

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук **Абрамова Александра Александровича** на тему: **«Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной лёгочной гипертензии»** по специальности **1.5.5 – «Физиология человека и животных»**

Диссертационное исследование Абрамова Александра Александровича посвящено легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Хорошо известно, что ЛАГ сопровождается глубокими изменениями в сосудистом русле малого круга кровообращения, что приводит к росту правожелудочкового систолического давления, увеличению легочного сосудистого сопротивления, к нарушению циркуляции и оксигенации крови в малом круге, а также к гипертрофии правого желудочка. Однако сохраняется вопрос о том, какие изменения при ЛАГ происходят в большом круге кровообращения и какие адаптационные механизмы включаются для поддержания артериального давления в большом круге кровообращения на фоне существенного ремоделирования малого круга при ЛАГ. Диссертационное исследование Абрамова А.А. представляет собой комплексную работу, раскрывающую механизмы нарушения функции левого желудочка и сосудов большого круга кровообращения сразу на несколько уровнях организации.

Так, в своей диссертационной работе Александр Александрович показывает, что индуцированная монокроталином ЛАГ вызывает снижение способности сосудов большого круга кровообращения к поддержанию повышенного тонуса (что автор связывает с ремоделированием сосудов малого круга кровообращения), а также инвертирует потенцирующее действие ангиотензина II на вазоконстрикцию. В эксперименте с вызванной гипоксией вазоконстрикцией (ГВР) он показал не только зависимость между вазоконстрикцией в легочных артериях при ЛАГ и снижением конечно-диастолического и ударного объёмов левого желудочка, сердечного выброса, но и феномен адаптационного подавления ГВР. Также было показано, что ЛАГ уменьшает способность к барорефлекторному увеличению ЧСС, что, как предполагает автор, является компенсаторным механизмом для условий хронической симпатoadактивации и обусловлено падением экспрессии генов, вовлеченных в β 1-адренергическую сигнализацию. На молекулярном уровне Абрамов А.А. выявил нарушения экспрессии генов рецепторов и ферментов тиреоидной оси в выносящем тракте правого желудочка и устья легочного ствола, что позволило сформулировать гипотезу о «тиреоидной дискоординации» при ЛАГ. Кроме того, проведённый Абрамовым А.А. транскриптомный анализ выявил увеличение доли транскриптов с единичным и множественным пропуском экзона при ЛАГ. Выдвинуто предположение, что повышение частоты пропуска экзонов и в целом абберантный сплайсинг в целом является ключевым драйвером ремоделирования стенки сосудов, т.к. способствует селекции клеток с опухолеподобными свойствами.

Наконец, в диссертационной работе Александра Александровича впервые описаны адаптивные изменения левого желудочка при ЛАГ – автор убедительно показывает, что вызванное ЛАГ снижение наполнения левого желудочка и ухудшение показателей насосной функции сопровождается синергичным возрастанием скоростей его сокращения и расслабления, а также усилением зависимости этих скоростей от конечно-диастолического объёма. Выдвинуто предположение о компенсаторной природе данных изменений, направленных на поддержание насосной функции левого желудочка в условиях сниженных конечно-диастолического и ударного объёмов при ЛАГ.

В целом, результаты, представленные в диссертационном исследовании и описанные в автореферате Абрамова А.А. представляют немалую фундаментальную значимость. Раскрыты механизмы структурного и функционального ремоделирования сосудов большого и малого кругов кровообращения при ЛАГ, а также компенсаторные изменения параметров сокращения левого желудочка для поддержания гемодинамики и нормальной насосной функции в условиях ЛАГ. В то же время обнаружение молекулярных механизмов ЛАГ, действительно открывает возможность для разработки т.н. «таргетной» терапии, направленной на предотвращение необратимого ремоделирования сосудистого русла. Последнее уже может быть рассмотрено в качестве прикладной значимости работы.

Следует обозначить небольшое замечание к формулировкам автореферата, а именно к фразе *«Впервые описаны адаптивные изменения левого желудочка, проявляющиеся в синергичном усилении его сократимости и скорости расслабления на фоне хронического снижения наполнения»*. Эта формулировка кажется не совсем корректной, т.к. нельзя говорить об «усилении сократимости»

при снижении фракции выброса и ударной работы левого желудочка. При дальнейшем прочтении становится понятно, что автор имел в виду скорость сокращения левого желудочка, однако стоит быть осторожным при формулировании «общих» предложений в разделе «Научная значимость». Также вызывает сомнение формулировка «Наблюдаемое усиление активации миокарда растяжением (преднагрузкой) можно интерпретировать как компенсаторное, направленное на поддержание сердечного выброса при хроническом снижении КДО и УО», т.к. представленные результаты всё-таки показывают достоверное снижение сердечного выброса при ЛАГ.

В целом, критических замечаний к работе Александра Александровича нет. Все описанные в автореферате диссертации исследования выполнены на высоком экспериментальном уровне с привлечением современного оборудования и сложных (в т.ч. хирургических) методик. Достоверность результатов не вызывает сомнений – все экспериментальные результаты описаны на большом объёме выборки и подтверждены современными методами статистического анализа данных. Впечатляет также и количество литературных источников, которые были проанализированы в диссертационном исследовании, и на которые ссылается автор. Сам автореферат написан хорошим научным языком, все представленные графики наглядно иллюстрируют полученные результаты. По представленному в автореферате диссертации материалу хотелось бы задать вопрос: с чем автор связывает формирование двух подгрупп крыс с монокроталин-индуцированной ЛАГ внутри эксперимента с гипоксической вазоконстрикторной реакцией («ЛАГ-ответчики» и «ЛАГ-неответчики»)? Почему у ряда крыс с ЛАГ не развилось адаптационного подавления ГВР?

Судя по автореферату, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а соискатель Абрамов Александр Александрович вполне заслуживает присуждения искомой степени.

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории миологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН

Бутова Ксения Андреевна

12.05.2026 г.

Подпись Бутовой К.А.
УДОСТОВЕРЯЮ
ученный секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН

Левинских М.А.

Контактные данные:

Телефон:

E-mail: Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН), 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а
тел.

E-mail: