

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ОСЛАБЛЯЕТ
ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ
АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В БОЛЬШОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

© 2023 г. А. А. Абрамов^{1, *}, В. Л. Лакомкин¹, **Е. В. Лукошкова¹**, А. В. Просвирнин¹,
В. И. Капелько¹, В. С. Кузьмин^{1, 2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
*E-mail: ferk_88@list.ru

Поступила в редакцию 07.09.2023 г.

После доработки 22.09.2023 г.

Принята к публикации 25.09.2023 г.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сопровождается подъемом давления в малом круге кровообращения, изменением его чувствительности к регуляторным факторам; для ЛАГ характерна активация симпатического отдела нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Изменение чувствительности сосудов системного круга кровообращения (СКК) к проконстрикторным воздействиям при ЛАГ не исследовано. В работе изучали вазоконстрикторные реакции в СКК при хронической монокроталиновой модели ЛАГ у крыс. Регистрировали среднее артериальное давление (САД) на фоне двойной автономной блокады при введении агониста $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1$ -АР) фенилэфрина (ФЭ) у бодрствующих крыс исходно и через 4 нед. после введения монокроталина (МКТ). Регистрацию САД при действии ФЭ проводили также на фоне ангиотензина-II (АП II). Оценивали максимальную величину (A_{\max}) изменения САД и наибольшее время полувозвращения САД ($T_{\Delta\text{САД}1/2}$) к исходному уровню у крыс после введения ФЭ. У крыс ЛАГ через 4 нед. ($n = 6$) после введения МКТ не наблюдалось значимого изменения A_{\max} , однако $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ оказывалось значимо меньше, чем у контрольных животных. АП II приводит к увеличению A_{\max} и $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ у контрольных крыс. Однако у крыс с ЛАГ потенциация ангиотензином A_{\max} и $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ не обнаруживается. Таким образом, у животных с ЛАГ снижается способность артерий большого круга поддерживать тонус в ответ на активацию $\alpha 1$ -АР. ЛАГ подавляет способность АП II стимулировать симпатические ответы в СКК. Впервые *in vivo* на системном уровне продемонстрировано, что ремоделирование и изменение функционального состояния малого круга кровообращения приводит к перестройке регуляции сосудистого тонуса в большом круге кровообращения.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, вазоконстрикторные ответы, $\alpha 1$ -адренорецепторы, ангиотензин II, регуляция тонуса артерий

DOI: 10.31857/S0869813923100023, EDN: XDTYSI

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является заболеванием, которое сопровождается обструктивными изменениями в сосудистом русле малого круга кро-

воображения, приводящими к росту правожелудочкового систолического давления, гипертрофии правого желудочка, увеличению легочного сосудистого сопротивления, нарушению циркуляции и оксигенации крови в малом круге кровообращения [1]. Большая часть как клинических, так и фундаментальных работ направлены на изучение механизмов формирования функциональных и структурных изменений в малом круге кровообращения, включая сосудистое русло легочных артерий, легочных вен, правый желудочек сердца. Однако к настоящему моменту накапливаются данные, свидетельствующие в пользу того, что многочисленные патологические изменения в большом круге кровообращения сопутствуют ЛАГ. За пределами легочного круга кровообращения ЛАГ манифестирует в форме нарушенной поток-зависимой дилатации в ряде системных артерий [2], недостаточности церебральной циркуляции [3], сниженного почечного кровотока [4], миопатий, ассоциированных с уменьшением плотности микроциркуляторного русла [5]. Эти изменения, вероятно, обусловлены нарушениями нейрогуморального контроля и изменениями чувствительности элементов большого круга кровообращения к циркулирующим регуляторным факторам.

Хорошо известно, что при ЛАГ тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) повышен [6]. Патологическую активацию симпатического отдела ВНС рассматривают как часть так называемого “нейрогуморального дисбаланса”, наблюдаемого при ЛАГ, который сопровождается изменениями “системной гемодинамики” [7].

Автономный нервный контроль и регуляция гемодинамики со стороны ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) тесно переплетены: повышенная продукция ангиотензина II (АТII) и активность РААС при ЛАГ вследствие роста легочного сосудистого сопротивления и падения ударного объема, способствует АТII-опосредованному усилению высвобождения норадреналина (НА) [8–10]. Предполагается, что симпатический отдел ВНС, как и РААС, вовлечены в патогенез ЛАГ и в проявления ЛАГ в большом круге [11]. Однако эти эффекты изучены в аспекте дисфункции и адренергической дисрегуляции правого и левого желудочков сердца за счет сдвига профиля экспрессии и вовлечения сигнальных путей $\beta_1/\beta_2/\beta_3$ -адренорецепторов миокарда [12].

В большинстве артерий большого круга кровообращения симпатическая стимуляция приводит к вазоконстрикции за счет активации адренорецепторов α_1 -типа (α_1 -АР) гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосудов [13]. Известно, что АТII потенцирует и амплифицирует вазоконстрикцию, вызванную норадреналином и опосредованную стимуляцией α_1 -АР [14–17]. Тем не менее остается неизвестным,

Список сокращений: МКТ – монокроталин; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; САД – системное артериальное давление; ФЭ – фенилэфрин; АТ-II – ангиотензин-II; A_{\max} – максимально возможная величина изменения САД; $T_{\Delta MAP1/2}$ – наибольшая длительность периода полувозвращения САД к исходному уровню; НП – нитропруссид Na; ВНС – вегетативная нервная система; ДБ – двойная блокада вегетативной нервной системы атропином и атенололом; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек сердца; ПЖ – правый желудочек сердца; УО – ударный объем левого желудочка сердца; СКК – системный круг кровообращения; GC-A – рецептор к ANP с гуанилатциклазной активностью; NPCR – “клиренс” рецептор к ANP; PKG I – протеинкиназа G I; RGS 2-P – фосфорилированный регулятор G-белок-сопряженных рецепторов – ингибитор рецепторов ангиотензина (AT1-P); PDE3A – фосфодиэстераза 3A; α_1 -AR – α_1 -адренорецептор; SERCA – саркоплазматический Ca^{2+} транспортер-ATФаза; RhoA – малая GТФаза семейства RAS; ROS – активные формы кислорода; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; CNP – натрийуретический пептид С-типа; ГМК – гладкомышечная клетка; NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НАДН – никотинамиддинуклеотид фосфат; АТ/ЕТ – отношение длительности периода ускорения потока (АТ) к длительности фазы изгнания (ЕТ) крови; ФВ – фракция выброса ЛЖ; ТсПЖ – толщина стенки правого желудочка; TAPSE (индекс сократимости ПЖ) – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; УСД – устройство прямого хронического сосудистого доступа, имплантируемое подкожно крысе; VABR3T/25 – ответная часть к УСД; 375/D/22 – шарнир; CM375BS – противовес; BSA – бычий сывороточный альбумин.

изменяется ли при ЛАГ системная гемодинамика в результате перестройки чувствительности сосудистого русла большого круга кровообращения к регуляторным факторам.

Помимо РААС и ВНС, целый спектр системных регуляторных механизмов при ЛАГ может вносить вклад в “нейрогуморальный дисбаланс”. Например, при ЛАГ наблюдается рост уровня альдостерона и вазопрессина в плазме крови [18], что приводит к избыточной реабсорбции Na^+ и гиперволюмии [19]. Известно, что ЛАГ сопровождается значительным повышением секреции натрийуретических пептидов (NP), изменением профиля и уровня экспрессии его рецепторов в ГМК [20], т.е. перестройкой регуляторной “оси” NP. Повышение уровня NP, вероятно, направлено на компенсацию эффектов РААС и вазопрессина.

Дисфункция эндотелия и снижение продукции вазодилаторных факторов, в первую очередь оксида азота (NO), в системных и коронарных артериях типично для ЛАГ [5, 21]. ЛАГ-ассоциированное снижение продукции NO, вероятно, связано как с изменением транскрипционной активности [22], так и с АТФ-индуцированной продукцией активных форм кислорода НАДФН-оксидазами [23, 24]. Таким образом, ЛАГ может приводить к многообразной и малопредсказуемой перестройке тесно взаимодействующих факторов, вовлеченных в регуляцию кровообращения. Механизмы и результирующие изменения реактивности сосудистого русла большого круга, обусловленные ЛАГ, практически не исследованы.

В данной работе исследуется, в какой степени вазоконстрикторные и дилаторные реакции сосудов большого круга, вызванные симпатической стимуляцией, АТФ или донорами NO, оказываются изменены при ЛАГ. Функциональные реакции сосудистого русла большого круга кровообращения исследованы *in vivo* с использованием хронической монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии на примере крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

Работа выполнена с использованием крыс (самцы стока Wistar, 2–4 мес., 290 ± 30 г, 25 животных). В ходе экспериментов были соблюдены все актуальные требования этических норм работы с лабораторными животными. Перед экспериментами животных содержали в виварии в течение 2 нед. в стандартных условиях при световом режиме 12:12 с доступом к воде и пище *ad libitum*. В течение 5 нед. после вживления катетеров и индукции ЛАГ животных содержали в тех же условиях, но в индивидуальных клетках.

Катетеризация

Для хронической регистрации артериального давления и инфузии вазоактивных соединений крыс контрольной и экспериментальной групп наркотизировали (золетил-100, в.б., 0.1 мл на 100 г массы тела животного). Крысам вживляли 3 сосудистых комбинированных полиуретановых катетера (Instechlabs, США): артериальный катетер (внутрисосудистая часть 4.5–5.5 см, ВТПУ-027 (0.4 × 0.7 мм, 2 Fr), внесосудистая часть – ВТПУ-040 (0.6 × 1 мм, 3 Fr)) вживляли в левую бедренную артерию, 2 венозных катетера (внутрисосудистая часть 5–5.5 см, ВТПУ-027, 0.4 × 0.7 мм, 2 Fr) с дополнительной удлиненной силиконовой оболочкой – ВТСИЛ-037 (для минимизации повреждения эндокарда) через левую яремную вену вводили в правое предсердие. Катетеризацию осуществляли стандартным способом. Катетеры подключали к трехканальному устройству прямого хронического сосудистого доступа (УСД, VABR3B/22, Instechlabs, США), которое имплантировали на холку

в сформированный под кожей карман. Осуществляли постоперационную антисептическую обработку (стрептоцид, повидон-йод); в течение трех (пяти дней в случае гематурии) дней в период восстановления крысам вводили гентамицин (0.1 мл/100 г, в.б.).

Регистрация среднего артериального давления

Среднее артериальное давление (САД) регистрировали в модифицированной установке для работы с бодрствующими животными прямым методом. САД рассчитывали как частное площади под кривой давления за один кардиоцикл и его длительности [25]. Регистрацию САД осуществляли в одно и то же время суток в условиях приглушенного освещения и максимально возможного исключения стрессорирующих факторов в “домашних” клетках, адаптированных для длительной регистрации давления и синхронной внутривенной инфузии подвижным животным (Instechlabs, США), ответная часть – VABR3T/25, шарнир – 375/D/22, противовес – CM375BS. Для регистрации САД артериальный катетер и УСД подключали к датчику (Gould Statham 23PB, США) и мостовому усилителю (Biograph-4, Россия), сигнал от которого поступал на АЦП (National Instruments, США) и регистрировался на ПК при помощи ПО (National Instruments, LabView RunTime Engine) с частотой 10 КГц. Сигналы обрабатывали с помощью ПО (Data Acquisition, среда LabView, разработчик – Е.В. Лукошкова). Для предотвращения тромбообразования в артериальном катетере осуществляли его промывку 10%-ным раствором гепарина (5000 Ед) в физиологическом растворе (1–1.5 мкл/мин).

Индукция ЛАГ

Для индукции ЛАГ использовали стандартный подход [26], основанный на однократном введении монокроталина (МКТ, Sigma Aldrich, подкожно, 60 мг/кг, 0.3 мл). МКТ навешивали для каждого животного отдельно и растворяли в физиологическом растворе с титрованием 0.1 нормальной HCl до полного растворения осадка. Затем pH раствора МКТ доводили до 7 титрованием 0.2 нормальной NaOH. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор (0.3 мл). В эксперимент животных брали по окончании периода восстановления через 6 сут после вживления катетеров. ЛАГ индуцировали только у тех животных, которые через 6 сут после вживления катетеров демонстрировали нормальный уровень среднего артериального давления (100 ± 10 мм рт. ст.), ЧСС покоя 360 ± 30 уд./мин, ректальную температуру $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, а также суточный объем потребляемой жидкости (30 ± 10 мл).

Верификация ЛАГ методом эхокардиографии

Формирование экспериментальной ЛАГ верифицировали стандартным способом [27, 28] на основе ультразвуковых (УЗИ) признаков гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и изменения функциональных показателей правого и левого желудочков (ЛЖ) сердца. УЗИ сердца проводили до инъекции МКТ, а затем на 14-й и 28-й день после введения МКТ (УЗИ аппарат Visual Sonics VEVO 1100 с линейным датчиком MS250, диапазон частот 12–24 МГц). Использовался лево- и правосторонний парастернальный доступ для построения позиций по длинной (1) и короткой (2) оси левого желудочка, по короткой оси на уровне основания сердца (3), по длинной оси легочного ствола (4). Определяли толщину свободной стенки ПЖ и диаметр легочной артерии.

При УЗИ-доплерографии измеряли систолический временной интервал АТ/ЕТ для правого желудочка как отношение длительности периода ускорения потока (АТ) к длительности фазы изгнания (ЕТ) крови. Индекс сократимости ПЖ

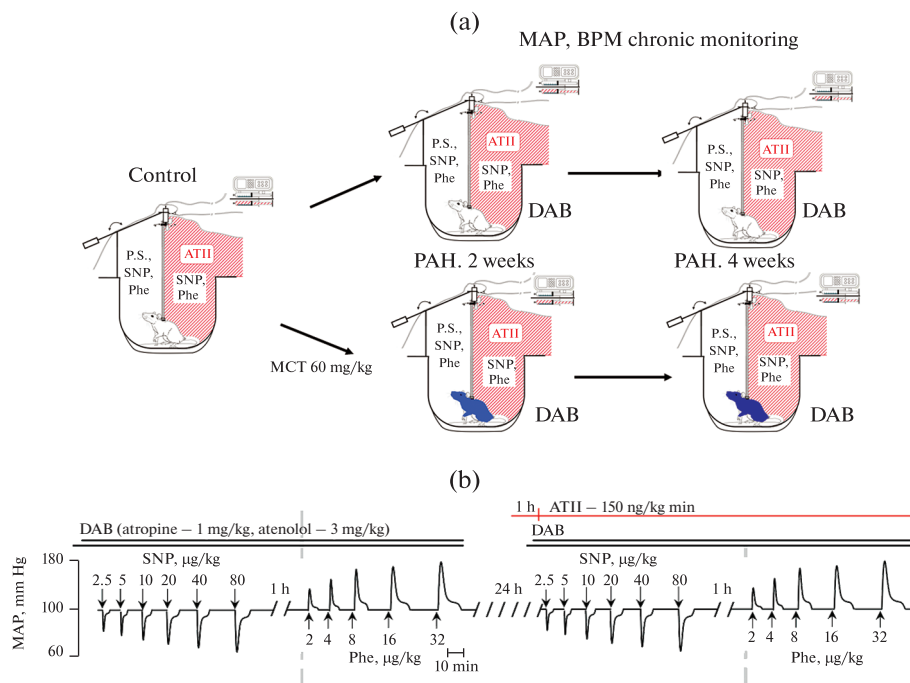


Рис. 1. Моделирование ЛАГ (а) и схема (б) индукции вазомоторных ответов в сосудистом русле большого круга кровообращения. Синий цвет – формирующаяся ЛАГ (2 нед.), фиолетовый цвет – сформированная ЛАГ (4 нед.). Красная штриховка – инфузия ангиотензина II.

(TAPSE) оценивали (в М-режиме) по амплитуде систолической экскурсии трикуспидального кольца стандартным способом [29].

При эхокардиографическом исследовании (ЭХО-КГ) также определяли (В-режим) конечный диастолический и систолический объемы левого желудочка; рассчитывали фракцию выброса (ФВ) и ударный объем (УО) ЛЖ.

Инфузия вазоактивных соединений и протоколы экспериментов

Инфузию вазоактивных соединений осуществляли через внутривенные катетеры, подключенные к УСД при помощи шприцевых программируемых инфузионных помп (Harvard Apparatus Pump 11 Elite Infusion/Withdrawal, США) со шприцами Hamilton 1002 TLL (2.5 мл, байонетный затвор).

По окончании послеоперационного периода восстановления, а также на 14-й и 28-й (рис. 1а) день после инъекции МКТ после 30-минутного периода адаптации и контрольной записи САД, животным вводили нитропруссид натрия (НП, Sigma Aldrich) в последовательно возрастающих дозах от 2.5 до 80 мкг/кг в объеме 0.3 мл за 3 мин с интервалами 10 или 20 мин (рис. 1б).

Не менее чем через 1 ч после окончания введения НП, стабилизации САД и промывки катетера осуществляли введение агониста α 1-АР фенилэфрина (ФЭ, Sigma Aldrich) в последовательно возрастающих дозах от 2 до 32 мкг/кг в объеме 0.3 мл за 1 мин с интервалами 10–20 мин. Инфузию ФЭ и НП осуществляли на фоне предварительно индуцированной двойной автономной блокады (ДАБ) ателололом (3 мг/кг, в.в) и атропином (1 мг/кг, в.в), осуществляемой для подавления барорецепторного изменения ЧСС в ответ на введение вазоактивных соединений.

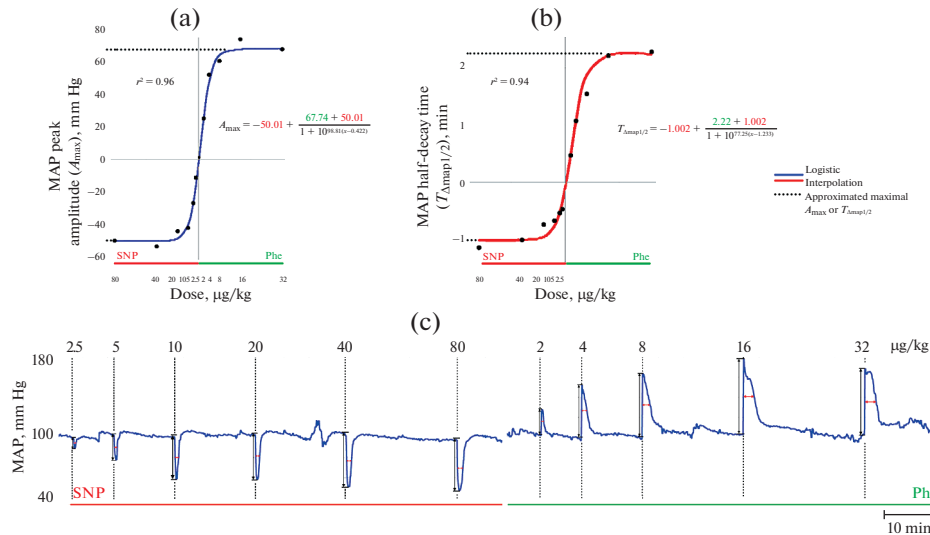


Рис. 2. Репрезентативные примеры кривых зависимости амплитуды вазоконстрикторного ответа (а) или длительности периода “полувозвращения” САД ($T_{\Delta САД1/2}$) (б) от дозы фенилэфрина у контрольных крыс (4 нед., группа “контроль/ДАБ”). На вставках показаны регрессионные уравнения. Красным и зеленым цветом указаны асимптотические максимальные значения амплитуды и длительности периода полувозвращения САД к исходному уровню. (с) – оригинальная запись изменения САД при действии фенилэфрина (ФЭ) и нитропруссид натрия (НП), использованная для построения репрезентативных кривых на а и б, амплитуда ответа отмечена черными вертикальными стрелками, длительность периода “полувозвращения” САД ($T_{\Delta САД1/2}$) – горизонтальными красными стрелками.

В части экспериментов, на следующие сутки после введения НП и ФЭ, повторяли эксперимент, но на фоне непрерывной инфузии ангиотензина II (150 нг/кг мин, разведен в 0.1%-ном растворе бычьего сывороточного альбумина), которую начинали за 60 мин до введения первой дозы НП (рис 1а, б). Для параллельной инфузии АП II использовали второй внутривенный катетер.

Оценка динамики вазоконстрикторных ответов в большом круге

Вычисляли максимальную возможную величину (амплитуду, A_{max}) изменения САД и наибольшую длительность периода полувозвращения САД ($T_{\Delta САД1/2}$) к исходному уровню у крыс в ответ на введение НП или ФЭ. Для каждого эксперимента, используя индивидуальные значения амплитуды изменения САД или индивидуальные значения времени полувозвращения САД, определяемые при введении каждой дозы вазоактивного соединения (рис. 2с), методом аппроксимации [30, 31] с помощью четырехпараметрической логистической кривой вида:

$$y(x) = c + \frac{d - c}{1 + 10^{b(x - \bar{e})}},$$

где \bar{e} – абсцисса точки перегиба кривой, b – коэффициент наклона, c – нижняя асимптота, d – верхняя асимптота, получали регрессионную кривую.

В качестве A_{max} или $T_{\Delta САД1/2}$ использовали асимптотические значения (равные коэффициентам c, d) регрессионной кривой (рис. 2а, б) для минимизации варибельности межиндивидуальной широты диапазона реакций САД, а также варибельности полумаксимальной эффективной концентрации вазоактивных соединений.

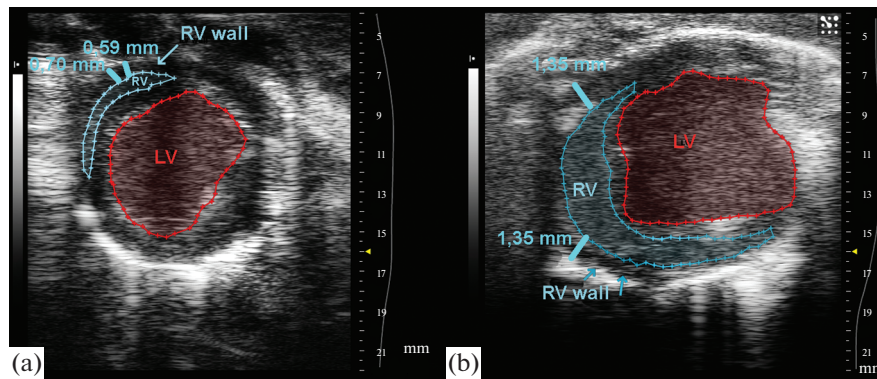


Рис. 3. Оценка толщины стенки правого желудочка (RV) при УЗИ сердца. (a) – репрезентативный пример УЗИ-изображения стенки правого желудочка крысы исходно. (b) – то же, что и на (a), для крысы через 4 нед. после инъекции монокроталина и индукции ЛАГ. Голубой линией показана толщина стенки правого желудочка, определяемая по короткой оси. Левый желудочек на уровне средних сегментов левого желудочка в момент окончания диастолы.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в среде R [32, 33]. Подготовка данных осуществлялась средствами пакета tidyverse [34]. Статистически значимые различия между группами выявляли с помощью теста Фридмана для связанных выборок, либо теста Краскелла–Уоллеса для несвязанных (оба теста – непараметрическая альтернатива однофакторной ANOVA) с последующим применением апостериорных тестов (Вилкоксона для связанных выборок, Манна–Уитни для несвязанных выборок) для множественных сравнений в группах с повторными или независимыми, а также внесением поправки Холма. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Статистические тесты проводились с помощью пакета rstatix [35]. Данные представлены как медиана \pm абсолютное отклонение медианы за исключением репрезентативных записей. Визуализация данных выполнена средствами пакетов ggplot2 [36], gghalves [37] и patchwork [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические и функциональные признаки ЛАГ у крыс после введения МКТ

Однократная инъекция МКТ приводила к возникновению морфологических и функциональных признаков формирования ЛАГ у крыс. Толщина стенки правого желудочка (ТсПЖ) увеличивалась от 0.651 ± 0.076 до 0.9 ± 0.15 и 0.9 ± 0.27 мм через 2 и 4 нед. после введения МКТ ($n = 7$, $p < 0.01$) соответственно (рис. 3). Синхронно с изменениями ТсПЖ, увеличивался диаметр легочной артерии: от 2.46 ± 0.13 до 2.8 ± 0.19 мм через 2 нед. и до 3.4 ± 0.37 мм ($n = 7$, $p < 0.01$) через 2 и 4 нед. после введения МКТ соответственно.

Индекс сократимости ПЖ (TAPSE) снижался до 1 ± 0.13 и 1.1 ± 0.15 от 1.3 ± 0.15 мм ($n = 7$, $p < 0.01$) соответственно к 2 и 4 нед. после инъекции МКТ. Отношение АТ/ЕТ у крыс через 2 и 4 нед. после введения МКТ снижался от 0.3 ± 0.05 до 0.23 ± 0.07 и 0.21 ± 0.04 ($n = 7$, $p < 0.01$) через 2 и 4 нед. после введения МКТ, что указывает на прогрессирующий рост сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения.

При формировании ЛАГ у крыс не происходило значимого изменения ударного объема и фракции выброса левого желудочка: УО до введения МКТ и через 4 нед. после его инъекции составляло 280 ± 35 и 310 ± 38 мкл ($n = 7, p > 0.1$); ФВ до введения МКТ – $67 \pm 9\%$; через 4 нед. – $72 \pm 8\%$ ($n = 7, p > 0.1$).

Максимальная величина изменения САД при действии фенилэфрина у крыс ЛАГ

В контрольной группе животных через 4 нед. после начала эксперимента САД в условиях покоя составляло 105 ± 11 мм рт. ст. ($n = 6$). У крыс с ЛАГ через 4 нед. после введения МКТ ($n = 8$) САД мало отличалось от такового у контрольных животных (109 ± 14 мм рт. ст., $p > 0.1$). В контрольных условиях введение ФЭ на фоне ДАБ приводило быстрому дозозависимому, но транзиторному увеличению САД. Болюсное введение ФЭ в дозах 2–32 мкг/кг вызывало рост САД, пиковое значение которого (от 100 ± 11 до 180 ± 12 мм рт. ст. при действии 32 мкг/кг ФЭ) достигалось за 3–5 с и сопровождалось возвратом артериального давления к исходному уровню за 25–280 с ($n = 6$, рис. 4а). Максимальная возможная величина изменения САД (A_{\max}) у контрольных животных значимо не менялась в течение 4 нед. и составляла 61 ± 13 (исходно), 75 ± 13.6 мм рт. ст. (4 нед., $n = 6, p > 0.05$). Такой же тип реакции в ответ на болюсное введение ФЭ наблюдался у животных с ЛАГ. После введения МКТ (4 нед.) A_{\max} не менялся: исходно этот параметр в данной группе животных составлял 67.7 ± 1.3 , а через 4 нед. 71.2 ± 12.8 мм рт. ст. ($p > 0.05$). Максимальная возможная величина изменения САД у крыс с ЛАГ и контрольных животных статистически значимо не различалась ($p > 0.05$).

Длительность периода полувозвращения САД к исходному уровню при действии фенилэфрина у крыс с ЛАГ

У контрольных животных максимальная длительность периода полувозвращения САД к исходному уровню ($T_{\Delta\text{САД}1/2}$) после его транзиторного роста, вызванного ФЭ на фоне ДАБ составляла 1.33 \pm 0.11 мин в первый день (исходно) или 1.75 ± 0.21 мин ($n = 6$) через 4 нед. после начала эксперимента (рис. 4б, 5а). У крыс с ЛАГ через 4 нед. ($n = 5$) после введения МКТ $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ оказывался в три раза меньше (0.42 ± 0.12 мин, $n = 5, p = 0.019$), чем у контрольных крыс. Уменьшение $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ у крыс с ЛАГ по сравнению с контрольными животными наблюдалось для всего диапазона протестированных доз ФЭ (2–32 мкг/кг, рис. 4б).

Влияние ангиотензина-II на время полувозвращения и максимальную величину изменения САД, вызванного фенилэфрином

Ангиотензин незначительно усиливал рост САД, вызванный ФЭ у контрольных животных: A_{\max} на фоне АП II составлял 80.5 ± 11.3 мм рт. ст. (4 нед., $n = 6, p > 0.1$). У крыс с ЛАГ АП II вызывал противоположный эффект – ослабление прессорного ответа, вызванного ФЭ: A_{\max} составлял 31.8 ± 6.5 мм рт. ст. (4 нед. после введения МКТ, $n = 5, p = 0.01$).

У контрольных животных АП II вызывал увеличение длительности периода полувозвращения САД к исходному уровню после введения 2–32 мкг/кг ФЭ (рис. 4б); на фоне АП II $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ возрастал до 1.75 ± 0.53 мин (4 нед. после начала эксперимента, $n = 6, p = 0.02$).

У животных группы “ЛАГ/ДАБ” до введения МКТ ангиотензин вызывал увеличение $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ на $77.3 \pm 6.5\%$ ($n = 6, p = 0.009$) по сравнению с таковым, наблюдаемым без АП II. Однако через 4 нед. после введения МКТ у животных данной группы, сформировавшей ЛАГ, АП II не оказывал усиливающего действия на прессор-

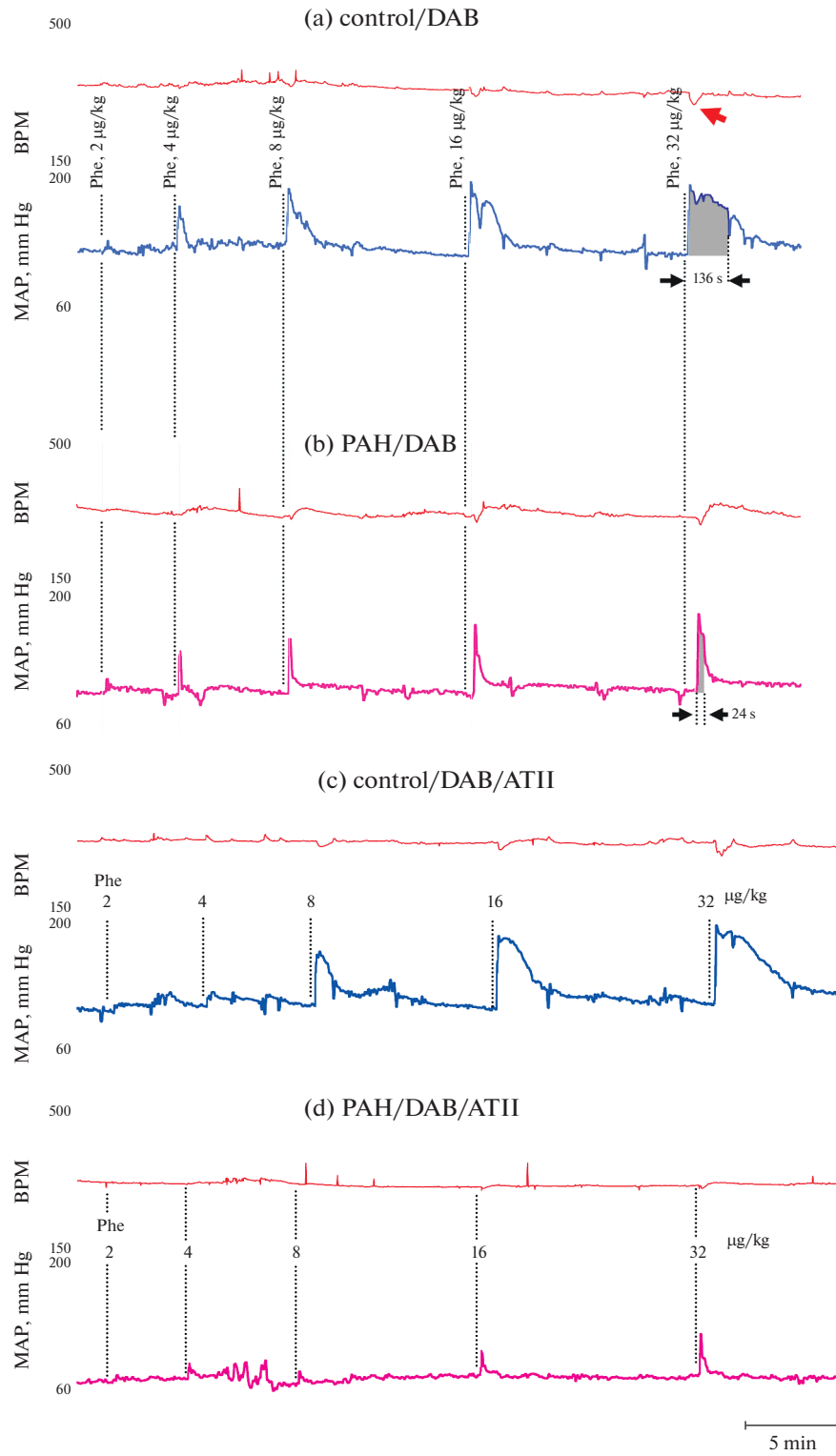


Рис. 4. Репрезентативные примеры вазоконстрикторных ответов, возникающих в русле большого круга кровообращения после активации $\alpha 1$ -адренорецепторов фенилэфрином у контрольных крыс и крыс с ЛАГ. (а) – среднее артериальное давление (САД, в каждой панели *снизу*) и ЧСС (в каждой панели *сверху*) у контрольных крыс с двойной автономной блокадой (ДАБ) через 4 нед. после начала эксперимента (“контроль/ДАБ”) при болюсном последовательном введении возрастающих доз фенилэфрина (ФЭ, 2–32 мкг/кг). (b) – САД и ЧСС у крыс с ЛАГ (4 нед.) на фоне ДАБ (“ЛАГ/ДАБ”) при болюсном последовательном введении возрастающих доз фенилэфрина (4 нед. после введения МКТ, ФЭ, 2–32 мкг/кг). (с) – САД и ЧСС у контрольных крыс (4 нед.) на фоне ДАБ (“контроль/ДАБ/АТII”) при болюсном последовательном введении возрастающих доз фенилэфрина (ФЭ, 2–32 мкг/кг) при непрерывной внутриартериальной инфузии ангиотензина II (АТII, 150 нг/кг мин). (d) – САД и ЧСС у крыс с ЛАГ (4 нед.) на фоне ДАБ (“ЛАГ/ДАБ/АТII”) при болюсном последовательном введении возрастающих доз фенилэфрина (ФЭ, 2–32 мкг/кг) при непрерывной внутриартериальной инфузии ангиотензина II (АТII, 150 нг/кг мин).

ные эффекты ФЭ. Более того, величина $T_{\Delta САД 1/2}$, наблюдаемая на фоне инфузии ангиотензина II у крыс с ЛАГ, составляла всего 0.34 ± 0.05 мин ($n = 5$) или только $82 \pm 7\%$ от таковой, регистрируемой без АТII (рис. 4d, рис. 5b).

Длительность периода полувозвращения и максимальная величина изменения САД, вызванного нитропруссидом натрия у крыс с ЛАГ

В контрольных условиях введение нитропруссида натрия (НП 2.5–80 мкг/кг) на фоне ДАБ приводило к быстрому, транзиторному, дозозависимому снижению САД. Максимальная возможная величина снижения САД у контрольных животных не менялась в течение 4 нед. и составляла 51 ± 7 мм рт. ст. ($n = 6$). Такое же снижение САД наблюдалось у крыс через 4 нед. после введения МКТ: A_{max} составляло 53 ± 8 мм рт. ст. ($n = 5, p > 0.1$). Кроме того, ЛАГ не влияла на длительность периода восстановления исходного уровня САД после его снижения, вызванного

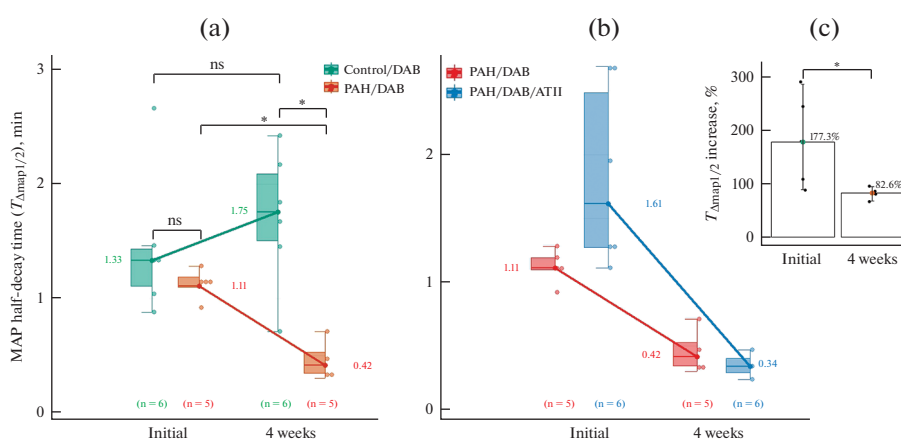


Рис. 5. (а) – наибольшая длительность периода полувозвращения САД ($T_{\Delta САД 1/2}$) к исходному уровню после вазоконстрикторной реакции, вызванной введением фенилэфрина (ФЭ) у контрольных крыс (“контроль/ДАБ”) и крыс с ЛАГ (“ЛАГ/ДАБ”, до введения и через 4 нед. после введения МКТ). (b) – то же, что на (а), но у крыс с ЛАГ до (“ЛАГ/ДАБ”) и после инфузии ангиотензина II (АТII, “ЛАГ/ДАБ/АТII”). (с) – прирост $T_{\Delta САД 1/2}$, вызываемый АТII в контроле и при ЛАГ. ns – не значимо; * – $p < 0.05$ (двухфакторная ANOVA с апостериорными сравнениями).

НП: $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ у контрольных крыс и крыс через 4 нед. после введения МКТ оказывалась практически одинаковой – 1.1 ± 0.08 ($n = 6$) и 1.05 ± 0.08 ($n = 5$) соответственно. Ангиотензин II не вызывал заметного изменения реакции САД (A_{max} и $T_{\Delta\text{САД}1/2}$), вызванной введением НП как у контрольных животных, так и у крыс с ЛАГ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе впервые проведено исследование реактивности сосудистого русла большого круга кровообращения *in vivo* в хронической модели ЛАГ. Впервые показано, что ЛАГ вызывает изменение вазоконстрикторных ответов в системном круге кровообращения, индуцированных активацией $\alpha 1$ -адренорецепторов: ЛАГ уменьшает длительность прессорной реакции, ослабляет способность сосудов большого круга поддерживать тонус и САД на высоком уровне. Впервые прямо продемонстрировано, что легочная гипертензия приводит к изменению чувствительности сосудов большого круга к ангиотензину II; при ЛАГ АП II не усиливает вазоконстрикторные эффекты, обусловленные стимуляцией $\alpha 1$ -АР, но наоборот, уменьшает величину констрикторного ответа в большом круге кровообращения. В то же время в нашей работе показано, что NO-зависимая вазодилатация и снижение САД в большом круге в хронической модели ЛАГ остаются неизменными. Это наблюдение позволяет предположить, что ЛАГ оказывает преимущественное влияние на отдельные компоненты регуляции сосудистого тонуса в большом круге.

В наших экспериментах у крыс с ЛАГ уровень САД не отличался от такового у контрольных животных, а эффекты вазодилататора оставались неослабленными. В работе впервые *in vivo* на системном уровне продемонстрировано, что ремоделирование и изменение функционального состояния малого круга кровообращения приводит к перестройке именно регуляции сосудистого тонуса в большом круге кровообращения, хотя тонус артерий, уровень САД, а также пассивные свойства сосудистой стенки, связанные с их жесткостью, могут оставаться незатронутыми.

Как указано выше, ЛАГ сопровождается нарушениями кровотока в целом ряде органов за пределами малого круга кровообращения [5]. “Нейрогуморальный дисбаланс”, нарушение адренергической/симпатической регуляции сосудистого тонуса, индуцированное ЛАГ, может служить причиной дисфункции тканей, питаемых сосудами большого круга кровообращения.

Хроническая активация симпатического отдела ВНС, усиление секреции норадреналина симпатическими постганглионарными волокнами, а также активация РААС, типичные для ЛАГ, могут приводить к изменению “реактивности” ГМК стенки артерий большого круга кровообращения, связанной с перестройкой механизмов реализации адренергических сигналов.

Комбинированная активация норадренергической “оси”, РААС и других регуляторных систем, приводит к усилению целого ряда негативных обратных связей, компенсирующих и предотвращающих проконстрикторное действие ЛАГ в большом круге. Такие компенсаторные эффекты, возможно, предотвращают чрезмерный рост базального уровня САД в большом круге, а также приводят к выявленному нами ослаблению реакции на $\alpha 1$ -адренергическую стимуляцию. На спекулятивном уровне можно предположить, что к таким компенсаторным механизмам относится система натрийуретических пептидов. Существует значительный объем данных, подтверждающих повышение уровня секреции натрийуретических пептидов всех трех известных типов (ANP, BNP, CNP) при ЛАГ. Как указано выше, причиной усиления продукции NP предсердными кардиомиоцитами при ЛАГ является гипертрофия, увеличение концентрации Na^+ в плазме, перерастяжение стенки правого предсердия, правожелудочковая гипертрофия [39].

Известно, что ГМК экспрессируют так называемые “клиренс”-рецепторы – NPR-C, основной функцией которых считается удаление из кровотока натрийуретического пептида. Установлено, что экспрессия NPR-C находится под контролем сигнальных каскадов, сопряженных с адренорецепторами [40].

В настоящее время показано, что ГМК стенки артерий экспрессируют не только “клиренс”-, но также рецепторы натрийуретических пептидов А- и В-типа (GC-A и GC-B соответственно). Известно, что эти рецепторы являются рецепторами-гуанилатциклазами [41] и активация рецептора GC-A приводит накоплению в цитоплазме цГМФ, стимуляции протеинкиназы G первого типа (PKG-I). Среди множества мишеней PKG-I в ГМК обнаруживаются Ca-АТФаза саркоплазматического ретикулума (SERCA), фосфодиэстераза PDE3A, а также так называемый регулятор G-белок-сопряженных рецепторов (RGS-2). Фосфорилирование SERCA и PDE3A протеинкиназой G приводит к увеличению скорости удаления кальция из цитоплазмы и снижению $[Ca^{2+}]_i$, а также к повышению базального уровня $[cAMF]_i$. Указанные процессы ускоряют расслабление ГМК и, вероятно, лежат в основе наблюдаемых в наших экспериментах феноменов – уменьшения длительности периода полувозвращения САД ($T_{\Delta САД 1/2}$), т.е. к ускорению релаксации САД после вазоконстрикторного эффекта, вызванного фенилэфрином (в результате стимуляции $\alpha 1$ -АР) у крыс с ЛАГ (рис. 6). Снижение уровня экспрессии или подавление активности NPR-C при ЛАГ может повышать активность натрийуретических пептидов и ослаблять эффекты проконстрикторных факторов.

При ЛАГ наблюдается повреждение и дисфункция эндотелия в малом круге кровообращения. Такой же эффект ЛАГ можно предположить для большого круга кровообращения. Проконстрикторное влияние ЛАГ в большом круге также может реализовываться за счет “перехвата” и инактивации NO активными формами кислорода, продукцию которых НАДФН-оксидазами стимулирует АПГ. Таким образом, антиконстрикторное поток- и NO-зависимое действие эндотелия при ЛАГ может быть снижено. Как указано выше, в нашей модели ЛАГ САД в покое у контрольных крыс и крыс через 4 нед. после индукции ЛАГ оставалось на сопоставимом уровне.

Более того, в наших экспериментах наблюдается ослабление проконстрикторных реакций в большом круге. Эти результаты позволяют предположить, что, по меньшей мере, в нашей модели ЛАГ, эндотелий-зависимая регуляция в большом круге нарушена незначительно. Однако наблюдаемое отсутствие изменения САД может быть обусловлено установлением некоего баланса, возникающего в результате АФК-зависимого подавления продукции NO с одной стороны, и повышением чувствительности ГМК к NO с другой стороны.

В наших экспериментах введение донора NO приводило к одинаковому снижению САД у контрольных крыс и крыс с ЛАГ; в нашей модели ЛАГ не влияет на длительность периода восстановления САД после его снижения, вызываемого донором оксида азота. Таким образом, увеличения чувствительности сосудистого русла непосредственно к самому NO не наблюдалось. Спекулятивно, феномен сохранения нормального уровня САД может быть объяснен повышением секреции натрийуретического пептида С-типа (CNP) и рассмотрением его эффектов, опосредованных рецепторами NPR-B. Известно, что экспрессия и секреция CNP крайне высока в сосудистом эндотелии [42]; высвобождаемый конститутивно или в ответ на увеличение напряжения сдвига [43, 44] CNP стимулирует накопление cGMP, как и другие натрийуретические пептиды, в эндотелиальных клетках и ГМК. Известно, что активация сигнального каскада CNP/NPR-B/cGMP/PKG приводит к вазодилатации и/или антиконстрикторным эффектам [45]. Кроме того, известно, что CNP может стимулировать NO-синтазу и соответственно синтез NO несколькими путями [46]. Экспрессия CNP при ЛАГ может повышаться и корре-

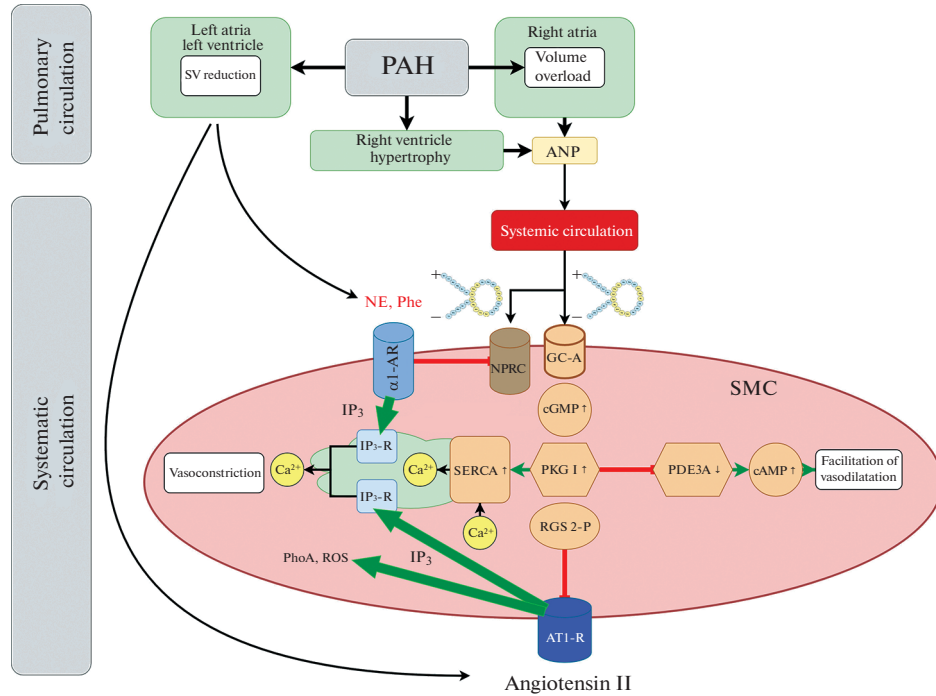


Рис. 6. Предполагаемый механизм ослабления вазоконстрикторных ответов, вызванных активацией $\alpha 1$ -АР и рецепторов АПІІ в сосудистом русле большого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии. УО – ударный объем; ANP – предсердный натрийуретический пептид; GC-A – рецептор ANP, обладающий гуанилатциклазной активностью; NPRC – “клиренс”-рецептор ANP; PKG I – протеинкиназа G I; RGS 2-P – фосфорилированный регулятор G-белок-сопряженных рецепторов – ингибитор рецепторов ангиотензина (AT1-P); PDE3A – фосфодиэстераза 3A; альфа-1-АР – адренорецепторы $\alpha 1$ -типа; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулюма; RhoA – малая ГТФаза семейства Ras; ROS – активные формы кислорода.

лирует с дисфункцией почек [47]. Гипотетически, CNP, высвобождаемый локально в эндотелии, может являться фактором, компенсирующим недостаточность поток-зависимой дилатации при ЛАГ.

Хорошо известно, что уровень ангиотензина II при ЛАГ повышен. В текущей работе показано, что эффекты АПІІ, одного из наиболее значимых проконстрикторных медиаторов, изменены в большом круге кровообращения при ЛАГ. Ангиотензин II уменьшает A_{\max} и $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ у животных с ЛАГ. Таким образом, ЛАГ подавляет и, возможно, инвертирует потенцирующее действие АПІІ на прессорные реакции, вызванные ФЭ в большом круге кровообращения. В основе данного эффекта может лежать несколько механизмов, включающих изменение уровня экспрессии рецепторов АПІІ в ГМК артерий, разобщение сигнальных каскадов $\alpha 1$ -АР и рецепторов АПІІ, подавление их синергизма. Ранее показано, что PKG-I-зависимое фосфорилирование белка RGS-2 приводит к его активации. Фосфорилированный RGS-2 ингибирует рецепторы ангиотензина первого типа за счет прямого взаимодействия с N-концевой областью [20, 48]. Гипотетически, ослабление либо инверсию потенцирующего действия АПІІ при ЛАГ можно объяснить ANP/RGS-зависимым ингибированием рецепторов ангиотензина.

В итоге, ремоделирование легочного сосудистого русла, сопровождаемое ростом давления, приводит к изменениям системной гемодинамики. Эти изменения могут быть обусловлены не только гипертрофией желудочкового миокарда, но и проявляться в форме дисрегуляции сосудистого русла большого круга.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации, принципам национального стандарта ГОСТП 53434-2009, директивой 2010/63/eu Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также в соответствии с требованиями этического комитета ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ, протокол комиссии по биоэтике ИЭК ФГБУ “НМИЦ Кардиологии” №1 от 26.03.2018 (председатель комиссии д.м.н. проф. Е.В. Арзамасцев, секретарь Е.Л. Левицкая).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант РФФ 22-15-00189).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента – А.А.А., В.И.К., В.С.К. Проведение экспериментов – А.А.А., В.Л.Л., А.В.П. Анализ данных – А.А.А., А.В.П., Е.В.Л. Написание и редактирование манускрипта – А.А.А., Кузьмин В.С.К.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F* (2011) Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 8: 443–455.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.87>
2. *Peled N, Shitrit D, Fox BD, Shlomi D, Amital A, Bendayan D, Kramer MR* (2009) Peripheral arterial stiffness and endothelial dysfunction in idiopathic and scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 36: 970–975.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.081088>
3. *Malenfant S, Brassard P, Paquette M, Le Blanc O, Chouinard A, Nadeau V, Allan PD, Tzeng Y-C, Simard S, Bonnet S, Provencher S* (2017) Compromised Cerebrovascular Regulation and Cerebral Oxygenation in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc* 6: e006126.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006126>
4. *Nickel NP, O’Leary JM, Brittain EL, Fessel JP, Zamanian RT, West JD, Austin ED* (2017) Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 7: 38–54.
<https://doi.org/10.1086/690018>
5. *Nickel NP, Yuan K, Dorfmueller P, Provencher S, Lai Y-C, Bonnet S, Austin ED, Koch CD, Morris A, Perros F, Montani D, Zamanian RT, de Jesus Perez VA* (2020) Beyond the Lungs: Systemic Manifestations of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 201: 148–157.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0656CI>
6. *Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery J-L, Naeije R, van de Borne P* (2004) Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 110: 1308–1312.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3>
7. *Maron BA, Leopold JA, Hemnes AR* (2020) Metabolic syndrome, neurohumoral modulation, and pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 177: 1457–1471.
<https://doi.org/10.1111/bph.14968>
8. *Dendorfer A, Thornagel A, Raasch W, Grisk O, Tempel K, Dominiak P* (2002) Angiotensin II induces catecholamine release by direct ganglionic excitation. *Hypertension* 40: 348–354.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028001.65341.aa>

9. *Fabiani ME, Sourial M, Thomas WG, Johnston CI, Johnston CI, Frauman AG* (2001) Angiotensin II enhances noradrenaline release from sympathetic nerves of the rat prostate via a novel angiotensin receptor: implications for the pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Endocrinol* 171: 97–108.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1710097>
10. *Reid IA* (1992) Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 262: E763–E778.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.6.E763>
11. *Maron BA, Leopold JA* (2014) The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 4: 200–210.
<https://doi.org/10.1086/675984>
12. *Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, Nguyen J, Hoftman N, Ruffenach G, Eghbali M, Mahajan A, Umar S* (2017) Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 18.
<https://doi.org/10.1186/s12931-017-0679-6>
13. *Langer SZ, Hicks PE* (1984) Alpha-adrenoreceptor subtypes in blood vessels: physiology and pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 Suppl 4: S547–S558.
<https://doi.org/10.1097/00005344-198406004-00001>
14. *Hu ZW, Shi XY, Okazaki M, Hoffman BB* (1995) Angiotensin II induces transcription and expression of alpha 1-adrenergic receptors in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 268: H1006–H1014.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.3.H1006>
15. *Malik KU, Nasjletti A* (1976) Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries. *Circ Res* 38: 26–30.
<https://doi.org/10.1161/01.res.38.1.26>
16. *Purdy RE, Weber MA* (1988) Angiotensin II amplification of alpha-adrenergic vasoconstriction: role of receptor reserve. *Circ Res* 63: 748–757.
<https://doi.org/10.1161/01.res.63.4.748>
17. *Vittorio TJ, Fudim M, Wagman G, Kosmas CE* (2014) Alpha-1 adrenoceptor-angiotensin II type 1 receptor cross-talk and its relevance in clinical medicine. *Cardiol Rev* 22: 51–55.
<https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31829ce723>
18. *Bansal S, Badesch D, Bull T, Schrier RW* (2009) Role of vasopressin and aldosterone in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Contemp Clin Trials* 30: 392–399.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2009.04.003>
19. *Samavat S, Ahmadpoor P, Samadian F* (2011) Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iran J Kidney Dis* 5: 71–76.
20. *Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, Kangawa K* (2011) Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS J* 278: 1830–1841.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08116.x>
21. *Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M* (2004) Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 13S–24S.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.029>
22. *Meloche J, Lampron M-C, Nadeau V, Maltais M, Potus F, Lambert C, Tremblay E, Vitry G, Breuils-Bonnet S, Boucherat O, Charbonneau E, Provencher S, Paulin R, Bonnet S* (2017) Implication of Inflammation and Epigenetic Readers in Coronary Artery Remodeling in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37: 1513–1523.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309156>
23. *Dikalov SI, Nazarewicz RR* (2013) Angiotensin II-induced production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 19: 1085–1094.
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.4604>
24. *Ding J, Yu M, Jiang J, Luo Y, Zhang Q, Wang S, Yang F, Wang A, Wang L, Zhuang M, Wu S, Zhang Q, Xia Y, Lu D* (2020) Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation via AT1R Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol* 11: 566410.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.566410>
25. *Boron WF, Boulpaep EL* (2012) *Medical Physiology, 2e Updated Edition E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences.
26. *Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, Farkas D, Kraskauskas D, Voelkel NF, Bogaard HJ* (2012) The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 302: L363–L369.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00212.2011>
27. *Spyropoulos F, Vitali SH, Touma M, Rose CD, Petty CR, Levy P, Kourembanas S, Christou H* (2020) Echocardiographic markers of pulmonary hemodynamics and right ventricular hyper-

- trophy in rat models of pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 10: 2045894020910976.
<https://doi.org/10.1177/2045894020910976>
28. *Zhu Z, Godana D, Li A, Rodriguez B, Gu C, Tang H, Minshall RD, Huang W, Chen J* (2019) Echocardiographic assessment of right ventricular function in experimental pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 9: 2045894019841987.
<https://doi.org/10.1177/2045894019841987>
 29. *Islamova MR, Lazarev PV, Safarova AF, Kobalava ZD* (2018) The Value of Right Ventricular Dysfunction and Right Ventricular – Pulmonary Artery Coupling in Chronic Heart Failure: The Role of Echocardiography. *Kardiologiya* 58: 82–90.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10124>
 30. *An H, Landis JT, Bailey AG, Marron JS, Dittmer DP* (2019) dr4pl: A Stable Convergence Algorithm for the 4 Parameter Logistic Model. *The R J* 11: 171–190.
<https://doi.org/10.32614/RJ-2019-003>
 31. *Ritz C, Baty F, Streibig JC, Gerhard D* (2015) Dose-Response Analysis Using R. *PLoS One* 10: e0146021.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>
 32. R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing.
 33. RStudio Team (2020) RStudio: Integrated Development Environment for R.
 34. *Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Grolemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H* (2019) Welcome to the tidyverse. *J Open Source Software* 4: 1686.
<https://doi.org/10.21105/joss.01686>
 35. *Kassambara A* (2020) rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests.
 36. *Wickham H* (2016) ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer Int Publ.
 37. *Tiedemann F* (2020) gghalves: Compose Half-Half Plots Using Your Favourite Geoms.
 38. *Pedersen TL* (2020) patchwork: The Composer of Plots.
 39. *Yap LB* (2004) B-type natriuretic Peptide and the right heart. *Heart Fail Rev* 9: 99–105.
<https://doi.org/10.1023/B:HREV.0000046364.68371.b0>
 40. *Kishimoto I, Yoshimasa T, Suga S, Ogawa Y, Komatsu Y, Nakagawa O, Itoh H, Nakao K* (1994) Natriuretic peptide clearance receptor is transcriptionally down-regulated by beta 2-adrenergic stimulation in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 269: 28300–28308.
 41. *Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K* (1992) Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 130: 229–239.
<https://doi.org/10.1210/endo.130.1.1309330>
 42. *Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H* (1992) Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of “vascular natriuretic peptide system.” *J Clin Invest* 90: 1145–1149.
<https://doi.org/10.1172/JCI115933>
 43. *Moyes AJ, Hobbs AJ* (2019) C-type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature. *Int J Mol Sci* 20: 2281.
<https://doi.org/10.3390/ijms20092281>
 44. *Okahara K, Kambayashi J, Ohnishi T, Fujiwara Y, Kawasaki T, Monden M* (1995) Shear stress induces expression of CNP gene in human endothelial cells. *FEBS Lett* 373: 108–110.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01027-c](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01027-c)
 45. *Pernomian L, Prado AF, Silva BR, Azevedo A, Pinheiro LC, Tanus-Santos JE, Bendhack LM* (2016) C-Type Natriuretic Peptide Induces Anti-contractile Effect Dependent on Nitric Oxide, Oxidative Stress, and NPR-B Activation in Sepsis. *Front Physiol* 7: 226.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00226>
 46. *Andrade FA, Restini CBA, Grando MD, Ramalho LN, Bendhack LM* (2014) Vascular relaxation induced by C-type natriuretic peptide involves the ca2+/NO-synthase/NO pathway. *PLoS One* 9: e95446.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095446>
 47. *Kaiser R, Grottemeyer K, Lepper P, Stokes C, Bals R, Wilkens H* (2015) Associations of circulating natriuretic peptides with haemodynamics in precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med* 109: 1213–1223.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.014>
 48. *Matsuzaki N, Nishiyama M, Song D, Moroi K, Kimura S* (2011) Potent and selective inhibition of angiotensin AT1 receptor signaling by RGS2: roles of its N-terminal domain. *Cell Signal* 23: 1041–1049.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.01.023>

Pulmonary Arterial Hypertension Attenuates Vasoconstrictor Responses Caused by Activation of Alpha-1-Adrenoreceptors in the Systemic Circulation**A. A. Abramov^{a, *}, V. L. Lakomkin^a, E. V. Lukoshkova^a, A. V. Prosvirnin^a,
V. I. Kapelko^a, and V. S. Kuzmin^{a, b}**^a*Chazov National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*^b*Moscow State University, Moscow, Russia***e-mail: ferk_88@list.ru*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) accompanied by an arterial pressure increase in the pulmonary circulation, remodeling of pulmonary arteries and a change in its sensitivity to regulatory factors; PAH is accompanied by activation of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system and increased production of atrial natriuretic peptide. The change in the sensitivity of the vessels of the systemic circulation (SC) to regulatory influences in PAH has not been investigated. Vasoconstrictor reactions in SC with monocrotaline (MCT) were studied in the work models of PAH in rats (Wistar, 350 ± 50 g, 4 months). Mean arterial pressure (MAP) was recorded against the background of a double autonomous blockade with the administration of the α 1-adrenergic receptor agonist (α 1-AR) phenylephrine (PE) to conscious rats at the start of experiment, then 2 and 4 weeks after the induction of PAH with MCT or saline injection for control animals. Registration of MAP under the action of PE was also performed during angiotensin-II (ATII) infusion. The maximal amplitude (A_{\max}) of the change in MAP and the longest half-return time of MAP ($T_{\Delta\text{MAP}1/2}$) to the baseline level in rats in response to the Phe injection were estimated. It was found that in response to PE, A_{\max} did not change in rats with PAH, whereas in control animals it significantly increased. In rats with PAH 2 ($n = 6$) and 4 weeks after the induction of PAH with MCT, $T_{\Delta\text{MAP}1/2}$ is significantly less than in control rats. ATII leads to delayed changes in $T_{\Delta\text{MAP}1/2}$ in both control rats and rats with PAH. In rats with MAP, the potentiation with angiotensin $T_{\Delta\text{MAP}1/2}$ is significantly less than in control rats. Thus, in animals with PAH, the ability of the resistive arteries of the systemic circulation to maintain tone in response to the activation of α 1-AR decreases. In addition, PAH suppresses the ability of ATII to stimulate sympathetic responses in the SC. Firstly, *in vivo*, it has been demonstrated remodeling and changing the functional state of the pulmonary circulation leads to changes in the regulation of vascular tone of the systemic circulation.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, vasoconstrictor responses, α 1-adrenoreceptors, angiotensin II, regulation of arterial tone