Maier-Rudolf W., Von Beckerath N. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels // *Science* – 1993. – **247**. – P.1341–1344.
 30. Davidson D., Drafta D. Prolonged pulmonary hypertension caused by platelet activating factor and leukotriene C₄ in the rat lung // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – **73**, №3. – P.955–961.
 31. Duprat F., Guillemare E., Romey G. et al. Susceptibility of cloned K⁺ channels to reactive oxygen species // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1995. – **92**. – P. 11796–11800.
 32. Eckhart A.D., Zhu Z., Arendshorst W.J., Faber J.E. Oxygen modulates alpha 1B-adrenergic receptor gene expression by arterial but not venous vascular smooth muscle // *Amer. J. Physiol.* – 1996. – **271**, №4. – P.H1599–H1608.
 33. Finder D.R., Hardin C.D. Transport and metabolism of exogenous fumarate and 3-phosphoglycerate in vascular smooth muscle // *Mol. Cell. Biochem.* – 1999. – **195**, №1–2. – P.113–121.
 34. Foy R.A., Shimizu S., Paul R.J. The effects of hypoxia on pH_i in porcine coronary artery endothelium and smooth muscle – a novel method for measurements in endothelial cells in situ // *Circulat. Res.* – 1997. – **80**, №1. – P.21–27.
 35. Franco-Obregon A., Urena J., Lopez-Barneo J. Oxygen-sensitive calcium channels in vascular smooth muscle and their possible role in hypoxic arterial relaxation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 1995. – **92**, №10. – P.4715–4719.
 36. Franco-Obregon A., Lopez-Barneo J. Low pO₂ inhibits calcium channel activity in arterial smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol.* – 1996. – **271**, №6. – P.H2290–H2299.
 37. Gelband C.H., Gelband H. Ca²⁺ release from intracellular stores is an initial step in hypoxic pulmonary vasoconstriction of rat pulmonary artery resistance vessels // *Circulation.* – 1997. – **96**. – P.3647–3654.
 38. Giordano E., Guarnieri C., Muscari C., Caldarera C.M. Molecular mechanisms of response to low oxygen tension in the vascular wall // *Cardiologia* – 1999. – **44**, №9. – P.779–782.
 39. Griesemer E.S., Coret I.A. “Recovery” responses of hypoxic arterial smooth muscle // *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* – 1960. – **130**. – P.290–302.
 40. Herget J., Bibova J., Novotna J. Mechanisms of remodeling of pulmonary blood vessels in chronic hypoxia // *Cesk. Fysiol.* – 1999. – №4. – P.178–184.
 41. Ishimura N., Kitaguchi K., Tatsumi K., Furuya H. Nitric oxide involvement in hypoxic dilatation of pial arteries in the cat // *Anesthesiology.* – 1996. – **85**, №6. – P.1350–1356.
 42. Jabr R.I., Toland H., Gelband C.H., Wang X.X., Hume J.R. Prominent role of intracellular Ca²⁺ release in hypoxic vasoconstriction of canine pulmonary artery // *Brit. J. Pharmacol.* – **122**. – P.21–30.
 43. Jiang C., Collins P. Inhibition of hypoxia-induced relaxation of rabbit isolated coronary arteries by N^G-monomethyl-L-arginine but not glibenclamide // *Brit. J. Pharmacol.* – 1994. – **111**, №3. – P.711–716.
 44. Jones R.D., Hancock J.T., Morice A.H. NADPH oxidase: a universal oxygen sensor? // *Free Radical Biol. and Med.* – 2000. – **29**. – P.416–424.
 45. Karmazyn M., Leung C.K.H., Dhalla N.S. Prostaglandin actions and interactions on isolated perfused rat hearts // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1979. – **57**, №6. – P.1275–1282.
 46. Kovitz K.L., Aleskowitz T.D., Sylvester J.T., Flavahan N.A. Endothelium-derived contracting and relaxing factors contribute to hypoxic responses of pulmonary arteries // *Amer. J. Physiol.* – 1993. – **265**. – P.H1139–H1148.
 47. Lazor R., Feihl F., Waeber B. et al. Endothelin-1 does not mediate the endothelium-dependent hypoxic contractions of small pulmonary arteries in rats // *Chest* – 1996. – **110**. – P. 189–197.
 48. Leach R.M., Hill M., Snetkov V.A. et al. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor // *J. Physiol.* – 2001. – **536**, №1. – P.211–224.
 49. Leach R.M., Robertson T.P., Twort C.H., Ward J.P.T. Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary mesenteric arteries // *Amer. J. Physiol.* – 1994. –

266. – P.L223–L231.
50. Li H., He J., Lee S., Quan C., Ding J. The study of the relationship between the activity of phospholipase A₂ and acute hypoxic pulmonary arterial pressure // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 1997. – **33**, №2, – P.273–277.
 51. Loutzenhiser R., Parker M. Hypoxia and adenosine (ADO) inhibit myogenic reactivity of renal afferent arterioles by a glyburide (GLY)–sensitive mechanism // *J. Vasc. Res.* – 1994. – **31**, №1 – P.30.
 52. Marshall C., Mamary A.J., Verhoeven A.J., Marshall B.E. Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Amer. J. Respir. Cell and Mol. Biol.* – 1996. – **15**. – P.633–644.
 53. McCormack T., McCormack K. Shaker K⁺ channel β subunits belong to an NADP(H) –dependent oxidoreductase superfamily // *Cell* – 1994. – **79**. – P. 1133–1135.
 54. Mori K., Nakaya Y., Sakamoto S. et al. Lactate-induced vascular relaxation in porcine coronary arteries is mediated by Ca²⁺-activated K⁺ channels // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – **30**, №2. –P. 349–356.
 55. Murata T., Yamawaki H., Hori M. et al. Hypoxia impairs endothelium-dependent relaxation in organ cultured pulmonary-Si artery // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – **421**, №1. – P.45–53.
 56. Nakanishi K., Tajima F., Nakata Y. et al. Expression of endothelin-1 in rats developing hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension // *Lab. Invest.* – 1999. – **79**, №11. – P.1347–1357.
 57. Negesetty R., Paul R.J. Effects of pH_i on isometric force and [Ca²⁺]_i in porcine coronary artery smooth muscle // *Circulat. Res.* – 1994. – **75**, №6. – P.990–998.
 58. Nong Z., Stassen J., Moons L., Collen D., Janssens S. Inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme with quinapril reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling // *Circulation.* – 1996. – **94**, №8. – P.1941–1947.
 59. Ogletree M.L., Snapper J.R., Brigham K.L. Direct and indirect effects of leukotriene D4 on the lungs of unanesthetized sheep // *Respiration.* – 1987. – **51**, №4. – P.256–265.
 60. Park M.N., Lee S.H., Ho W.K., Earm Y.E. Redox agents as a link between hypoxia and the responses of ionic channels in rabbit pulmonary vascular smooth muscle // *Exp. Physiol.* – 1995. – **80**, №5. – P.835–842.
 61. Pearce W.J. Mechanisms of hypoxic cerebral vasodilatation // *Pharmacol. Ther.* – 1995. – **65**, №1. – P.75–91.
 62. Peng W., Hoidal J., Karwande S., Farrukh I.S. Effects of chronic hypoxia on K⁺ channels: regulation in human pulmonary vascular smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – **272**, №4, Pt. 1. – P.C1271–C1278.
 63. Piper P.J. Formation and actions of leukotrienes // *Physiol. Re* – 1984. – **64**, №2. – P.744–761.
 64. Post J.M., Hume J.R., Archer S.L., Weir E.K. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – **262**. – P.C882 – C890.
 65. Rettig J., Heinemann S.H., Wunder F. et al. Inactivation properties of voltage-gated K⁺ channels altered by presence of b subunit // *Nature* – 1994. – **369**. – P.289 – 294.
 66. Robertson T.P., Hague D.E., Aaronson P.I., Ward J.P.T. Voltage-independent calcium entry in hypoxic pulmonary vasoconstriction of intrapulmonary arteries of the rat // *J. Physiol.* – 2000. – **252**. – P.669–680.
 67. Rounds S., McMurry I.E. Inhibitors of oxidative ATP production cause transient vasoconstriction and block subsequent presser responses in rat lungs // *Circulat. Res.* – 1982. – **48**, №3. – P.393–400.
 68. Ruckborn K., Siegel G. Hypoxic vasoconstriction and vasodilatation in human pulmonary arteries // *J. Vasc. Res.* – 1994. – **31**, №1 – P.43.
 69. Ruppertsberg J.P., Stocker M., Pong O. et al. Regulation of fast inactivation of cloned mammalian IK(A) channels by cysteine oxidation // *Nature.* – 1991. – **352**. – P.711 – 714.
 70. Sagach F., Dmitrieva A., Braquet P. Pooling of blood in postischemic shock is modulated by platelet activating factor // *Lipids.* – 1991. – **26**, №12. – P.1400–1403.
 71. Schreiber M.D., Heymann M.A., Soifer S.J. Leukotriene inhibition prevents and reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in newborn lambs // *Pediatr. Res.* – 1985. – **19**, №5, – P.437–441.
 72. Sies H. Peroxisomal enzymes and oxygen metabolism in liver. – In: *Tissue hypoxia and icchemia* ed. by Reivich M. et al., New York: Plenum Publishing Corp., 1977. – P.51–66.
 73. Soifer S.F., Schreiber M.D., Heymann M.A. Leukotriene antagonists attenuate thromboxane-inducible pulmonary hypertension // *Pediatr. Res.* – 1989. – **26**, №2. – P.83–87.
 74. Soloviev A.I., Basylyuk O. Evidence for decrease in miofilament responsiveness to Ca²⁺ during hypoxia in spontaneously active vascular smooth muscle rats // *Exp. Physiol.* – 1993. – **78**, – P.395–402.
 75. Soloviev A., Bondarenko A. Selective glycolysis blockade reverses electrical responses in vascular and endothelial cells to hypoxia. – In: *Abstract of Intern. Symp. of New Development in Smooth Muscle and Endothelial Cell Signaling* – 16–19 May, 1999, Nagoya, Japan.
 76. Soloviev A.I., Braquet P. Platelet-activating factor – a potent endogenous mediator responsible for coronary vasospasm // *NIPS* – 1992. – **7**. – P. 166–172.
 77. Soloviev A.I., Stefanov A., Bazilyuk O. et al. Changes in plasma membrane ionic permeability and related contractile responses in vascular smooth muscle at hypoxia // *Pathophysiology* – 1996. –

89. Wiener C.M., Sylvester J.T. Effects of glucose on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs // J. Appl. Physiol. – 1991. – **70**. – P. 439–446.
90. Yang W., Block E.R., Effect of hypoxia and reoxygenation on the formation and release of reactive oxygen species by porcine pulmonary artery endothelial cells // J. Cell. Physiol. – 1995. – **164**, №2. – P. 414–423.
91. Yuan X.J., Tod M.L., Rubin L.J., Blaustein M.P. Hypoxic and metabolic regulation of voltage-gated K⁺ channels in rat pulmonary artery smooth muscle cells // Exp. Physiol. – 1995. – **80**, №5. – P.803–813.
92. Zhang J.Z., Behrooz A., Ismail-Beigi F. Regulation of glucose transport by hypoxia // Amer. J. Kidney Dis. – 1999. – **34**. – P. 189–202.
93. Zhao Y., Packer C.S., Rhoades R.A. The vein utilizes different sources of energy than the artery during pulmonary hypoxic vasoconstriction // Exp. Lung Res. – 1996. – **22**. – P. 51–63.

*Ин-т фармакології та токсикології АМН
України, Київ;*

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН
України, Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 14.01.2002*