

ОТЗЫВ

официального оппонента Проценко Юрия Леонидовича о диссертационной работе Абрамова Александра Александровича на тему «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной легочной гипертензии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук 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 ретикуло-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. Соискателем ученой степени экспериментально разработаны фундаментальные теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в физиологии сердечно-сосудистой системы человека и животных.

Диссертационная работа «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной легочной гипертензии» полностью соответствует 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