

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Абрамов Александр Александрович

**Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге
кровообращения при экспериментальной лёгочной гипертензии**

Специальность 1.5.5. Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор биологических наук
Кузьмин Владислав Стефанович

Официальные оппоненты: **Лопатина Екатерина Валентиновна** - доктор биологических наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, кафедра физиологии нормальной, заведующий кафедрой;

Проценко Юрий Леонидович – доктор биологических наук, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, лаборатория биологической подвижности, главный научный сотрудник;

Маломуж Артём Иванович – кандидат биологических наук, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория биофизики синаптических процессов, старший научный сотрудник;

Защита диссертации состоится «18» мая 2026 г. в 17.00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.015.7 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ, аудитория ББА.

E-mail: belka.umarova.msu@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3833>

Автореферат разослан «__» апреля 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Умарова Б.А.

I. Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сопровождается глубокими изменениями в сосудистом русле малого круга кровообращения, которые приводят к выраженному росту правожелудочкового систолического давления, гипертрофии правого желудочка, увеличению легочного сосудистого сопротивления, а также к нарушению циркуляции и оксигенации крови в малом круге. Развитие ЛАГ сопровождается изменением фенотипа, метаболической активности и способности к пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки – эндотелия, гладкомышечных клеток и фибробластов [Humbert и др., 2004]. Механизмы ремоделирования сосудистой стенки при формировании ЛАГ остаются изученными не полностью [Vaillancourt и др., 2017]. В настоящее время отсутствуют надежные и безопасные способы терапии ЛАГ. Встречаемость заболевания в популяции повышается, при этом ЛАГ часто отягощается сердечной недостаточностью, дисфункциями клапанного аппарата и нарушениями вязкости крови.

Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что формирование ЛАГ сопровождается изменениями и в большом круге кровообращения. ЛАГ манифестирует в форме недостаточности церебральной циркуляции, сниженного почечного кровотока и миопатий, ассоциированных с уменьшением плотности микроциркуляторного русла [Nickel и др., 2017]. Данные нарушения обусловлены т.н. «нейрогормональным дисбалансом» - дискоординацией регуляции гемодинамики со стороны симпатического отдела ВНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы натрийуретических пептидов [Silva Gonçalves Bos da и др., 2017]. Важно отметить, что несмотря на существенные изменения в малом круге, артериальное давление в большом круге кровообращения при ЛАГ остается практически неизменным [Han и др., 2018].

Ключевыми механизмами быстрой регуляции кровотока являются барорецепторная (БРР) и гипоксическая вазоконстрикторная (ГВР) реакции. Особенности БРР и ГВР при ЛАГ практически не исследованы. Актуальными для фундаментальной физиологии являются такие вопросы, ассоциированные с ЛАГ, как механизмы клеточного гомеостаза в артериях и предотвращение дедифференциации клеток, способы установки системных гемодинамических показателей, а также способы корегуляции двух кругов кровообращения. Остаются неизвестными адаптационные механизмы, позволяющие поддерживать артериальное давление в БКК на фоне существенного ремоделирования малого круга при ЛАГ.

Цель исследования:

Исследовать механизмы регуляции и адаптации гемодинамики в большом круге кровообращения при хронической легочной артериальной гипертензии, индуцированной монокроталином

Задачи исследования:

1. Выявить функциональные перестройки в левом желудочке сердца, обусловленные легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), индуцированной монокроталином в экспериментах *in vivo*.
2. Исследовать барорецепторный контроль сердечного ритма при ЛАГ и оценить модуляцию этого контроля ангиотензином II (АТII).
3. Изучить влияние сформированной ЛАГ на вазомоторные ответы (констрикцию и дилатацию) в сосудистом русле большого круга кровообращения в экспериментах *in vivo*.
4. Оценить влияние гипоксической вазоконстрикторной реакции (ГВР) в малом круге при ЛАГ на гемодинамику большого круга кровообращения, определить чувствительность ГВР к АТII в экспериментах *in vivo*.
5. Выявить потенциальные механизмы гемодинамической адаптации, наблюдаемые в монокроталиновой модели ЛАГ с помощью транскриптомного анализа.

6. Определить молекулярно-генетические основы ремоделирования стенки сосудов при ЛАГ, индуцированной монокроталином, используя биоинформационные методы анализа транскриптома.

Научная новизна исследования. Впервые проведено комплексное исследование реактивности сосудов БКК in vivo в хронической модели ЛАГ. Установлено, что при патологии способность артерий поддерживать сосудистый тонус в ответ на активацию $\alpha 1$ -адренорецепторов значительно снижается. Впервые показано инвертированное действие АТII: у крыс с ЛАГ он не усиливает, а ослабляет прессорный ответ на фенилэфрин.

Получены приоритетные данные о дисфункции барорефлекторной регуляции ЧСС: при ЛАГ сужается диапазон регуляции преимущественно за счет подавления симпатического компонента (рефлекторной тахикардии). Выявлена гетерогенность влияния ЛАГ на ГВР: обнаружена парадоксальная реакция восстановления гипоксической констрикции под действием АТII у части животных.

Впервые описаны адаптивные изменения левого желудочка, проявляющиеся в синергичном усилении его сократимости и скорости расслабления на фоне хронического снижения наполнения. На молекулярном уровне впервые сформулирована гипотеза о «тиреоидной дискоординации» при ЛАГ — глубоком нарушении экспрессии генов рецепторов и ферментов тиреоидной оси. Установлено, что новым механизмом ремоделирования является активация аберрантного сплайсинга и изоформенного переключения, способствующих селекции клеток с опухолеподобными свойствами.

Теоретическая и практическая значимость: Работа развивает представления о регуляторной интеграции двух кругов кровообращения и механизмах нейрогуморального дисбаланса. Раскрыта роль тиреоидной сигнализации и аутоиммунных процессов в трансформации сосудистой стенки. С практической точки зрения результаты позволяют определить границы эффективности препаратов РААС при ЛАГ и обосновывают

необходимость коррекции барорефлекторных нарушений для стабилизации гемодинамики.

Методология и методы исследования: Работа выполнена на крысах Wistar с использованием монокроталиновой модели ЛАГ. Для длительной регистрации гемодинамики (САД, ЧСС) у бодрствующих животных применялась техника имплантации устройств прямого сосудистого доступа (VAB, Instech). Оценка структуры и функции сердца проводилась методами эхокардиографии и УЗИ-доплерографии (Visual Sonics VEVO 1100). Сократимость ЛЖ изучалась с помощью PV-катетера (Transonic) в условиях окклюзионных тестов. Молекулярные механизмы выявлялись методом RNA-seq секвенирования тканей легочного ствола и ПЖ на платформе SURFSeq 5000. Статистический анализ реализован в среде R с построением моделей со смешанными эффектами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хроническая ЛАГ, сопровождаемая снижением наполнения левого желудочка (ЛЖ), приводит к функциональным изменениям в ЛЖ, имеющим компенсаторный характер и направленный на поддержание сердечного выброса. При ЛАГ усиливается зависимость сократимости миокарда ЛЖ от степени его предрастяжения.

2. При ЛАГ способность к барорефлекторному увеличению ЧСС уменьшена, что является компенсаторным механизмом для условий хронической симпатoadтивации.

3. Хроническая ЛАГ приводит к уменьшению способности сосудов большого круга кровообращения поддерживать тонус и инвертирует потенцирующее действие ангиотензина II на вазоконстрикцию. Ремоделирование малого круга кровообращения приводит к перестройке регуляции сосудистого тонуса в большом круге кровообращения.

4. Вазоконстрикция в легочных артериях, индуцированная гипоксией (ГВР), при хронической ЛАГ приводит к значительному снижению конечно-диастолического и ударного объемов ЛЖ, сердечного выброса. ЛАГ может

сопровождаться адаптационным подавлением ГВР, что предотвращает снижение сердечного выброса. АТII способен восстанавливать ГВР при ЛАГ.

5. Индуцированная монокроталином ЛАГ приводит к существенному изменению экспрессии генов, контролирующих сократимость миокарда и гладкомышечных клеток, функционирование вегетативных нервных окончаний, передачу сигналов адренергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой «оси».

6. Ключевым фактором ремоделирования стенки сосудов, индуцированного монокроталином, является активация альтернативного сплайсинга и накопление изоформ белков, способствующих инфильтрации стенки сосудов и устойчивости их клеток к апоптозу.

Степень достоверности данных. Достоверность подтверждается использованием современных апробированных методик, достаточным объемом выборок, применением высокоточного оборудования и современных методов биоинформационного и статистического анализа. Результаты воспроизводимы и опубликованы в рецензируемых изданиях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Апробация материалов диссертации. Результаты работы представлялись на XII конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2023), XXIV съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023), IV Всероссийская молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций» (ЗБС МГУ, Россия, 15-17 сентября 2023) и других научных форумах.

Личный вклад автора. Соискатель лично разработал концепцию исследования, адаптировал методики хронической катетеризации и PV-петли, самостоятельно выполнил все серии физиологических и молекулярных экспериментов, провел биоинформационную обработку данных RNA-seq и подготовил публикации по теме работы.

Структура работы. Материалы диссертационной работы изложены на 182 страницах. Работа состоит из обзора литературы по выбранной теме, описания материалов и методов, использованных при выполнении данной работы, описания результатов и их обсуждения, заключения, а также выводов. Диссертационная работа проиллюстрирована 50 рисунками и 4 таблицами. Список использованной литературы включает 436 источников.

II. Основное содержание работы

Введение. Во введении приведены актуальность исследования и степень разработанности научной темы, сформулированы цели и задачи, аргументирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы. В обзоре литературы изложены современные представления о развитии лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и молекулярных механизмах, лежащих в основе патологических проявлений ЛАГ на клеточном уровне

Материалы и методы. Работа выполнена на 100 самцах крыс стока Wistar (250 ± 30 г). Лёгочную артериальную гипертензию (ЛАГ) индуцировали однократным подкожным введением монокроталина (МКТ, 60 мг/кг). Валидацию формирования ЛАГ проводили на 14-й и 28-й день после инъекции с помощью УЗИ-аппарата Visual Sonics VEVO 1100, оценивая толщину стенки правого желудочка (ПЖ), диаметр лёгочной артерии, индексы сократимости (TAPSE) и отношение временных интервалов потока через лёгочную артерию (AT/ET).

Хроническая регистрация гемодинамики *in vivo*. Для длительных исследований гемодинамики животным вживляли артериальный (бедренная артерия) и венозные (яремная вена) полиуретановые катетеры, подключаемые к имплантируемому на холку устройству прямого сосудистого доступа (VAB,

Instechlabs). Запись среднего артериального давления (САД) и ЧСС проводили у бодрствующих животных в специальной установке с использованием мостового усилителя, АЦП National Instruments и ПО Data Acquisition.

Исследование вазомоторных реакций и барорефлекса. Сосудистый тонус оценивали по дозозависимым ответам на болюсное введение фенилэфрина (ФЭ, 2-32 мкг/кг) и нитропруссид натрия (НП, 2,5-80 мкг/кг) на фоне двойной автономной блокады (ДАБ, атенолол – 3мг/кг, атропин – 1 мг/кг). Барорецепторную реакцию (БРР) изучали методом «рампового» изменения давления при инфузии ФЭ и НП, рассчитывая диапазон, индекс чувствительности и рефлекторную тахи/брадикардию. Оценивали модуляцию этих реакций инфузией ангиотензина II (1,5 нг/кг*мин).

Оценка сократимости левого желудочка. Через 5 недель после индукции ЛАГ у наркотизированных крыс с помощью PV-катетера (Transonic) проводили синхронную регистрацию давления и объема в ЛЖ с помощью ADV500 (Transonic), АЦП PowerLab 16/35 и ПО LabChart 8.1.3 (ADInstruments). Для определения зависимости сократимости от преднагрузки выполняли окклюзионные тесты, транзиторно ограничивая наполнение сердца путём пережатия нижней полой вены на ~5-10 с, рассчитывая коэффициенты наклона зависимостей dp/dt_{max} и dp/dt_{min} от конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО).

Гипоксическая вазоконстрикторная реакция (ГВР). Интенсивность ГВР оценивали по снижению КДО в ответ на дыхание гипоксической газовой смесью (10% O₂) длительностью 3 минуты исходно и на фоне инфузии АТФ. Определялись также конечно-систолический и ударный объёмы (КСО и УО), ЧСС и сердечный выброс.

Транскриптомный анализ. Для выявления молекулярных мишеней проводили мРНК секвенирование (RNA-seq) тканей легочного ствола и выносящего тракта ПЖ на платформе SURFSeq 5000. Анализ включал

квантификацию транскриптов (Salmon), поиск переключения изоформ, событий альтернативного сплайсинга.

Статистическая обработка. Анализ выполняли в среде **R**, используя линейные и нелинейные модели со смешанными эффектами (пакеты lme4, nlme). Для функциональной аннотации использовали базы Gene Ontology и KEGG Pathways.

Результаты исследования

Сосудистый тонус при фармакологической индукции вазомоторных ответов у крыс с ЛАГ.

Фенилэфрин на фоне ДАБ вызывает транзиторный рост САД, пиковое значение которого (от 100 ± 11 до 180 ± 12 мм рт.ст. при действии 2-32 мкг/кг ФЭ) достигается за 3-5 с и сопровождается возвратом к исходному уровню за 25-280 (n=6, рисунок 1 А, Б).

Максимальная возможная величина изменения САД (A_{max}) у контрольных крыс составляет 61 ± 13 или $75 \pm 13,6$ мм рт.ст., вначале или через 4 нед после начала эксперимента (n=6, $p > 0,05$). Индукция ЛАГ монокроталином (4 нед) также не влияет на A_{max} ($67,7 \pm 1,3$ и $71,2 \pm 12,8$ мм рт.ст. ($p > 0,05$)).

Однако, у крыс с ЛАГ (n=5) через 4 нед после введения МКТ величина времени полувозвращения САД ($T_{\Delta САД_{1/2}}$) к исходному уровню оказывается в 3 раза меньше (рисунок 1 А, Б, В), чем у контрольных крыс (n=6): $0,42 \pm 0,12$ мин (ЛАГ, 4 нед) и $1,75 \pm 0,21$ мин (контроль, 4 нед).

Ангиотензин II приводит к увеличению $T_{\Delta САД_{1/2}}$ у крыс до введения МКТ ($77,3 \pm 6,5\%$, n=6, $p = 0,009$, рисунок 1 Г, Д). Однако, через 4 нед после введения МКТ, т.е. у животных с ЛАГ, АП II не усиливает прессорные эффекты ФЭ. Более того, величина $T_{\Delta САД_{1/2}}$ наблюдаемая на фоне инфузии АП II у крыс с ЛАГ составляет всего $0,34 \pm 0,05$ мин (n=5) или только 82% от таковой, без АП II (рисунок 1 Г, Д).

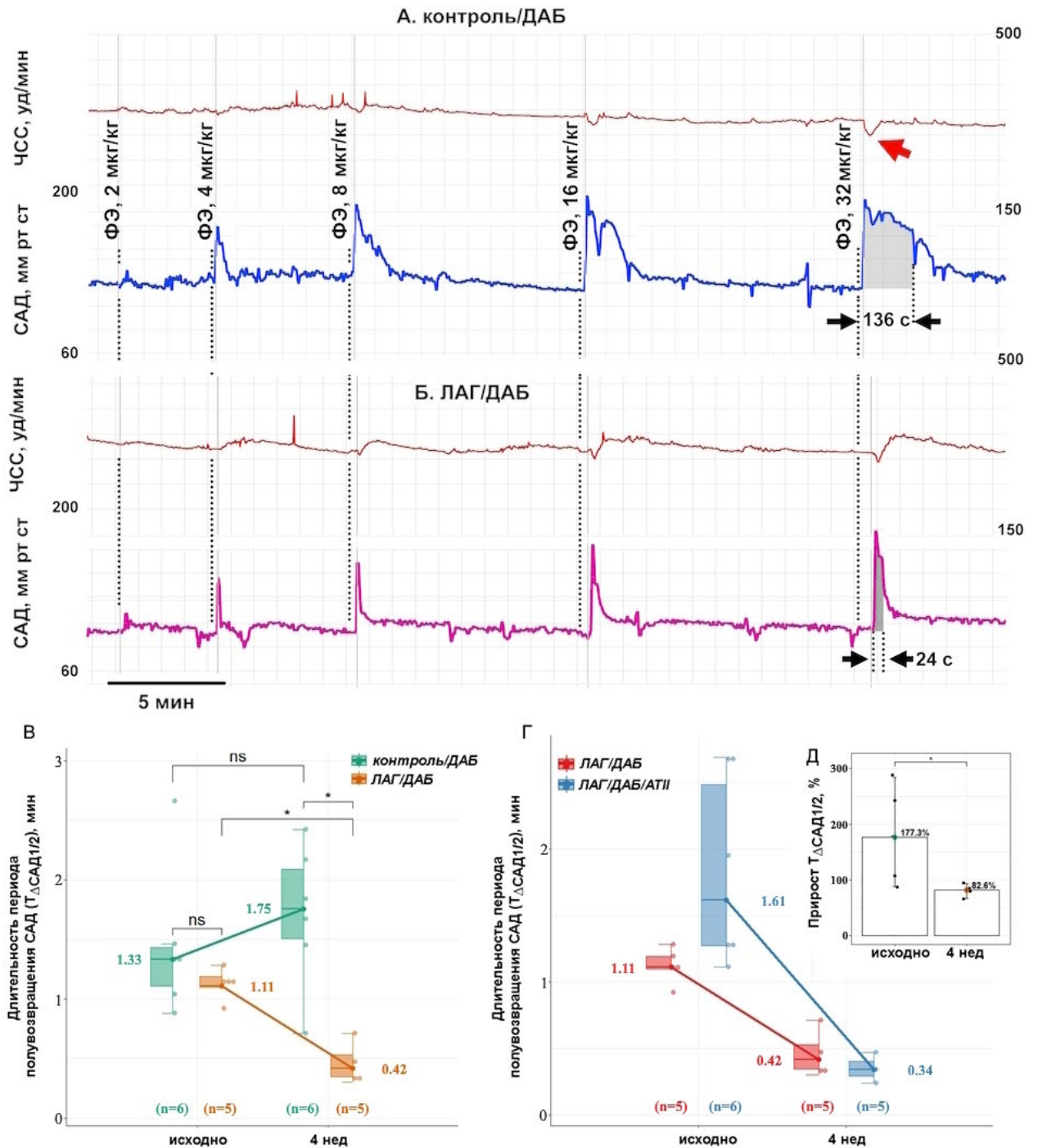


Рисунок 1. Репрезентативные примеры вазоконстрикторных ответов, возникающих в русле большого круга кровообращения после активации α_1 -адренорецепторов ФЭ у контрольных крыс и крыс с ЛАГ. **А.** ЧСС и САД у контрольных крыс с двойной автономной блокадой (ДАБ) через 4 недели после начала эксперимента («контроль/ДАБ») при болюсном последовательном введении возрастающих доз ФЭ (2-32 мкг/кг). **Б.** ЧСС и САД у крыс с ЛАГ (4 нед после введения МКТ) на фоне ДАБ («ЛАГ/ДАБ») при введении возрастающих доз ФЭ. Время полувозвращения САД к исходному уровню отмечено чёрными стрелками. **В.** Наибольшая длительность периода полувозвращения САД ($T_{\Delta САД 1/2}$) к исходному уровню после вазоконстрикторной реакции, вызванной введением ФЭ у контрольных крыс («контроль/ДАБ») и крыс с ЛАГ («ЛАГ/ДАБ», до

введения и через 4 нед после введения МКТ. Г. То же, что на «А», но у крыс с ЛАГ до («ЛАГ/ДАБ») и после инфузии ангиотензина II (АТII, «ЛАГ/ДАБ/АТII»). Д. Прирост ТАСАД1/2, вызываемый АТII в контроле и при ЛАГ. ns – не значимо; * - $p < 0,05$ (тест Фридмана с апостериорными сравнениями).

Таким образом, при ЛАГ снижается способность сосудов большого круга кровообращения поддерживать повышенный тонус, а также теряется способность АТII увеличивать время его удержания. Это может быть обусловлено сочетанием изменений в нервной регуляции сосудистого тонуса (например, более активный сосудистый барорефлекс в группе ЛАГ), а также изменений экспрессии сократительной машинерии в гладкомышечных клетках.

Барорецепторная реакция при ЛАГ.

Наибольшая достижимая ЧСС (ЧСС_{max}, $440,1 \pm 18,49$ уд/мин), наблюдаемая при индукции барорефлекса (БРР) введением нитропруссиды натрия у крыс с ЛАГ значимо меньше ($p=0.001$), чем таковая, наблюдаемая у этих животных перед введением МКТ; наименьшая ЧСС, наблюдаемая при введении фенилэфрина, значимо не меняется через 4 нед после введения МКТ и составляет $258,7 \pm 14,9$ уд/мин (рисунок 2 А, панель «4-я нед»).

Таким образом, ЛАГ приводит к значимому уменьшению рефлекторной тахикардии (ТКБРР, от $138,0 \pm 11,9$ до $90,3 \pm 12,0$ уд/мин), а также амплитуды БРР (АБРР, от $211,1 \pm 7,4$ до $166,6 \pm 14,6$ уд/мин), но не влияет на рефлекторную брадикардию (рисунок 2 Б-Г). У крыс с ЛАГ значимо уменьшается индекс чувствительности барорецепторной реакции (ИЧБРР, $3,58 \pm 0,38$ и $2,02 \pm 0,29$, рисунок 2 Д).

Уменьшение АБРР и ТКБРР при ЛАГ, вероятно, обусловлено падением экспрессии генов, вовлеченных в $\beta 1$ -адренергическую сигнализацию, что выявляется при транскриптомном анализе.

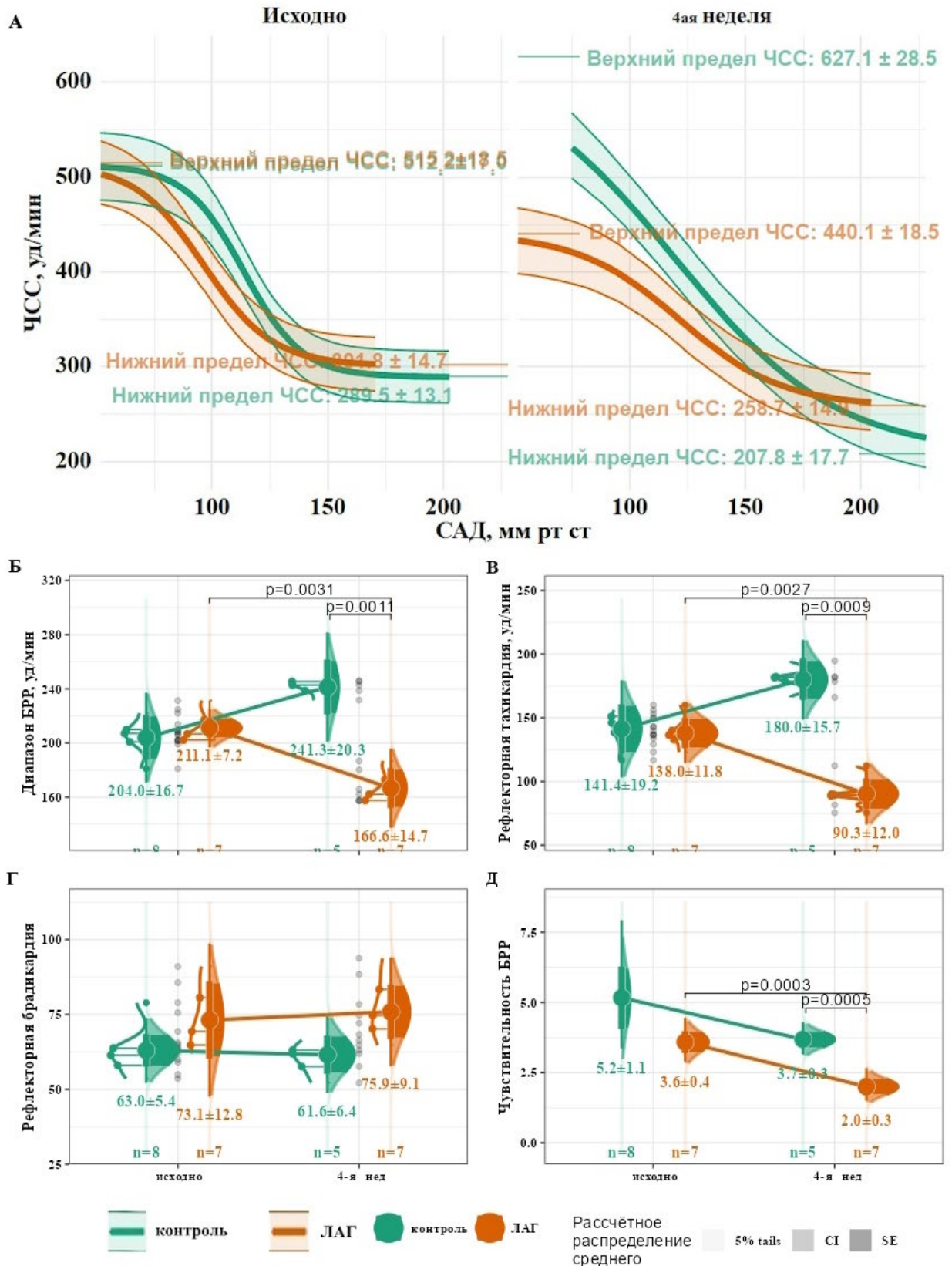


Рисунок 2. А. Кривые барорецепторной реакции (БРР). Зелёным цветом обозначены кривые для контрольной группы, оранжевым - для группы «ЛАГ» (для момента начала – «исходно», через 4 нед после начала эксперимента – «4ая неделя»). Полупрозрачными лентами обозначены доверительные интервалы. Б-Д Влияние ЛАГ на характеристики барорецепторной реакции. Б. Диапазон барорецепторной реакции, В. Рефлекторная тахикардия, Г. Рефлекторная брадикардия. Д. Индекс чувствительности БРР. На панелях

приведены значения p (t -тест); доверительный интервал (CI) и ст.ош.ср. (SE). Кумулятивные плотности распределения для групп показаны слева в виде оранжевых (ЛАГ) и зеленых (контроль) огибающих контуров. Верхний и нижний квартиль, медиана показаны горизонтальными линиями на контуре. Индивидуальные значения показаны серыми точками. На панелях приведены средние значения \pm ст.ош.ср для каждой группы.

В начале эксперимента инфузия АТII не приводит к изменениям АБРР, БКБРР, ТКБРР, а также ИЧБРР (рисунок 3 А-Г, панели «исходно»). При повторной инфузии через 4 нед после начала эксперимента АТII приводит к снижению ЧССтах в обеих группах (с $627,1 \pm 28,5$ уд/мин до $491,0 \pm 22,7$ уд/мин в контроле, с $440,1 \pm 18,5$ уд/мин до $403,9 \pm 21,1$ уд/мин в группе ЛАГ), что в свою очередь ведёт к снижению ТКБРР (с $180,0 \pm 15,7$ уд/мин до $106,9 \pm 8,9$ уд/мин в контроле, с $90,3 \pm 12$ до $62,2 \pm 9,2$ уд/мин в группе ЛАГ; рисунок 3 Б, панель «4-я нед») и АБРР (с $241,3 \pm 20,3$ уд/мин до $166,7 \pm 13,1$ уд/мин в контроле, с $166,6 \pm 14,7$ до $117,8 \pm 16,3$ в группе ЛАГ; рисунок 3 Б, панель «4-я нед»).

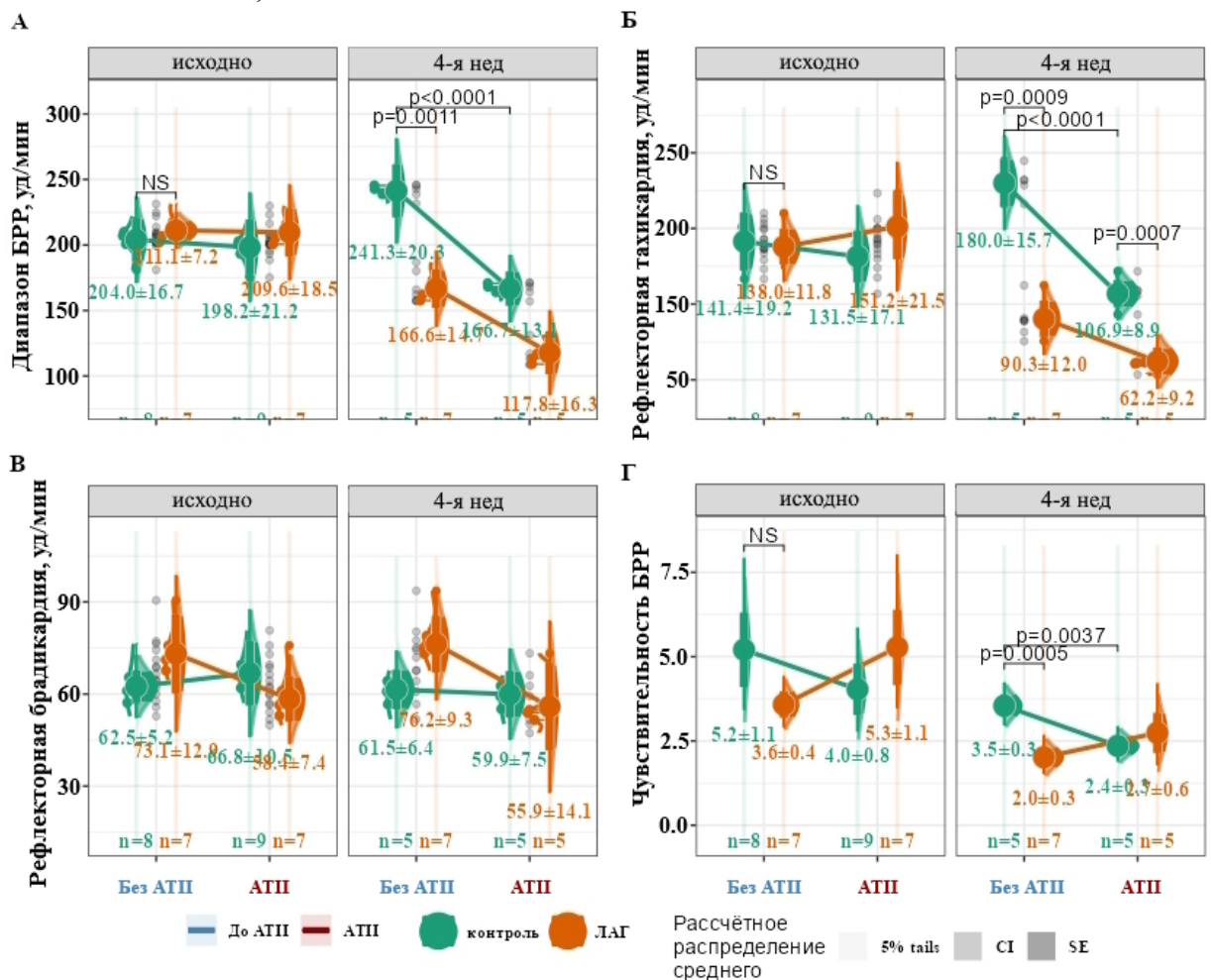


Рисунок 3. Влияние ангиотензина II (АТII) на характеристики барорецепторной реакции у контрольных крыс (зелёный) и крыс с ЛАГ (оранжевый), определяемые до и в ходе инфузии АТII. Характеристики БРР приведены для начала («исходно») и через 4 нед («4-я нед») после начала эксперимента. А. Диапазон БРР, Б. Рефлекторная тахикардия, В. Рефлекторная брадикардия, Г. Чувствительность БРР.

Рефлекторная брадикардия, Г. Индекс чувствительности БРР. Обозначения р значений, дов. интервалов, ошибок среднего, плотностей распределения и описательных статистик такие же, как на рисунке 4.

Таким образом введение ангиотензина II на 4 неделю эксперимента не вызывает значимых изменений в динамике показателей АБРР и ТКБРР между экспериментальными группами.

Сократимость левожелудочкового миокарда при ЛАГ.

Медианные значения объема ЛЖ для группы ЛАГ существенно меньше таковых в контрольной группе на протяжении всего кардиоцикла, но наибольшие различия выявляются в период диастолы: медианный объем ЛЖ в группе ЛАГ составляет 64,5% (n=7) относительно контрольной группы (рисунок 4 А). У крыс с ЛАГ давление в левом желудочке не отличается от давления в контроле на протяжении всего кардиоцикла (рисунок 4. Б).

Сдвиг фазового портрета ЛЖ (рисунок 4 В) у крыс с ЛАГ обусловлен неравным снижением как конечно-диастолического объема (КДО; на 136 мкл или 28%), так и конечно-систолического объема (КСО; на 54 мкл или 33,1%).

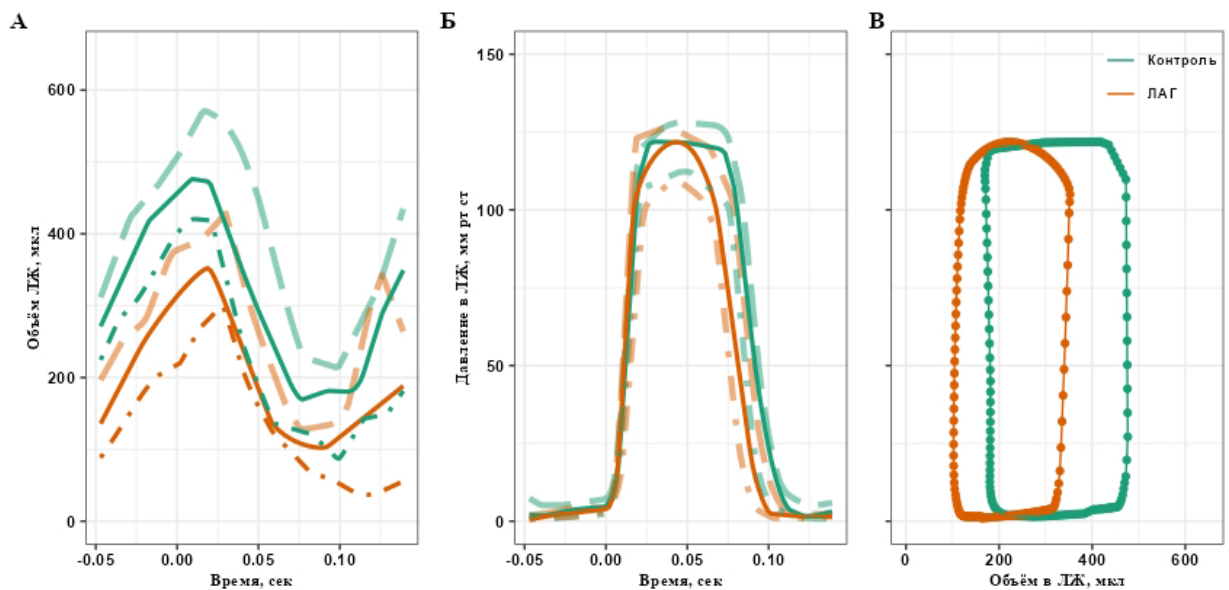


Рисунок 4. Кривые давление-объем для левого желудочка контрольных крыс и крыс с ЛАГ. Медианные (сплошная линия) значения объема (А) и давления (Б) левого желудочка контрольных крыс и крыс с ЛАГ В. Групповые фазовые портреты для левого желудочка в координатах «давление-объем».

У крыс с ЛАГ (n=7) наблюдается снижение показателей, характеризующих насосную функцию ЛЖ: через 5 недель после введения МКТ значимо (p<0,02) уменьшается ударная работа (на 20,1%, рисунок 5 А), сердечный выброс (на 26,8%, рисунок 5 Б) и ударный объем (УО, на 23,5%, рисунок 5 В) по сравнению с показателями у животных в контроле (n=10). ЧСС (рисунок 5 Г) и фракция выброса (рисунок 5 Д) у крыс с ЛАГ не отличаются от значений в контроле. Артериальная упругость у крыс через 5 нед после введения МКТ оказывается значимо больше (на 29,9%, n=7, p<0,02, рисунок 5 Е), чем у контрольных крыс, за счет снижения УО.

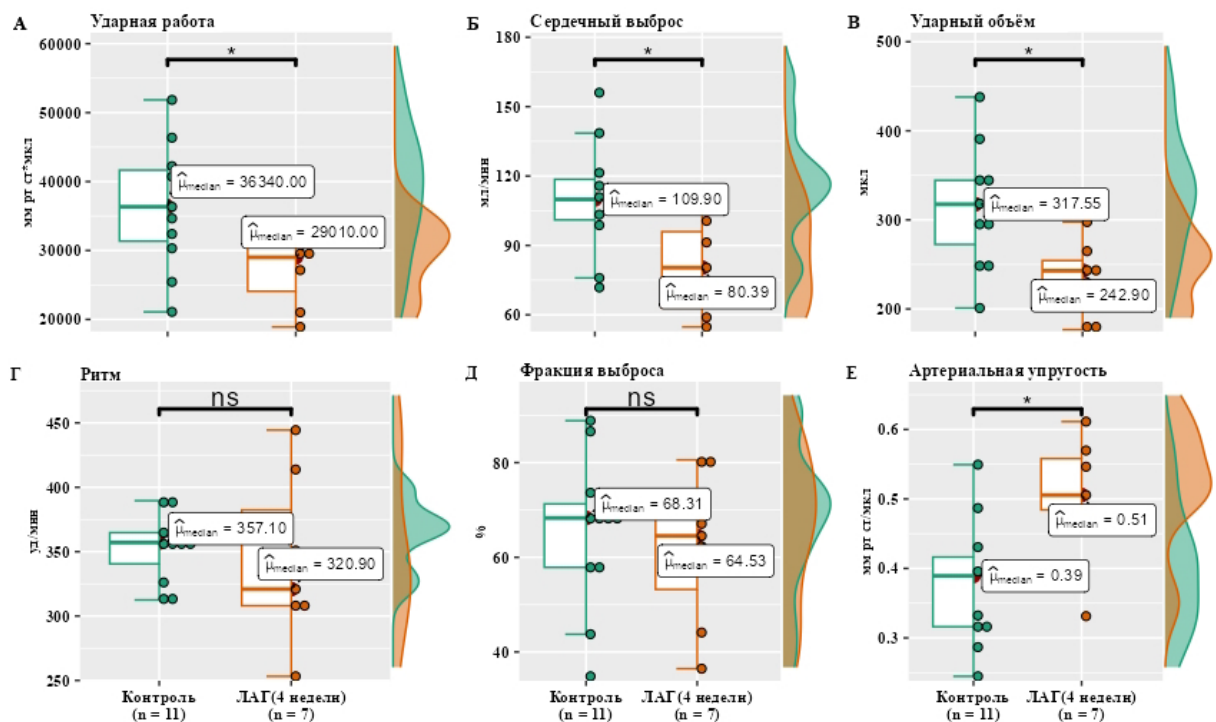


Рисунок 5. А-Е. Индексы сердечной производительности. Ударная работа, сердечный выброс, ударный объем, ЧСС (уд/мин), фракция выброса ЛЖ, артериальная упругость контрольных крыс и крыс с ЛАГ. Кумулятивные плотности распределения для групп показаны справа от каждой панели в виде оранжевых (ЛАГ) и зеленых (контроль) областей со сплошной заливкой. « $W_{\text{Mann-Whitney}}$ » - сумма рангов для групп, * - p<0,05 (U-тест, относительно контроля), « μ_{median} » – медиана для каждой группы, ns – незначимо.

Аппроксимированные линейные зависимости «dP/dt-КДО» по данным окклюзионных тестов для группы ЛАГ сдвинуты влево и имеют значимо больший наклон по сравнению с таковыми для контрольной группы (рисунок 6 А, В). Коэффициент наклона для кривой dP/dtmax-КДО, характеризующий

зависимость сократимости ЛЖ от преднагрузки, составил $40,07 \pm 4,04$ мм рт.ст./с*мкл для группы ЛАГ, в то время как в контроле – $20,68 \pm 3,13$ мм рт.ст./с*мкл. Т.е. ЛАГ вызывает увеличение коэффициента наклона почти в два раза (1.93) (рисунок 6 Б).

Коэффициент наклона для кривой dP/dt_{min} -КДО, характеризующий зависимость скорости активного расслабления от преднагрузки, составил $-35,70 \pm 6,65$ и $-13,9 \pm 5,6$ мм рт.ст./с*мкл для крыс с ЛАГ и контрольных крыс (увеличение более чем в 2,5 раза, ($p < 0,05$), (рисунок 6 Г).

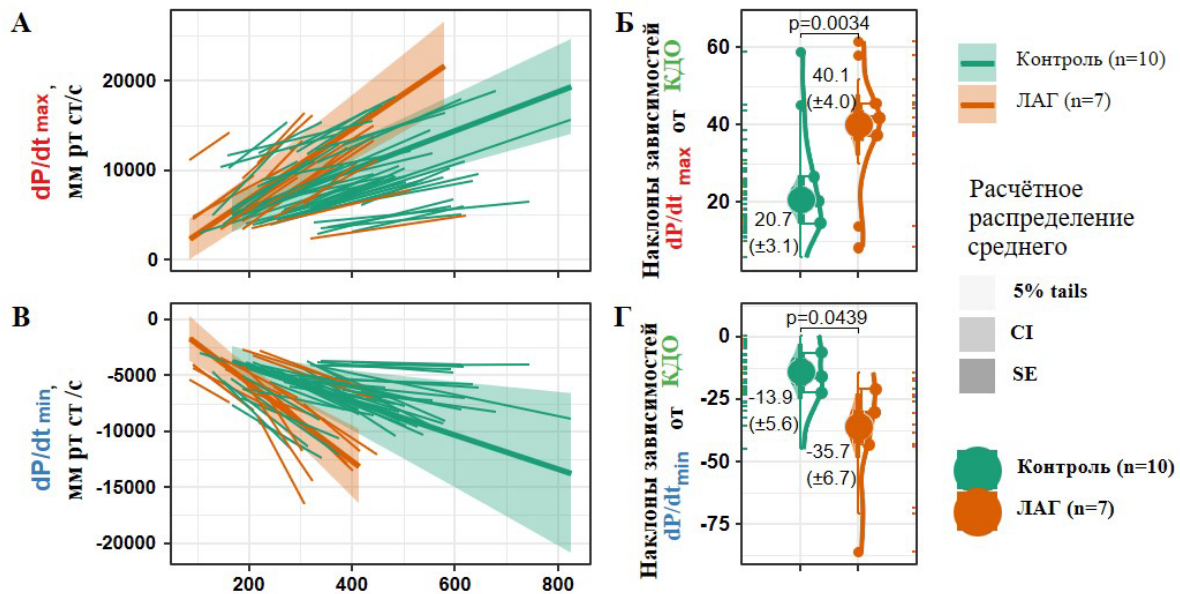


Рисунок 6. Зависимости скорости сокращения и расслабления левого желудочка от конечно-диастолического объема (КДО) у контрольных крыс и крыс с ЛАГ. **А** и **В**. Регрессия для каждого окклюзионного теста показана оранжевым или зеленым отрезком. Аппроксимированные групповые зависимости максимальной скорости сокращения (**А**) или расслабления (**В**) показаны жирными линиями для контрольных животных (*зеленый*) и животных с ЛАГ (*оранжевый*). **Б** и **Г**. Коэффициенты наклона для линейных зависимостей, характеризующих максимальную скорость сокращения (**Б**) и наибольшую скорость расслабления (**Г**) левого желудочка у контрольных крыс (*зеленый*) и крыс с ЛАГ (*оранжевый*). Точные значения p показаны на рисунках (t-тест). CI и SE – доверительный интервал и ошибка среднего. Кумулятивные плотности распределения для групп показаны справа в виде оранжевых (ЛАГ) и зеленых (контроль) огибающих контуров.

Таким образом, ЛАГ приводит к усилению зависимости сократимости и «интенсивности» расслабления левого желудочка от его наполнения. Наблюдаемое усиление активации миокарда растяжением (преднагрузкой)

можно интерпретировать как компенсаторное, направленное на поддержание сердечного выброса при хроническим снижении КДО и УО.

Гипоксическая вазоконстрикторная реакция (ГВР) в малом круге кровообращения при ЛАГ

Исследование ГВР у серии крыс на стадии зрелой ЛАГ и действия на неё АТII выявило существование внутри группы ЛАГ-крыс двух подгрупп: в одной подгруппе («ЛАГ-неответчики») воспроизвёлся феномен отсутствия ГВР во время гипоксической пробы, в то время как другая подгруппа («ЛАГ-ответчики») сохранила ГВР (рисунок 7).

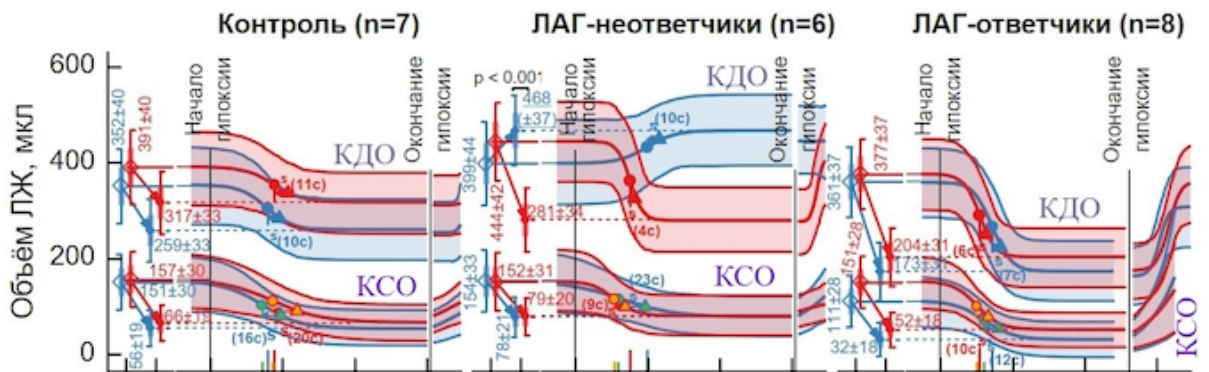
При дыхании гипоксической газовой смесью (т.н. «гипоксическая проба»), за счет вазоконстрикции легочных артерий, у животных контрольной группы наблюдается небольшое снижение КДО (-93 ± 9 мкл или -22% , рисунок 7 А). В ответ на «гипоксическую пробу», за счет ГВР, у животных с ЛАГ («ЛАГ-ответчики») развивается существенное, значимое снижение КДО (-188 ± 15 мкл или -52% , $n=7$). В части экспериментов ($n=7$) у крыс с ЛАГ наблюдали подавление ГВР («ЛАГ-неответчики»). У животных с подавленной ГВР при гипоксической пробе наблюдали противоположный эффект: увеличение КДО ($+65 \pm 7$ мкл или $+16\%$). В группе «ЛАГ-неответчиков» АТII восстанавливает ГВР, что приводит к снижению КДО (-136 мкл или 36%) при гипоксической пробе (рисунок 7 А, *верхние кривые*).

Во всех экспериментах при гипоксической пробе наблюдается снижение КСО (рисунок 7 А, $-49 \pm 6\%$ у «ЛАГ-неответчиков», $-68 \pm 8\%$ у «ЛАГ-ответчиков», $-63 \pm 6\%$ в контрольной группе, рисунок 7 А, *нижние кривые*). Таким образом динамика КДО преимущественно определяет величину ударного объёма и сердечного выброса (СВ) на фоне ГВР (рисунок 7 Б). При гипоксической пробе в контрольной группе снижения сердечного выброса не происходит; в группе «ЛАГ-ответчики» СВ на фоне ГВР снижается ($-42 \pm 5\%$). Уменьшение сердечного выброса при ЛАГ в ходе гипоксической пробы

свидетельствует о том, что ГВР трансформируется из локального механизма оптимизации кровотока в мощный фактор, влияющий на гемодинамику большого круга кровообращения, способный приводить к гемодинамической недостаточности.

Следует отметить, что в группе крыс с подавленной ГВР («ЛАГ-неответчики») наблюдается «нетипичная» реакция - СВ значительно увеличивается ($+18\pm 2\%$). Восстанавливая ГВР в группе «ЛАГ-неответчики» АТII приводит к снижению СВ в ходе гипоксической пробы ($-36\pm 4\%$, рисунок 7 Б).

А



Б

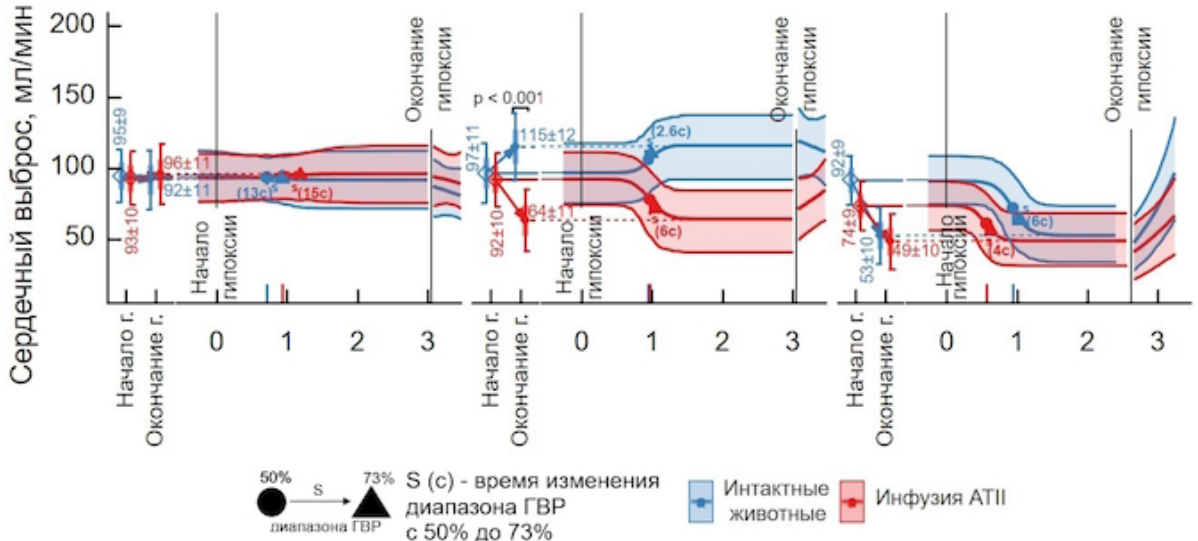


Рисунок. 7. А. Динамика конечно-диастолического (КДО, верхние кривые) и конечно-систолического объемов (КСО, нижние кривые) ЛЖ во время гипоксической пробы в контрольной группе и при ЛАГ (неответчики/ответчики). Синие кривые – гипоксическая проба в контрольных условиях, красные кривые – гипоксическая проба на фоне инфузии АТII. Аппроксимация логистической функцией. Данные показаны как среднее и ДИ. **Б.** То же самое, что на А, но для сердечного выброса.

Феномен подавления локального механизма (т.е. ГВР) при ЛАГ позволяет предположить возможность адаптации к развивающейся патологии, направленной на поддержание сердечного выброса. Активация РААС и повышенный уровень циркулирующего АТII, характерные для ЛАГ, вероятно, ослабляют адаптационные изменения в малом круге.

Транскриптомный профиль ткани выносящего тракта правого желудочка и устья легочного ствола при моделировании ЛАГ.

ЛАГ, индуцированная МКТ, приводит к значимому изменению экспрессии множества генов, связанных с интенсивностью транскрипции и трансляции, контролем клеточного цикла и ответом на химический стресс, локальным иммунным и аутоиммунным ответом, функционированием вегетативных нервных окончаний, тиреоидной сигнализацией, регуляцией уровня цитоплазматического кальция в кардиомиоцитах, внутриклеточным контролем сократимости ГМК, передачей сигналов в каскадах адренорецепторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой «оси». Одним из генов, демонстрирующих существенно повышенную экспрессию при ЛАГ является RSRP1 (рисунок 8 А) – недавно идентифицированный регулятор альтернативного сплайсинга, индуцирующий повышенный пропуск экзонов (Li Y, et al., 2021). Повышенная экспрессия RSRP1 при ЛАГ, вероятно является причиной значимого увеличения доли транскриптов с единичным и множественным пропуском экзона (рисунок 8 Б).

Повышение частоты пропуска экзонов и в целом аберрантный сплайсинг приводят к увеличению доли изоформ с нарушениями в функциональных доменах. В частности, повышение экспрессии продуктов с утраченными функционально-значимыми доменами выявлено при ЛАГ для таких генов, как SUSD6, MDM2 и TIGAR. Эти гены, являясь мишенями основного регулятора апоптоза TP53, участвуют в селекции устойчивых к апоптозу клеток, и, вероятно, обуславливают ремоделирование стенки артерий при ЛАГ,

способствуя накоплению клеток с высокой пролиферативной активностью, преимущественным гликолитическим типом метаболизма.

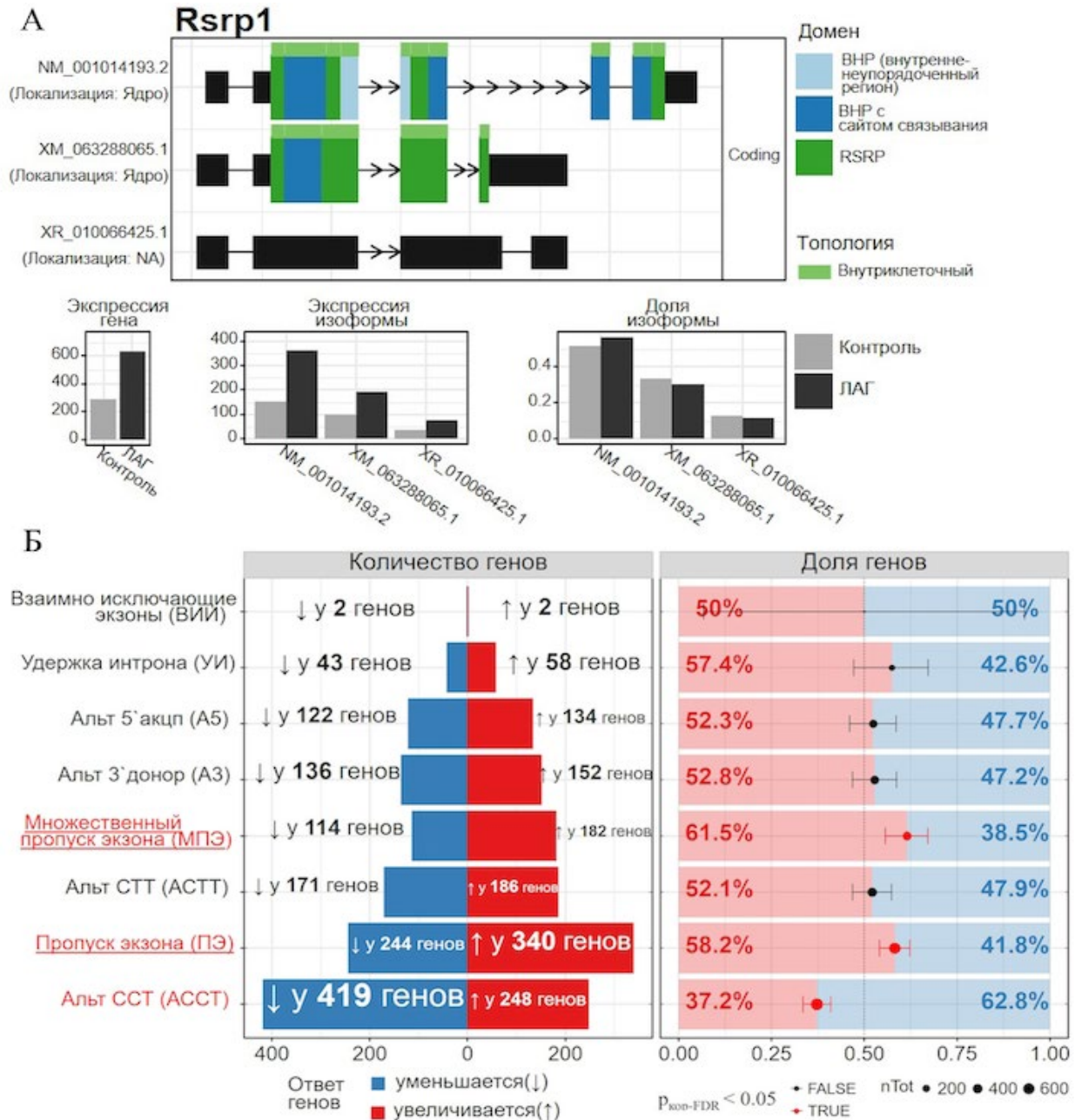


Рисунок 8. А. Схема доменной организации изоформ, экспрессия, а также соотношение изоформ регулятора альтернативного сплайсинга RSRP1, индуцирующего пропуск экзонов у здоровых крыс и крыс с ЛАГ. Б. Встречаемость событий альтернативного сплайсинга в группе генов, демонстрирующих изменение соотношения изоформ при ЛАГ. События, встречаемость которых статистически значимо изменена (биномиальный тест с скорректированным значением p (FDR) $< 0,05$), выделены красным шрифтом.

Усиление альтернативного сплайсинга, обусловленное RSRP1, вероятно служит молекулярным механизмом, обуславливающим подавление ГВР при ЛАГ, поскольку уменьшение продукции активных форм кислорода,

при переключении типа метаболизма с «митохондриального» на гликолитический» делает эту реакцию невозможной.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ЛАГ индуцирует выраженные функциональные перестройки не только в правом, но и в левом желудочке сердца. Несмотря на снижение наполнения при ЛАГ, миокард ЛЖ демонстрирует компенсаторное усиление сократимости и скорости расслабления. Эти изменения носят адаптивный характер и направлены на поддержание сердечного выброса в условиях хронического дефицита ударного объема.

Хроническая ЛАГ приводит к существенным изменениям системной гемодинамики. В большом круге кровообращения выявлено значимое снижение способности артерий поддерживать сосудистый тонус. Впервые обнаружен феномен инверсии действия ангиотензина II (АТII): при ЛАГ он теряет способность потенцировать вазоконстрикторные ответы, что, вероятно, обусловлено изменениями в сигнальных каскадах ГМК. При ЛАГ наблюдается изменение барорецепторного рефлекса (БРР), выражающаяся в уменьшении диапазона регуляции ЧСС. Такое изменение БРР, вероятно, является результатом адаптации к длительному увеличению тонуса симпатических нервов и активации РААС.

Вазоконстрикция в легочных артериях, индуцированная гипоксией, при хронической ЛАГ приводит к существенному снижению сердечного выброса. Однако, при продолжительной ЛАГ гипоксическая вазоконстрикторная реакция (ГВР) может полностью подавляться. Подавление ГВР при ЛАГ может рассматриваться как феномен, направленный на предотвращение чрезмерного уменьшения сердечного выброса. Введение АТII вызывает парадоксальное восстановление ГВР, что свидетельствует о сохранности сократительного резерва сосудов даже на поздних стадиях патологии.

Впервые установлено, что при ЛАГ, индуцированной монокроталином, наблюдается изменение экспрессии целого спектра генов, например, ЛАГ приводит к изменению экспрессии дейодиназ и корегуляторов тиреоидной

оси в стенке артерий. Ключевым драйвером ремоделирования стенки сосудов при ЛАГ, индуцированной монокроталином, является активация абберрантного сплайсинга. Этот процесс приводит к накоплению нефункциональных вариантов белков и способствует селекции клеток, устойчивых к апоптозу, инфильтрации сосудистой стенки иммунными клетками. Установленные молекулярные механизмы формирования ЛАГ открывают возможности для разработки т.н. «таргетной» терапии, направленной на предотвращение необратимого ремоделирования сосудистого русла.

Выводы:

1. Хроническая ЛАГ приводит к значимому снижению сердечного выброса при постоянной ЧСС; снижению ударного объема при неизменной фракции выброса левого желудочка. ЛАГ приводит к компенсаторному усилению зависимости сократимости левого желудочка (ЛЖ), а также «интенсивности» расслабления ЛЖ от конечно-диастолического объема.
2. Хроническая ЛАГ приводит уменьшению диапазона и чувствительности барорецепторной реакции. Ангиотензином II (АТII) при ЛАГ оказывает слабое влияние на барорецепторную реакцию.
3. При хронической ЛАГ снижается способность артерий большого круга поддерживать тонус в ответ на активацию адренорецепторов α 1-типа. ЛАГ подавляет индуцированное АТII усиление сократительных способностей гладкомышечных клеток (ГМК) артерий большого круга кровообращения.
4. Вазоконстрикция в легочных артериях, индуцированная гипоксией (ГВР), при хронической ЛАГ приводит к значительному снижению сердечного выброса за счет уменьшения наполнения ЛЖ. В животной модели ЛАГ, индуцированной монокроталином, может наблюдаться подавление ГВР, восстановление которой вызывает АТII.
5. При ЛАГ, индуцированной монокроталином, происходит существенное изменение транскриптомного профиля миокарда, а также стенки легочных артерий; наблюдается изменение экспрессии генов, связанных с

интенсивностью транскрипции и трансляции, контролем клеточного цикла, ответом на химический стресс, локальным иммунным и аутоиммунным ответом, функционированием вегетативных нервных окончаний, тиреоидной сигнализацией, регуляцией уровня цитоплазматического кальция в кардиомиоцитах, внутриклеточным контролем сократимости ГМК, передачей сигналов в каскадах адренорецепторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой «оси».

6. При ЛАГ, индуцированной монокроталином, обнаруживаются существенное усиление альтернативного сплайсинга и изоформенного переключения, сопровождаемое накоплением транскриптов, продукты которых способствуют инфильтрации стеки сосудов иммунными клетками, стимуляции аутоиммунных реакций и селекции устойчивых к апоптозу клеток с опухолеподобными свойствами.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных (биологические науки):

1. Абрамов, А. А., Лакомкин, В. Л., Просвирнин, А. В., Кузьмин, В. С. Лёгочная артериальная гипертензия приводит к компенсаторному изменению индексов сократимости левого желудочка сердца крысы, вызванного снижением его наполнения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т.178. – №11. – С.543–549. EDN: BQLLCP. Импакт-фактор 0,388 (РИНЦ). (0.81/0,67)*
2. Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И., Кузьмин В.С. Быстрая адаптивная регуляция системного кровообращения подавлена при легочной артериальной гипертензии в результате дисфункции барорефлекторного контроля сердечного ритма. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2024. – Т.110. – №10. – С.1777-1798. EDN: VPZISZ. Импакт-фактор 0,388 (РИНЦ). (2.54/1,83)*

3. Абрамов, А.А., Лакомкин, В.Л., Лукошкова, Е.В., Просвирнин, А.В., Капелько, В.И., Кузьмин, В.С. Легочная артериальная гипертензия ослабляет вазоконстрикторные реакции, вызванные активацией альфа-1-адренорецепторов в большом круге кровообращения // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2023. – Т.109, №10. – С.1498 - 1514. EDN: XDTYSI. Импакт-фактор 0,388 (РИНЦ). (1.96/1,27)*
4. Абрамов А.А., Бобылев А.Г., Вихлянецв И.М., Лакомкин В.Л. Транскриптомные особенности нарушения тиреоидной сигнализации при экспериментальной лёгочной артериальной гипертензии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2026. – Т.181. – №2. – С.141-150. EDN: VVYSFS. Импакт-фактор 0,388 (РИНЦ). (1.16/1.16)*
5. Ванин А. Ф., Абрамов А. А., Вагапов А. Б., Тимошин А.А., Пекшев А.В., Лакомкин В.Л., Рууге Э.К. Почему вдыхание газообразного оксида азота не влияет на системное артериальное давление у человека и животных? // Биофизика. – 2023. - Т. 68. – № 6. – С.1259-1264. EDN: RLNHSE. Импакт-фактор 0,992 (РИНЦ). (0.58/0,12)*
6. 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. – Т.23. – №5. – С.412-420. EDN: ХМУFXF. Импакт- фактор 0,55 (РИНЦ). (0.92/0,52)*
7. Poluektov, Y. M., Petrushanko, I. Y., Undrovinas, N. A., Lakunina, V. A., Kharshaev, A. Y., Kapelko, V. I., Abramov, A. A., Lakomkin, V. L., Novikov, M. S., Shirinsky, V. P., Mitkevich, V. A., Makarov, A. A. Glutathione-related substances maintain cardiomyocyte contractile function in hypoxic conditions. // Scientific Reports. – 2019. – Vol.9, No.1. – P.1 - 12. EDN: WfJUNN. Импакт-фактор 3,9 (JIF). (1.39/0.1)*

* – Объём в усл.печ.л./вклад автора в усл. печ. л.