

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Абрамова Александра Александровича на тему «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной легочной гипертензии», по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Диссертационная работа Александра Александровича посвящена актуальной теме исследованию механизмов содружественной регуляции гемодинамики в малом и системном круге кровообращения в монокроталиновой модели легочно-артериальной гипертензии (ЛАГ). Полученные данные способствуют решению важных проблем фундаментальной физиологии сердечно-сосудистой системы, таких как: механизмы клеточного гомеостаза стенки артерий и вклада нейрогормональной регуляции в развитие гипертрофии миокарда обоих отделов сердца. Актуальность проблемы еще больше возрастает в связи с наблюдаемым во всем мире увеличением среднего возраста населения и повышением заболеваемости ЛАГ, сопровождающейся развитием коморбидных состояний и, поэтому носит не только медицинский, но и социальный характер.

В аналитическом обзоре современных данных, Александром Александровичем убедительно обоснованы актуальность темы и положение о том, что в его работе выбраны основные характеристики функций желудочкового миокарда и получен ряд новых интересных данных. В связи с ограниченным объемом, имеющихся в литературе данных, была сформулирована цель исследования. Она состояла в том, чтобы получить

новые данные о механизмах содружественной регуляции и адаптации гемодинамики в большом круге кровообращения при хронической легочной артериальной гипертензии, индуцированной пирролизидиновым алкалоидом-монокроталином.

Для достижения поставленной цели применены современные методы исследования сердечно-сосудистой системы, адекватные поставленным задачам. Наряду с исследованиями гемодинамики и сократимости миокарда по фазовым портретам «давление-объем» левого желудочка сердца, методов эхокардиографии и УЗИ-доплерографии были задействованы методы исследования барорецепторных и гипоксических вазомоторных реакций сосудов большого круга кровообращения, используя имплантацию устройств прямого сосудистого доступа. Кроме того, проведены и серии молекулярно-генетических исследований биоинформационными методами анализа транскриптома тканей легочного ствола и правого желудочка.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных апробированных методик и реактивов, достаточным объемом выборок, применением высокоточного оборудования и методов биоинформационного и статистического анализа. Основные результаты воспроизводимы и опубликованы в рецензируемых изданиях.

Представленная работа изложена на 182 страницах, построена по классическому типу и содержит аналитический обзор литературы по выбранной теме, описание материалов и методов исследования,

использованных при выполнении данной работы, пять глав описания результатов и отдельно главы обсуждения результатов, заключения, а также выводов. Диссертационная работа проиллюстрирована 50 рисунками и 4 таблицами. Список использованной литературы включает 436 источников, из которых 5 отечественных.

Для успешной работы модифицирована и применена экспериментальная установка, совместимая с имплантируемым устройством прямого хронического доступа. Кроме того, для проведения экспериментов самостоятельно изготовлены бедренные артериальные и венозные катетеры из полиуретановых и полиэтиленовых трубок. При этом, в экспериментах использовали регистрацию гемодинамических параметров для двух животных одновременно. Все описанные приспособления позволяли отключать и подключать животное обратно от установки и одним движением. Достаточное количество экспериментальных животных 100 самцов крыс стока Wistar. Применение многократно проверенной методики создания легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) крыс, которую индуцировали однократным подкожным введением монокроталина (МКТ, 60 мг/кг) укрепляет достоверность полученных данных и выводов.

Импонирует профессионализм и глубина методов статистической обработки полученных результатов. Наряду с параметрическими и непараметрическими вариантами дисперсионного анализа выборок применены статистические линейные и нелинейные модели со смешанными

эффектами. Статистически значимые различия между группами выявлены с помощью теста Фридмана для связанных выборок, либо теста Краскелла-Уоллеса для несвязанных с последующим применением апостериорных тестов Вилкоксона для связанных выборок, Манна-Уитни для несвязанных выборок для множественных сравнений в группах с повторными или независимыми выборками, а также внесением поправки Холма.

Отличительной особенностью работы является проведение исследований на разных уровнях организации миокарда: органном и организменном при регистрации гемодинамических параметров имплантируемыми устройствами и молекулярном - методами транскриптомного анализа.

Среди основных новых результатов, полученных в диссертации, обращают на себя внимание данные о механизмах содружественной реакции сосудов малого круга и влияние гипертрофии миокарда правого желудочка на усиление сократимости миокарда левого на фоне и нейро-гормонального компонента этих реакций. Одним из новых механизмов ремоделирования сосудистой стенки при легочной артериальной гипертензии является изменение типа транскрипционной активности.

Впервые показано снижение способности к вазоконстрикции, вызванной активацией $\alpha 1$ -адренорецепторов фенилэфрином, а также способности поддерживать сосудистый тонус в большом круге кровообращения крыс *in vivo* в хронической монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии. Однако, при этом, способность восстанавливать сосудистый

тонус в большом круге кровообращения после его снижения за счет NO-зависимых механизмов сохраняется. Впервые установлено снижение способности компенсаторного увеличения частоты сердечбиений при изменении артериального давления, вызванного донором NO, которое происходит за счет снижения чувствительности барорецепторов и ослабления симпатического компонента рефлекторной реакции.

В представленной работе впервые исследовано влияние тяжелой формы ЛАГ на два ключевых, центральных механизма быстрой регуляции кровотока, специфических для большого и малого круга кровообращения, и известных как барорецепторная и гипоксическая вазоконстрикторная реакция, соответственно.

Помимо симпатического отдела вегетативной нервной системы, при легочной артериальной гипертензии существенно изменена активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Впервые установлено, что легочная артериальная гипертензия существенно искажает эффекты центрального элемента РААС - ангиотензина II как в большом, так и малом круге кровообращения.

Благодаря транскриптомному анализу в работе удалось сделать предположение, что индуцированное ЛАГ снижение способности к поддержанию тонуса сосудами системного круга кровообращения, в ответ на прессорные стимулы, обусловлено преимущественно уменьшением активности ключевых регуляторов сигнальных путей в цитоплазме

гладкомышечных клеток, регулирующих сокращение и, в особенности, подавлением экспрессии ингибирующего белка, потенцируемого протеинкиназой С. В результате транскриптомного анализа впервые удалось определить потенциальные механизмы, лежащих в основе изменений вазоконстрикторных ответов в большом круге кровообращения, нарушений баро-рецептивной реакции, а также в основе, наблюдаемых при ЛАГ, адаптивных изменений сократимости левого желудочка.

В работе Александра Александровича впервые установлено, что одним из новых механизмов ремоделирования сосудистой стенки при ЛАГ является изменение типа транскрипционной активности с преобладанием альтернативного сплайсинга и потенциации изоформенного переключения, приводящих к накоплению продуктов генов, способствующих селекции опухолеподобных свойств у гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов.

Итак, в экспериментах *in vivo* подтверждено, что ремоделирование и изменение функционального состояния малого круга кровообращения приводит к перестройке регуляции сосудистого тонуса в большом круге кровообращения и вызывает функциональные изменения в левом желудочке.

Не вызывает сомнения и личный вклад Александра Александровича в разработку научной проблемы и проведение экспериментальных исследований, который отражен в статьях высокорейтинговых научных журналах, в пяти из которых его фамилия стоит первой.

Теоретическая и практическая значимость работы, состоит в том, что она развивает классические и вносит новые представления о механизмах содружественной регуляции двух кругов кровообращения и механизмах нейрогуморального дисбаланса. Впервые раскрыта роль тиреоидной сигнализации и аутоиммунных процессов в трансформации сосудистой стенки. Кроме того, теоретическая значимость работы состоит в инициации задачи исследования изменений сократимости миокарда левого отдела сердца при гипертрофии правого. С практической точки зрения результаты позволяют определить границы эффективности препаратов коррекции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при легочной артериальной гипертензии и обосновывают необходимость коррекции барорефлекторных нарушений для стабилизации гемодинамики.

Таким образом, все поставленные автором цели исследования, достигнуты, а выводы имеют практическое значение в смысле идентификации молекулярных мишеней, которые необходимо иметь в виду при разработке препаратов, купирующих ЛАГ. Все положения и выводы, вынесенные в диссертации Александром Александровичем на защиту, убедительно обоснованы с привлечением собственных экспериментальных данных и результатов других авторов, достоверны и новы.

Вопрос 1.

Привлекает внимание феномен увеличения максимального значения скорости (dP/dt_{max}) развития систолы и диастолы левого желудочка в

монокроталиновой группе крыс, по сравнению с таковой в контрольной группе, рассчитанные в абсолютных величинах. Они и должны быть выше в толстой гипертрофированной мышце по сравнению с тонкой нормальной мышцей, по определению.

«Почему сравниваются показатели максимальной величины скорости развития давления в обоих желудочках в абсолютных единицах?»

Вопрос 2

Известно, что увеличение коэффициента угла наклона графика какой-либо зависимости свидетельствует об увеличении чувствительности аргумента, т.е. независимой переменной к изменению зависимой переменной.

Вопрос: Почему возросла чувствительность скорости развития давления к величине преднагрузки в желудочке? Каков механизм этого?

Вопрос 3

Целью работы является исследование механизмов регуляции и адаптации гемодинамики в большом круге кровообращения при хронической легочной артериальной гипертензии, индуцированной монокроталином.

Одним из механизмов адаптации миокарда к нагрузке является сдвиг соотношения изо-миозинов при гипертрофии в сторону медленной формы. Известны три желудочковые изоформы тяжелых цепей сердечного миозина V1, V2 и V3, которые отличаются скоростью циклирования миозиновых мостиков и определяют скорость укорочения саркомеров [Noh et al 1977;

Rundell et al 2005]. Нами это показано на изолированных полосках миокарде правого желудочка и предсердия крыс монокроталиновой модели. В физиологическом режиме нагрузок также получено почти полуторакратное увеличение силы и рост скорости развития укорочения в абсолютном измерении. Однако после нормирования силы на величину площади поперечного сечения полоски и величины скорости на амплитуду сокращения, как на масштабный фактор, выявлено падение скорости и отсутствие изменений механического напряжения [Gerzen et al. 2023].

В связи с этим и полученными интересными данными о повышении скорости укорочения миокарда левого желудочка возникает вопрос: повышается экспрессия какого из изомиозинов: альфа или бетта?

Вопрос 4

«Разумеется сдвиг нейрогормональной регуляции и тиреойдной оси очень важен для развития гипертрофии левого желудочка, но как известно, не менее важен механизм межжелудочкового механического взаимодействия»

Почему не учитывается этот фактор?

В качестве единственного замечания:

Описание транскриптомного профиля занимает около 30 страниц из 160, что на мой взгляд более, чем достаточно.

Итак, в работе Александра Александровича продемонстрирована множественность эффектов легочной артериальной гипертензии, приводящих к соответствующей адаптации системной и легочной гемодинамики, установлены причины этого, а также ряд новых молекулярных механизмов, лежащих в основе ремоделирования стенки легочных артерий.

Все отмеченные замечания и предложение ни в коей мере не умаляют достоинства оппонируемой работы, а только подчеркивают их. Диссертация Абрамова Александра Александровича на тему «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной легочной гипертензии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5 Физиология человека и животных (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1 - 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Абрамов Александр Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Проценко Юрий Леонидович

Доктор биологических наук по специальности 03.00.13 – Физиология

Главный научный сотрудник лаборатории биологической подвижности Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес: 620078, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106. Телефон:

Адрес электронной почты:

«6» мая 2026 г.

Ю. Л. Проценко

Подпись Ю. Л. Проценко

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь
ИИФ УрО РАН
«6» мая 2026 г.

Ю. С. Храмцова