

---

---

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

---

**СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОРТАЛЬНОЙ ВЕНЕ И ПЕЧЕНОЧНОЙ  
АРТЕРИИ У МЫШЕЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ  
ПЕРЕВЯЗКОЙ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА**

© 2025 г. М. Г. Печкова<sup>1,\*</sup>, О. О. Кирюхина<sup>2</sup>, А. А. Борzych<sup>1</sup>, О. С. Тарасова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия*

<sup>2</sup>*Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия*

<sup>3</sup>*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

\*E-mail: marta.peckovva@gmail.com

Поступила в редакцию 11.06.2025 г.

После доработки 31.07.2025 г.

Принята к публикации 04.08.2025 г.

Портальная гипертензия (ПГ) развивается при различных заболеваниях печени и сопровождается нарушениями кровоснабжения этого органа. Целью данной работы стало сравнение влияния ПГ на изменения сосудов, которые приносят кровь в печень – портальной вены и печеночной артерии. У самцов мышей C57Bl/6J моделировали ПГ путем перевязки общего желчного протока, в контрольной группе проводили ложную операцию. Спустя три недели животных подвергали эвтаназии, взвешивали органы (печень и селезенку), брали образцы крови (для биохимических анализов) и печени (для исследования экспрессии генов методом количественной ПЦР). Кроме того, выделяли портальную вену и печеночную артерию для исследования реакций в изометрическом миографе или анализа экспрессии генов. Развитие печеночной патологии было подтверждено по увеличению массы печени (относительно массы тела), изменениям показателей биохимии крови (увеличение активности АЛТ и щелочной фосфатазы, содержания общего билирубина, прямого билирубина и общего холестерина) и повышению экспрессии генов-маркеров фиброза ткани (*Acta2* и *Mmp9*). Масса селезенки у мышей с перевязкой желчного протока была увеличена по сравнению с контрольной группой, что характерно для ПГ. Портальная вена мышей с ПГ демонстрировала увеличение максимального сократительного ответа на U46619 (агонист рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub>) и одновременно снижение чувствительности к этому агонисту, уменьшение ацетилхолин-опосредованного расслабления и повышение чувствительности к оксиду азота. Также наблюдалось снижение сократительных ответов вены на АТФ, которое сопровождалось повышением экспрессии генов, кодирующих белки пуринаргической сигнальной системы (*Panx1*, *P2rx1*, *P2rx4* и *Nt5e*). В печеночной артерии мышей с ПГ значимых функциональных изменений выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о преимущественном вовлечении портальной вены на ранних стадиях ПГ и подчеркивают ее ключевую роль в сосудистой дисфункции при патологиях печени.

**Ключевые слова:** портальная вена, печеночная артерия, тромбоксан A<sub>2</sub>, АТФ, ацетилхолин, оксид азота

**DOI:** 10.7868/S2658655X25110062

## ВВЕДЕНИЕ

Портальная гипертензия (ПГ) – это патологическое состояние, характеризующееся повышением давления крови в портальной вене. ПГ развивается при циррозе и других заболеваниях печени [1]. Основной причиной развития ПГ при этих состояниях является сужение просвета синусоид-фиброзной тканью, а также ремоделирование самого сосудистого русла печени [2]. Кроме того, важную роль в прогрессировании ПГ играет увеличение чревного кровотока из-за дилатации артериальных чревных сосудов и открытия их коллатералей [3]. В результате повышается венозный возврат крови к сердцу, на что сердце реагирует компенсаторным увеличением минутного объема – развивается гипердинамический синдром. Повышение минутного объема сердца, в свою очередь, служит причиной увеличения притока крови в портальную вену, что ведет к дальнейшему росту давления в ней и усугублению ПГ [3].

В патогенезе ПГ важную роль играют изменения сосудов, обеспечивающих кровоснабжение печени: портальной вены, по которой в печень поступает венозная кровь от органов пищеварительного тракта, и печеночной артерии, которая доставляет в печень кровь, богатую кислородом. В синусоидном пространстве печени эти два потока смешиваются, обеспечивая состав крови, необходимый печеночной паренхиме для детоксикационных и обменных процессов [4]. Снижение поступления крови по портальной вене приводит к увеличению протока по артерии – так называемому артериальному буферному ответу [4]. Портальная вена и печеночная артерия формируют уникальную систему двойного кровоснабжения печени, и в условиях ПГ каждый из этих сосудов может вовлекаться в патологические и компенсаторные процессы.

В русле портальной вены при развитии ПГ происходят структурные и функциональные изменения, которые приводят к повышению сопротивления этого русла, что неизбежно сказывается и на характеристиках самой вены. В портальной вене развивается гипертрофия гладкомышечных клеток [5]. Кроме того, выявлены изменения реактивности сосудистой стенки на стимулы различной природы, что указывает на нарушение регуляции венозного тонуса в условиях ПГ [6, 7]. В итоге повышение сосудистого сопротивления может приводить к уменьшению кровотока в портальной вене, несмотря на более высокое давление крови [4].

Печеночная артерия, как и другие артерии чревного бассейна, в условиях ПГ подвергается дилатации [3]. При снижении кровотока в портальной вене, что наблюдается при ПГ, в печеночной артерии активируются механизмы, направленные на поддержание перфузии печени. В этих условиях печеночная артерия начинает играть более значимую роль в обеспечении органа кислородом и питательными веществами [3, 4]. Таким образом, изменения в артериальной системе частично компенсируют недостаточность портального притока, уменьшая развитие гипоксии в ткани печени [8] и поддерживая функциональное состояние этого органа.

Таким образом, при ПГ изменения в сосудах печени затрагивают как венозный, так и артериальный компоненты, однако выраженность и характер этих изменений могут различаться. Следует отметить, что подавляющее большинство опубликованных работ было сосредоточено на изучении изменений только в одном из этих сосудов. Результаты сравнительного анализа изменений в портальной вене и печеночной артерии у одних и тех же животных с ПГ на сегодняшний день представлены в литературе крайне ограниченно, а для мышинной модели ПГ этот вопрос ранее не исследовался.

Поэтому целью нашей работы стало комплексное изучение изменений в портальной вене и печеночной артерии у мышей в условиях ПГ, индуцированной перевязкой общего желчного протока за три недели до проведения исследований. В задачи работы входило исследование реакций сокращения и расслабления изолированных препаратов этих сосудов, а также сопоставление выявленных вазомоторных изменений с изменениями экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в регуляции сосудистого

тонуса. Особое внимание уделялось анализу состояния пуринергической сигнальной системы, которая часто задействуется в процессах физиологического и патологического ремоделирования печени и сосудов [9, 10].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использовали половозрелых самцов мышей линии C57Bl/6J, которые были разведены в виварии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова из племенного ядра, полученного из питомника Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали при световом цикле 12/12 ч, температуре от 22 до 25 °C и свободном доступе к питьевой воде и корму для грызунов (ООО “Лабораторкорм”, Москва, Россия).

*Моделирование портальной гипертензии.* ПГ моделировали путем перевязки общего желчного протока, у животных контрольной группы (КОН) проводили ложную операцию. На момент проведения операции возраст мышей составлял  $14.6 \pm 0.4$  недели в группе КОН ( $n = 19$ ) и  $15.2 \pm 0.6$  недели в группе ПГ ( $n = 12$ ) ( $p = 0.433$ ).

Мышей наркотизировали внутрибрюшинным введением смеси зоветила с ксилазином (по 17 мг/кг в 0.9%-ном растворе NaCl) и размещали на подогреваемой поверхности (37 °C). После вскрытия брюшной полости общий желчный проток осторожно отделяли от печеночной артерии и портальной вены и накладывали на него две лигатуры из хирургического шелка (5–0, ПТО “Медтехника”, Россия). Затем брюшину и кожу послойно зашивали с использованием полипропиленовой нити 5–0. Продолжительность операции составляла 30–40 мин. У животных с ложной операцией проводили такие же манипуляции за исключением перевязки общего желчного протока.

Через три недели после операции мышей подвергали эвтаназии путем декапитации, сразу собирали цельную кровь (около 500 мкл) в пробирки Eppendorf объемом 1.5 мл, взвешивали печень, у части животных (7 КОН и 6 ПГ) брали образцы ткани печени для анализа экспрессии генов методом количественной ПЦР. Также выделяли портальную вену и печеночную артерию для исследования методом количественной ПЦР (10 КОН и 6 ПГ) или в изометрическом миографе (9 КОН и 6 ПГ; препарат артерии одной мыши из группы КОН был поврежден при установке в камеру миографа). У мышей, сосуды которых исследовали в миографе, взвешивали селезенку, увеличение массы которой отражает развитие ПГ [11].

*Анализ биохимических показателей сыворотки крови.* Для получения сыворотки образцы крови сначала выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем при 4 °C в течение 40 мин. После этого образцы центрифугировали при 4300 g в течение 15 мин. Полученную сыворотку собирали и хранили при температуре –20 °C до дальнейшего анализа. Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина и прямого билирубина в сыворотке крови определяли с помощью диагностических наборов ООО “Ольвекс Диагностикум” (Россия), уровень общего холестерина определяли с помощью набора ООО “Хоспитекс Диагностика” (Россия). Измерение оптической плотности осуществляли с использованием планшетного спектрофотометра Multiskan EX (Thermo Electron Corporation, Германия).

*Исследование экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени.* Образцы ткани помещали в раствор RNA-later (Qiagen) и хранили при температуре –20 °C до проведения исследований. Выделение РНК проводили с помощью набора “Clean RNA Standard” (Евроген, Россия) в соответствии с приложенной инструкцией. Концентрацию РНК в полученных образцах определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Затем образцы обрабатывали ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реактивов “MMLV RT kit” (Евроген, Россия).

и праймеров со случайными последовательностями нуклеотидов длиной 6 п.н. С полученными образцами кДНК проводили ПЦР в реальном времени, используя прибор ДТлайт (ДНК-Технология, Россия) и реакционную смесь qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Список исследованных генов и последовательности праймеров приведены в табл. 1. Протокол проведения ПЦР включал следующие стадии: 1) денатурацию ДНК (90 °С в течение 10 мин); 2) 40 циклов ПЦР, каждый из которых состоял из этапа денатурации ДНК (30 с при 95 °С), отжига праймеров (30 с при температуре, необходимой для каждой пары праймеров (табл. 1)) и элонгации (60 с при 72 °С); 3) финальную элонгацию (10 мин при 72 °С); 4) плавление (линейное повышение температуры от 50 до 95 °С).

Для обработки результатов использовали программу RealTime\_PCR (ДНК-Технология, Россия), в которой определяли значения  $C_p$  и далее рассчитывали значения уровня экспрессии (A):  $A = E^{-C_p}$ , где E – эффективность пары праймеров, которую определяли методом последовательных разведений образца. Значения экспрессии целевых генов нормировали на среднее геометрическое значений экспрессии двух референсных генов (*Gapdh* и *Actb*) (для ткани печени) или на значение экспрессии референсного гена *Tagln* (для портальной вены) в том же образце ткани.

**Таблица 1.** Исследованные гены и последовательности праймеров для них

| Ген           | Белок                                                      | Последовательности праймеров (5'-3')                                   | T, °C |
|---------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Acta2</i>  | Альфа-актин                                                | Прямой: TCAGGGAGTAATGGTTGGAATG<br>Обратный: GGTGATGATGCCGTGTTCTA       | 60    |
| <i>Mmp9</i>   | MMP9<br>(матриксная<br>металлопротеиназа 9)                | Прямой: GGACCCGAAGCGGACATTG<br>Обратный: CGTCGTCGAAATGGGCATCT          | 60    |
| <i>Panx1</i>  | Panx1 (паннексин 1)                                        | Прямой: TAAGCTGCTTCTCCCCGAGT<br>Обратный: TGGCAAACAGCAGTAGGATG         | 60    |
| <i>P2rx1</i>  | P2X1-пуринорецептор                                        | Прямой: GACAAACCGTCGTCACCTCT<br>Обратный: ATCCCAGAGCCGATGGTAGT         | 60    |
| <i>P2rx4</i>  | P2X4-пуринорецептор                                        | Прямой: GTGACGTCATAGTCCTCTACTGT<br>Обратный: TGCTCGTAGTCTTCCACATACTT   | 60    |
| <i>Entpd1</i> | NTPDase1<br>(экто-нуклеозидтрифосфат/<br>дифосфогидролаза) | Прямой: GCTTTGATTGCTGTGGGACTGACC<br>Обратный: GCCAGGTACGCACCGATTTCATCT | 64    |
| <i>Nt5e</i>   | NT5E<br>(экто-5'-нуклеотидаза)                             | Прямой: CAAATCCCACACAACCACTG<br>Обратный: TGCTCACTTGGTCACAGGAC         | 58    |
| <i>Nos3</i>   | eNOS<br>(эндотелиальная синтаза<br>оксида азота)           | Прямой: CTGGCTTACAGAACCCAGGATG<br>Обратный: GGGCAGGTTGTAGCCCTTTGA      | 60    |
| <i>Gapdh</i>  | GAPDH                                                      | Прямой: AGGTCGGTGTGAACGGATTG<br>Обратный: TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA      | 60    |
| <i>Actb</i>   | Бета-актин                                                 | Прямой: ACAGTCCGCCTAGAAGCAC<br>Обратный: CGTTGACATCCGTAAAGACC          | 60    |
| <i>Tagln</i>  | SM22α (трансгелин)                                         | Прямой: CACAAACGACCAAGCCTTCTC<br>Обратный: TCACCAATTTGCTCAGAATCACA     | 66    |

T – температура отжига праймеров.

*Исследование вазомоторных реакций сосудов.* После эвтаназии органы брюшной полости для выделения портальной вены и печеночной артерии перемещали в чашку Петри с фосфатно-солевым раствором следующего состава (мМ): NaCl 145; KCl 4.5;  $\text{CaCl}_2$  0.1;  $\text{MgSO}_4$  1.0;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1.2; EDTA 0.025; HEPES 5.0. Для исследований вырезали кольцевые сегменты сосудов длиной 2 мм и помещали их в камеры изометрического миографа (Multi Myograph System 620M, DMT, Дания). Показания датчиков силы оцифровывали с частотой 10 Гц и регистрировали на компьютере с использованием аналого-цифрового преобразователя E14–140 (L-Card, Россия) и программы PowerGraph 3.3 (ДИСофт, Россия). В ходе эксперимента камеры миографа были заполнены раствором следующего состава (мМ): NaCl 120;  $\text{NaHCO}_3$  26; KCl 4.5;  $\text{CaCl}_2$  1.6;  $\text{MgSO}_4$  1.0;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1.2; D-глюкоза 5.5; EDTA 0.025; HEPES 5.0, также проводилась аэрация газовой смесью 5%  $\text{CO}_2$  + 95%  $\text{O}_2$  для поддержания pH 7.4. Раствор нагревали до 37 °C и поддерживали эту температуру на протяжении всего эксперимента. В начале эксперимента устанавливали растяжение препарата, оптимальное для сокращения: для препаратов артерии использовали стандартную процедуру [12], а растяжение венозных препаратов соответствовало трансмуральному давлению 10 мм рт. ст. Перед началом основного протокола проводили активацию препаратов с помощью KCl (60 мМ) и фенилэфрина (агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов, 10 мкМ). После каждого воздействия проводили стандартную отмывку: раствор в камере полностью заменяли сначала 3 раза подряд и затем еще 2 раза, каждый раз через 5 мин. Такую же отмывку проводили после всех фармакологических воздействий в ходе эксперимента; промежуток времени между окончанием отмывки и следующим фармакологическим воздействием составлял не менее 5 мин.

В основной части протокола тестировали реакции сосудов на агонист рецепторов тромбосана A2 U46619 (кумулятивное повышение концентрации от 0.0001 до 1 мкМ, 3 мин в каждой концентрации) и на однократное добавление АТФ в концентрации, обеспечивающей реакцию порядка 30% от максимальной силы сокращения при действии U46619 (100 мкМ для печеночной артерии и 1 мкМ для портальной вены). Также для большинства препаратов исследовали реакции на ацетилхолин (0.001 – 10 мкМ, 1 мин в каждой концентрации) и донор оксида азота DEA-NO (0.001 – 10 мкМ, 3 мин в каждой концентрации, на фоне ингибирования синтеза NO (L-NNA, 100 мкМ)). Перед аппликацией ацетилхолина и DEA-NO создавали предсокращение препаратов с использованием фенилэфрина (агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов, 10 мкМ). Концентрации ацетилхолина и DEA-NO в камере миографа также повышали кумулятивно.

Все фармакологические препараты были получены из фирмы Sigma-Aldrich (США), кроме L-NNA (производитель – Alexis Biochemicals, США).

Обработку результатов проводили в программах PowerGraph 3.3 и GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США). Из всех значений силы, зарегистрированных в течение эксперимента, вычитали значение пассивной силы, которое соответствует полному расслаблению гладкой мышцы препарата (при добавлении 2 мМ ЭГТА в конце эксперимента). В зависимости “концентрация – эффект” на U46619 определяли значение силы сокращения при каждой из концентраций агониста и выражали в процентах от максимального значения сокращения. Чувствительность препаратов к U46619 оценивали по концентрации агониста, вызывающей полумаксимальную реакцию ( $\text{EC}_{50}$ ), для вычисления этого показателя индивидуальные зависимости “концентрация – эффект” аппроксимировали уравнением сигмоидальной зависимости в программе GraphPad Prism 8.0.1.

Для сравнения максимальных ответов на U46619 между группами их нормировали на удвоенную длину сегмента сосуда [12]. Для реакций на АТФ определяли пиковое значение силы и нормировали его на максимальный сократительный ответ, вызванный U46619. При обработке зависимостей “концентрация – эффект” для вазорелаксантов (ацетилхолина и DEA-NO) определяли значения силы на уровне предсокращения

и при добавлении каждой концентрации вещества, затем все полученные значения выражали в процентах от уровня предсокращения.

*Статистический анализ данных.* Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism 8.0.1. Соответствие распределения данных в выборках нормальному проверяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Использовали критерий Манна–Уитни и непарный *t*-тест с коррекцией Уэлча (при неравенстве дисперсий) при сравнении двух групп, а также двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений с коррекцией сферичности по Гринхаусу–Гейссеру при сравнении зависимостей “концентрация – эффект”. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха (результаты ПЦР) или среднего и стандартной ошибки среднего (остальные данные); *n* – количество животных в группе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Масса тела и органов.* В день проведения операции масса тела двух групп мышей статистически значимо не различалась (табл. 2). Однако через три недели у мышей с перевязкой общего желчного протока наблюдалось снижение массы тела по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Масса печени и масса селезенки (относительно массы тела) после перевязки желчного протока были значительно больше, чем в контроле (табл. 2).

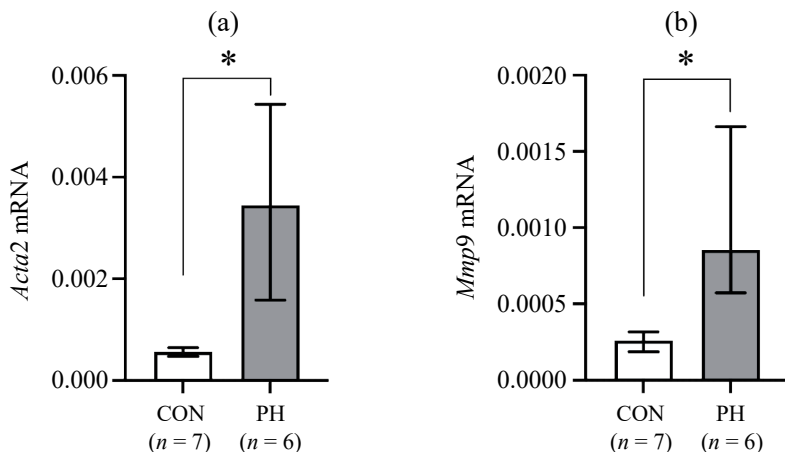
*Биохимия крови.* Для оценки функционального состояния печени были определены следующие биохимические показатели сыворотки крови: активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы, содержание общего билирубина, прямого билирубина и общего холестерина. У мышей с перевязкой желчного протока все исследованные показатели крови были увеличенными (табл. 2).

**Таблица 2.** Масса тела, масса органов и биохимические показатели крови у двух групп мышей

| Показатели                       | Группы мышей |                 |
|----------------------------------|--------------|-----------------|
|                                  | КОН          | ПГ              |
| Масса тела до операции, г        | 26.1 ± 0.6   | 26.3 ± 0.4      |
| Масса тела при забое, г          | 26.3 ± 0.5   | 20.1 ± 0.5*     |
| Масса печени, % от массы тела    | 5.56 ± 0.19  | 7.09 ± 0.16*    |
| Масса селезенки, % от массы тела | 0.31 ± 0.02  | 0.62 ± 0.07*    |
| АЛТ, мкмоль/(с×л)                | 0.43 ± 0.02  | 0.90±0.14*      |
| Щелочная фосфатаза, мкмоль/(с×л) | 241.8 ± 18.7 | 1983.0 ± 300.8* |
| Билирубин общий, мкмоль/л        | #            | 317.6 ± 19.8    |
| Билирубин прямой, мкмоль/л       | #            | 192.6 ± 18.4    |
| Холестерин общий, ммоль/л        | 2.69 ± 0.14  | 11.13 ± 1.30*   |

\* $p < 0.05$  (непарный *t*-тест с коррекцией Уэлча); # – значения ниже уровня детекции (5 мкмоль/л). Количество мышей в группах: КОН – 19, ПГ – 12 (для селезенки: КОН – 9, ПГ – 6).

**Маркеры фиброза печени.** Для подтверждения развития патологии печени мы провели анализ экспрессии генов, повышение транскрипции которых отражает развитие фиброза ткани: *Acta2* (альфа-актин) и *Mmp9* (матриксная металлопротеиназа типа 9). Было получено, что у мышей с перевязкой желчного протока через 3 недели после операции повышается содержание мРНК обоих исследованных генов: *Mmp9* и *Acta2* (рис. 1).



**Рис. 1.** Содержание мРНК маркеров фиброза альфа-актина (а) и матриксной металлопротеиназы 9 (б) в ткани печени мышей контрольной группы (CON) и группы с портальной гипертензией (PH). Значения нормированы на среднее геометрическое значений для генов *Gapdh* и *Actb* в том же образце ткани. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; \* $p < 0.05$  – критерий Манна–Уитни.

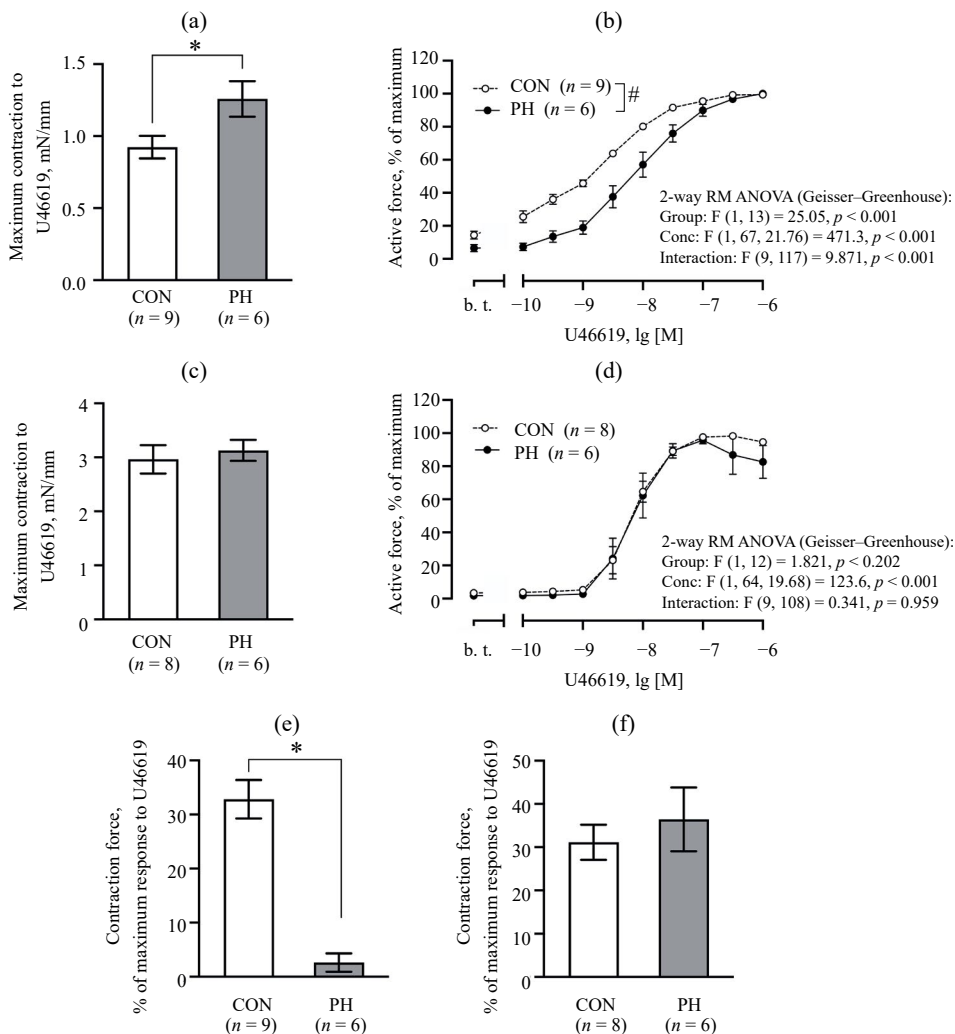
#### *Сократительные реакции сосудов печени на активацию рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub>*

В ходе экспериментов для портальной вены и печеночной артерии были построены зависимости “концентрация–эффект” в ответ на кумулятивное повышение концентрации U46619. Для портальной вены максимальная сила сокращения наблюдалась при концентрации U46619 в диапазоне 0.3–1.0 мкМ (рис. 2а), в то время как для печеночной артерии – при 0.1–0.3 мкМ (рис. 2с).

Наши исследования показали, что максимальный ответ препаратов портальной вены на U46619 при перевязке желчного протока повышается (рис. 2а), тогда как относительные реакции на промежуточные концентрации U46619, напротив, снижаются (рис. 2б). Значение  $EC_{50}$  для препаратов вены у мышей с перевязкой протока было значительно выше, чем в контроле ( $11.7 \pm 5.0$  и  $2.4 \pm 0.4$  нМ соответственно,  $p < 0.05$ , непарный  $t$ -тест), что говорит о снижении чувствительности вены к U46619 при развитии ПГ.

Реакции препаратов печеночной артерии на U46619 через 3 недели после перевязки желчного протока не были изменены по сравнению с контролем (рис. 2с,д).

**Пуринергическая регуляция сосудов печени.** Аппликация АТФ вызывала хорошо выраженный сократительный ответ портальной вены, который достигал пикового значения в течение минуты и затем спадал в течение 5–6 мин. Реакция печеночной артерии на АТФ также была транзиторной, но в этом случае пик сокращения наблюдался через 20–30 с, а спад – в течение 2–3 мин. Следует отметить, что препараты вены и артерии сильно различались по реактивности на АТФ – для получения сопоставимых

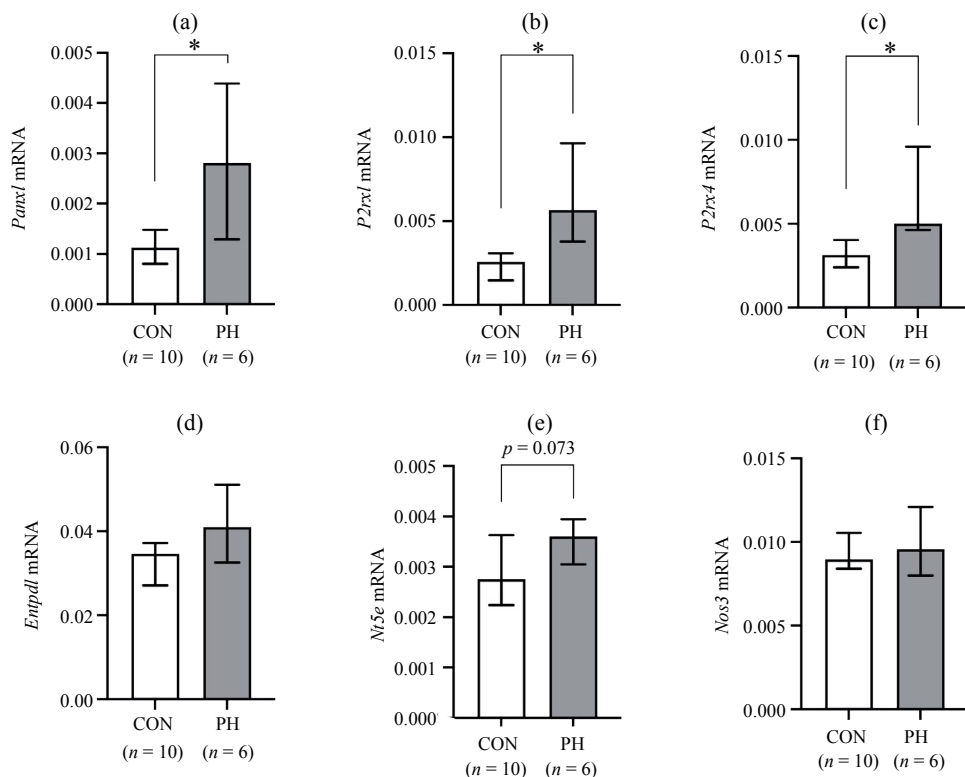


**Рис. 2.** Реакции сосудов печени на вазоконстрикторы у мышей контрольной группы (CON) и группы с портальной гипертензией (PH). (а, с) – Максимальные сократительные ответы препаратов портальной вены (а) и печеночной артерии (с) на U46619. (b, d) – Сократительные ответы препаратов портальной вены (b) и печеночной артерии (d) на U46619 при кумулятивном повышении концентрации. (е, f) – Амплитуда вызванного АТФ сокращения в портальной вене (е, 1 мкМ) и печеночной артерии (f, 100 мкМ). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; \* $p < 0.05$  – непарный  $t$ -тест с коррекцией Уэлча; # $p < 0.05$  – двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений с коррекцией по Гринхаусу–Гейссеру.

сократительных ответов (примерно 30% от максимального сокращения на U46619) в случае артерии требовалась концентрация на два порядка выше, чем в случае вены (100 мкМ и 1 мкМ соответственно). У мышей с ПГ наблюдалось значительное снижение пика сократительного ответа портальной вены на АТФ (рис. 2е), тогда как реакция артерии на АТФ у мышей существенно не изменялась по сравнению с контролем (рис. 2f).

В связи со значительным снижением сосудистой реакции портальной вены на АТФ при ПГ мы исследовали возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе этого

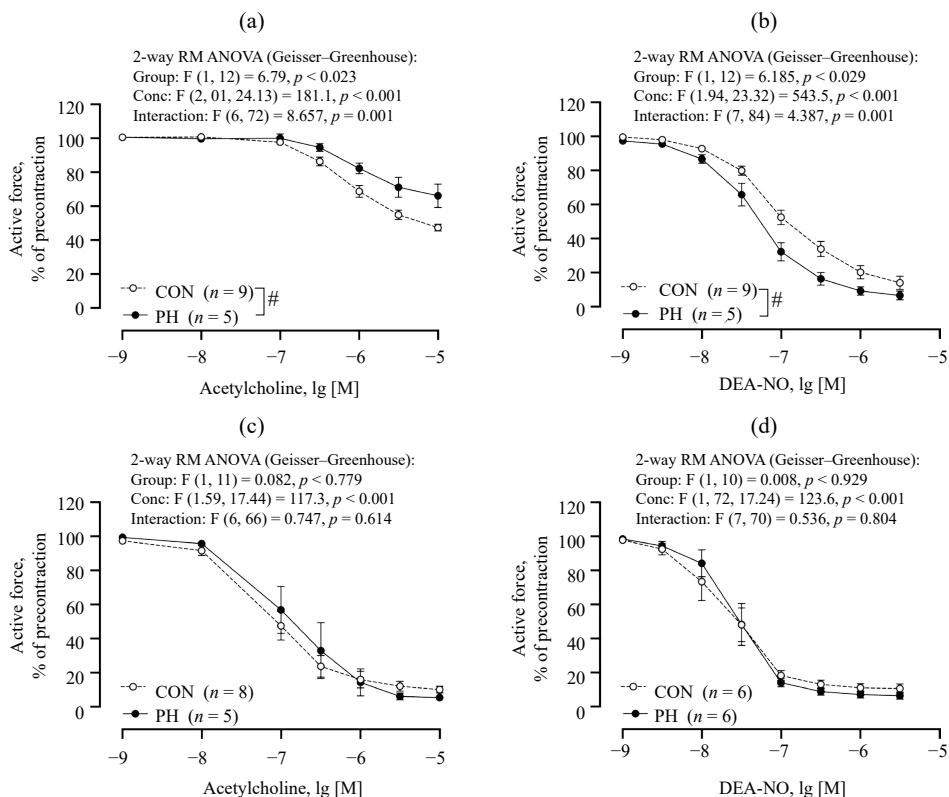
явления: были проанализированы уровни экспрессии генов ключевых компонентов пуринаргической регуляторной системы. Результаты показали повышение в портальной вене мышей с ПГ содержания мРНК гена *Panx1* (рис. 3а), кодирующего трансмембранный белок паннексин 1. Этот белок формирует каналы, через которые АТФ выходит из клетки во внеклеточное пространство, где функционирует как сигнальная молекула [13]. Также наблюдалось повышение уровней мРНК пуринаргических рецепторов P2X1 и P2X4 (рис. 3б, с), которые играют важную роль в реализации сосудистых ответов на внеклеточный АТФ [14]. Уровни экспрессии эктонуклеотидазы NTPDase1 (рис. 3д), ответственной за последовательный гидролиз АТФ и АДФ до АМФ [15], не различались в вене двух групп мышей, хотя при ПГ наблюдалась тенденция к повышению уровня экспрессии NT5E (рис. 3е), катализирующей превращение АМФ в аденозин [15].



**Рис. 3.** Уровни мРНК генов, кодирующих белки-участники пуринаргической регуляции клеток, в портальной вене мышей контрольной группы (CON) и группы с портальной гипертензией (PH): паннексин 1 (а), пуринарецепторы P2X1 (б) и P2X4 (с), эктонуклеотидазы NTPDase1 (д) и NT5E (е). На панели (ф) представлены уровни экспрессии гена eNOS. В качестве референсного использован ген белка SM22. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; \* $p < 0.05$  – критерий Манна–Уитни.

**Реакции расслабления сосудов печени.** Мы сопоставляли изменения реакций сосудов на ацетилхолин, который вызывает эндотелий-зависимое расслабление, и DEA-NO, который является донором оксида азота, действующего непосредственно на гладкомышечные клетки. Было показано, что при перевязке общего желчного протока происходит уменьшение реакции расслабления портальной вены в ответ на ацетилхолин (рис. 4а), тогда как реакция данного сосуда на DEA-NO, наоборот, увеличивается

(рис. 4b). В печеночной артерии выраженность расслабления при действии как ацетилхолина (рис. 4c), так и DEA-NO (рис. 4d) оставалась сопоставимой с реакциями в контрольной группе.



**Рис. 4.** Реакции сосудов печени на вазодилаторы у мышей контрольной группы (CON) и группы с портальной гипертензией (PH): реакции расслабления препаратов портальной вены на ацетилхолин (a) и DEA-NO (b); реакции расслабления препаратов печеночной артерии на ацетилхолин (c) и DEA-NO (d). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; # $p < 0.05$  – двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений с коррекцией по Гринхаусу–Гейссеру.

Снижение вазодилаторного ответа портальной вены на ацетилхолин при развитии ПГ свидетельствует о нарушении эндотелий-зависимой регуляции ее тонуса. Поскольку в портальной вене ацетилхолин реализует свое действие преимущественно через активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [16], мы исследовали экспрессию гена *Nos3*. Однако различий в уровне мРНК между контрольной группой и группой с ПГ выявлено не было (рис 3f).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе применялась модель хронического поражения печени у мышей посредством перевязки общего желчного протока, которая позволяет индуцировать холестаз, воспаление и прогрессирующий фиброз в печени с высокой степенью воспроизводимости [17]. Это позволило нам охарактеризовать связь патологических изменений

в печени с изменениями сосудов, обеспечивающих ее кровоснабжение. В итоге было показано, что через три недели после перевязки желчного протока у мышей наблюдаются функциональные изменения в портальной вене, но не в печеночной артерии.

Прежде всего мы подтвердили развитие печеночной патологии в нашем эксперименте, основываясь на изменениях показателей крови, характерных для такого состояния. Кроме того, в печени мышей с перевязкой желчного протока наблюдалось повышение экспрессии генов *Acta2* и *Mmp9*, продукты которых задействованы в развитии фиброза. Повышение экспрессии альфа-актина является общепринятым критерием оценки развития фиброза [18], оно отражает активацию звездчатых клеток и преобразование их в миофибробласты, продуцирующие белки внеклеточного матрикса. Также миофибробласты и другие клетки печени продуцируют ферменты ремоделирования матрикса, в том числе матриксную металлопротеиназу 9 [19].

Убедившись в наличии патологических изменений в самой печени, мы сосредоточились на исследовании сосудов, снабжающих ее кровью. Портальная вена, обеспечивающая большую часть кровоснабжения печени, испытывает высокую нагрузку в условиях повышения сопротивления внутрипеченочных сосудов [20]. В нашей работе у мышей с перевязкой желчного протока наблюдалось увеличение массы селезенки, что, по данным литературы, отражает развитие ПГ [11]. Действительно, ранее было показано, что в течение трех недель после такого воздействия давление крови в портальной вене мышей повышается примерно вдвое по сравнению с нормальным уровнем [21]. Наши исследования показали, что при ПГ увеличивается максимальный сократительный ответ кольцевых препаратов портальной вены при активации рецепторов тромбосана A2. По всей видимости, такое повышение сократимости обусловлено гипертрофией кольцевого слоя гладкомышечных клеток: известно, что максимальная сила изометрического сокращения сосудистых препаратов зависит именно от толщины меди [22]. Постоянное механическое растяжение стенки вены повышенным портальным давлением может активировать ростовые сигнальные каскады, стимулируя синтез белков сократительного аппарата в гладкомышечных клетках. Это ведет к увеличению толщины меди и ее сократительной способности. Действительно, при моделировании ПГ путем частичной перевязки портальной вены было показано увеличение площади поперечного сечения меди [23, 24]. Следует отметить, что кроме кольцевого слоя, реакции которого мы исследовали в нашей методике, портальная вена имеет еще и продольный слой гладкомышечных клеток, сократимость которого при ПГ также растет [23, 24]. Исследований на кольцевых препаратах портальной вены меньше, чем на продольных, однако есть данные о том, что максимальная сократительная активность кольцевого мышечного слоя вены в ответ на эндотелин 1 повышена при ПГ, вызванной перевязкой желчного протока [7]. В экспериментах с перфузией печени через портальную вену при этой форме ПГ также наблюдалось увеличение сократительных ответов при действии норадреналина в высоких концентрациях [25].

Чувствительность портальной вены к U46619 при ПГ, напротив, снижена. Следует отметить, что при ПГ увеличивается продукция тромбосана A2 в печени [26], и это может служить причиной десенситизации тромбосановых рецепторов. По данным литературы, при ПГ, вызванной сужением портальной вены, чувствительность этого сосуда к норадреналину также снижается [27], хотя такие изменения были выявлены не во всех работах [6, 23]. По всей видимости, снижение чувствительности портальной вены к вазоконстрикторам может частично компенсировать повышение сократимости вследствие гипертрофии, что должно несколько ограничивать увеличение сократительных ответов этого сосуда при ПГ.

Эндотелий-зависимое расслабление портальной вены в ответ на ацетилхолин у мышей с перевязкой желчного протока ослабляется, что указывает на дисфункцию венозного эндотелия. В предыдущей работе мы показали, что ингибирование синтеза NO практически полностью устраняет реакции препаратов портальной вены на ацетилхолин

как у здоровых мышей, так и у мышей с ПГ [16], что предполагает связь эндотелиальной дисфункции со снижением доступности NO для гладкомышечных клеток вены. Ранее в работе с перфузией печени крыс было показано уменьшение реакций на ацетилхолин в пораженной циррозом печени по сравнению с нормой, и это также было связано с изменением NO-компонента реакции [28]. На уменьшение влияния NO в портальной вене у мышей с ПГ указывает и увеличение реакций расслабления вены при действии DEA-NO. Известно, что снижение продукции NO эндотелием ведет к компенсаторному повышению чувствительности к нему гуанилатциклазы гладкомышечных клеток и увеличению расслабления сосудов при действии доноров NO [29]. Таким образом, уменьшение эндотелий-зависимого расслабления портальной вены при ПГ может быть следствием снижения продукции NO эндотелием. Хотя мы не выявили в вене мышей с ПГ изменения содержания мРНК эндотелиальной NO-синтазы, это не исключает снижения ее экспрессии на уровне белка или активности вследствие посттрансляционных модификаций. Кроме того, биодоступность NO для гладкомышечных клеток вены у мышей с ПГ может быть снижена в результате его повышенной деградации.

Еще одним важным результатом нашей работы явились данные об очень сильном снижении реакций портальной вены на однократное добавление АТФ у мышей с перевязкой общего желчного протока по сравнению с контролем. Ранее снижение реактивности на АТФ русла портальной вены при этой форме ПГ было описано в условиях перфузии этого русла. [25]. Мы показали, что это может быть связано с изменением экспрессии ряда генов, кодирующих белки-участники пуриnergической регуляции тонуса сосудов. Так, наблюдалось повышение экспрессии гена паннексина 1 – важного пути секреции АТФ из клеток [30]. Повышенное высвобождение АТФ через паннексиновые каналы неоднократно описано при воспалении и фиброзе различных тканей, в том числе печени [14]. Ранее было показано, что экспрессия паннексина 1 при obstructивном холестазе повышается в ткани печени [31], в нашей работе впервые показан сходный тип изменений в ткани портальной вены. Можно полагать, что повышение экспрессии Panx1 служит причиной увеличения секреции АТФ во внеклеточное пространство, что должно приводить к десенситизации пуринорецепторов и уменьшению сократительных ответов на АТФ.

Нами обнаружены изменения уровней экспрессии генов, кодирующих два типа пуринорецепторов, из которых P2X1 – наиболее распространенный в сосудах и многих органах, включая портальную вену [14, 32]. Следует отметить, что именно этот тип рецепторов наиболее подвержен десенситизации [32]. Активация рецепторов P2X4 также приводит к вазоконстрикции, кроме того, они могут образовывать гетеромерные комплексы с P2X1 [33]. Интересно, что рецепторы P2X4 могут быть вовлечены в развитие фиброза и цирроза печени [34].

Экспрессия пуринорецепторов в ткани вены мышей с ПГ была выше, чем в контроле. Возможно, такое изменение экспрессии носит компенсаторный характер – клетки “наращивают” экспрессию рецепторов, чтобы компенсировать снижение сократительных ответов при их активации. Однако компенсации не происходит – сократительный ответ вены на АТФ у мышей с ПГ сильно снижен. Следует, однако, отметить, что использованный нами метод количественной ПЦР позволяет судить лишь о повышении транскрипции генов, кодирующих пуринорецепторы, но не о содержании соответствующих белков и тем более не о локализации этих белков в клетке. В связи с этим мы можем лишь предполагать, что содержание пуринорецепторов в мембране гладкомышечных клеток вены мышей с ПГ увеличено по сравнению с контролем, но эти рецепторы находятся в десенситизированном состоянии вследствие увеличения содержания АТФ во внеклеточном пространстве.

Ранее было показано увеличение содержания мРНК NTPDase1 в артериях брыжейки мыши при ПГ, вызванной сужением портальной вены [35]. Такой сдвиг экспрессии NTPDase1 может способствовать снижению концентрации внеклеточного АТФ

в условиях его повышенной секреции из клеток. При нашей форме ПГ экспрессия гена эктонуклеотидазы NTPDase1 не была изменена, однако наблюдалось некоторое увеличение экспрессии гена NT5E, что может быть причиной повышения образования аденозина, особенно в условиях общей активации пуринергической системы. Вазодилаторное действие аденозина может снижать реактивность сосудов на констрикторные воздействия, в том числе на U46619 и экзогенный АТФ. Таким образом, в портальной вене нами выявлены многочисленные изменения, как адаптивного, так и компенсаторного характера. Повышение портального давления крови приводит к гипертрофии гладкомышечного слоя стенки вены, но сопровождается снижением реакции на умеренные концентрации вазоконстрикторов, в том числе в результате многочисленных изменений в пуринергической сигнальной системе, также развивается эндотелиальная дисфункция. В печеночной артерии, в отличие от портальной вены, все эти механизмы регуляции сосудистого тонуса не были изменены, что может быть связано с относительно короткой длительностью воздействия (всего 3 недели). В предыдущих работах изменения в русле печеночной артерии были показаны у крыс на более поздних сроках после перевязки желчного протока (через 4–5 и более недель) [25, 36].

Конечно, нельзя исключить, что изменения артериального русла печени, выявленные в условиях его перфузии [25, 36], отражают изменения более мелких сосудов, а не самой печеночной артерии, или же возможны видовые особенности развития сосудистых изменений в печени мышей по сравнению с крысами. Однако мы полагаем, что полученные нами результаты отражают общую закономерность развития сосудистых изменений в печени при ПГ, то есть компенсаторные изменения артериального кровоснабжения печени развиваются на более поздних сроках развития патологии по сравнению с изменениями венозного русла. Поскольку приток крови к печени по печеночной артерии сравнительно невелик [4], повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления при ПГ может меньше влиять на артериальный печеночный кровоток, чем на венозный [20]. Кроме того, следует отметить, что изменения в русле печеночной артерии в основном связаны с нарушением кровоснабжения печени по портальной вене и развиваются по механизму артериального буферного ответа [4] и в результате развития гипоксии в ткани печени [8]. На ранних сроках развития ПГ, пока повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления сравнительно невелико, кровоток в портальной вене может и не снижаться, если давление крови растет в такой же степени, как и сопротивление сосудов. По мере прогрессирования патологических изменений в печени эта “пропорциональность” нарушается, портальный кровоток снижается, что и вызывает компенсаторные изменения в русле печеночной артерии.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (М. Г. П., О. О. К., О. С. Т.), сбор данных (М. Г. П., О. О. К., А. А. Б.), обработка данных (М. Г. П., О. О. К., О. С. Т.), написание и редактирование статьи (М. Г. П., О. О. К., А. А. Б., О. С. Т.).

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках выполнения Государственного задания Минобрнауки (№ FFNU-2025-0046) и Программы фундаментальных исследований Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН (тема № FMFR-2024-0032).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными руководствами. Протоколы исследований с использованием животных были одобрены Комитетом по биомедицинской этике Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (№ 2 от 14.11.2023 г.).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A* (2019) Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16: 221–234.  
<https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3>
2. *Guixé-Muntet S, Quesada-Vázquez S, Gracia-Sancho J* (2024) Pathophysiology and therapeutic options for cirrhotic portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 9: 646–663.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00438-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00438-7)
3. *Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A* (2014) Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20: 2555–2563.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>
4. *Eipel C, Abshagen K, Vollmar B* (2010) Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 16: 6046–6057.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6046>
5. *Malmqvist U* (1994) Effects of long-term portal hypertension on structure, active force and content of contractile and structural proteins in smooth muscle of the rat portal vein. *Acta Physiol Scand* 150: 171–179.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1994.tb09674.x>
6. *Yoshimura T, Arita M, Kobayashi M* (1988) Characteristics of contractile response of isolated portal veins from chronic portal hypertensive rats under altered levels of external  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , and norepinephrine concentrations: a comparison with normal Wistar rats. *Jpn J Physiol* 38: 459–478.  
<https://doi.org/10.2170/jjphysiol.38.459>
7. *Kamath PS, Tyce GM, Miller VM, Edwards BS, Rorie DK* (1999) Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 30: 401–407.  
<https://doi.org/10.1002/hep.510300235>
8. *Moeller M, Thonig A, Pohl S, Ripoll C, Zipprich A* (2015) Hepatic arterial vasodilation is independent of portal hypertension in early stages of cirrhosis. *PLoS One* 10: e0121229.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121229>
9. *Jain S, Jacobson KA* (2021) Purinergic signaling in liver pathophysiology. *Front Endocrinol* 12: 718429.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718429>
10. *Mata-Martínez E, Ramírez-Ledesma MG, Vázquez-Victorio G, Hernández-Muñoz R, Díaz-Muñoz M, Vázquez-Cuevas FG* (2024) Purinergic signaling in non-parenchymal liver cells. *Int J Mol Sci* 25: 9447.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25179447>
11. *Li L, Duan M, Chen W, Jiang A, Li X, Yang J, Li Z* (2017) The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med* 15: 111.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-017-1214-8>
12. *Mulvany MJ, Halpern W* (1977) Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Circ Res* 41: 19–26.  
<https://doi.org/10.1161/01.res.41.1.19>
13. *Michalski K, Syrjanen JL, Henze E, Kumpf J, Furukawa H, Kawate T* (2020) The Cryo-EM structure of a pannexin 1 reveals unique motifs for ion selection and inhibition. *eLife* 9: e54670.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.54670>
14. *Burnstock G, Ralevic V* (2014) Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol Rev* 66: 102–192.  
<https://doi.org/10.1124/pr.113.008029>

15. Zimmermann H (2000) Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 362: 299–309.  
<https://doi.org/10.1007/s002100000309>
16. Печкова МГ, Кирюхина ОО, Кондаков ИП, Тарасова ОС (2025) Исследование изменений сократительной активности портальной вены мыши при перевязке общего желчного протока. *Авиакосм экол мед. Принята в печать.* [Pechkova MG, Kiryukhina OO, Kondakov IP, Tarasova OS (2025) Study of changes in contractile activity of the mouse portal vein after common bile duct ligation. *Aerospace Environment Med.* Accepted for publicat. (In Russ)].
17. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham-Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, Weiskirchen R (2015) Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *J Vis Exp* e52438.  
<https://doi.org/10.3791/52438>
18. Cichoz-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B (2008) Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl 2: 231–238.  
<https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch51>
19. Wang Y, Jiao L, Qiang C, Chen C, Shen Z, Ding F, Lv L, Zhu T, Lu Y, Cui X (2024) The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* 171: 116116.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116116>
20. Iwakiri Y (2014) Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 18: 281–291.  
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.12.001>
21. Geerts AM, Vanheule E, Praet M, Van Vlierberghe H, De Vos M, Colle I (2008) Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation. *Int J Exp Pathol* 89: 251–263.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00597.x>
22. Mulvany MJ, Hansen OK, Aalkjaer C (1978) Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circ Res* 43(6): 854–864.  
<https://doi.org/10.1161/01.res.43.6.854>
23. Arner A, Malmqvist U, Uvelius B (1985) Effects of Ca<sup>2+</sup> on force-velocity characteristics of normal and hypertrophic smooth muscle of the rat portal vein. *Acta Physiol Scand* 124: 153–159.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb00044.x>
24. Malmqvist U, Arner A (1988) Contractile properties during development of hypertrophy of the smooth muscle in the rat portal vein. *Acta Physiol Scand* 133: 49–61.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1988.tb08380.x>
25. Yang W, Benjamin IS, Moore K, Portmann B, Alexander B (2003) The action of nitric oxide on hepatic haemodynamics during secondary biliary cirrhosis in the rat. *Eur J Pharmacol* 461: 41–48.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01301-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01301-3)
26. Yokoyama Y, Xu H, Kresge N, Keller S, Sarmadi AH, Baveja R, Clemens MG, Zhang JX (2003) Role of thromboxane A<sub>2</sub> in early BDL-induced portal hypertension. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 284: G453–G460.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00315.2002>
27. Johansson B (1976) Structural and functional changes in rat portal veins after experimental portal hypertension. *Acta Physiol Scand* 98: 381–383.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1976.tb10324.x>
28. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ (1998) Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 28: 926–931.  
<https://doi.org/10.1002/hep.510280405>
29. Brandes RP, Kim D, Schmitz-Winnenthal FH, Amidi M, Gödecke A, Mülsch A, Busse R (2000) Increased nitrovasodilator sensitivity in endothelial nitric oxide synthase knockout mice: role of soluble guanylyl cyclase. *Hypertension* 35: 231–236.  
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.231>

30. *Penuela S, Gehl R, Laird DW* (2013) The biochemistry and function of pannexin channels. *Biochim Biophys Acta* 1828: 15–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.01.017>
31. *Crespo Yanguas S, da Silva TC, Pereira IVA, Maes M, Willebrords J, Shestopalov VI, Goes BM, Sayuri Nogueira M, Alves de Castro I, Romualdo GR, Barbisan LF, Gijbels E, Vinken M, Cogliati B* (2018) Genetic ablation of pannexin1 counteracts liver fibrosis in a chemical, but not in a surgical mouse model. *Arch Toxicol* 92: 2607–2627.  
<https://doi.org/10.1007/s00204-018-2255-3>
32. *Lewis CJ, Evans RJ* (2001) P2X receptor immunoreactivity in different arteries from the femoral, pulmonary, cerebral, coronary and renal circulations. *J Vasc Res* 38: 332–340.  
<https://doi.org/10.1159/000051064>
33. *Harhun MI, Povstyan OV, Albert AP, Nichols CM* (2014) ATP-evoked sustained vasoconstrictions mediated by heteromeric P2X1/4 receptors in cerebral arteries. *Stroke* 45: 2444–2450.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005544>
34. *Ulrich H, Glaser T, Thomas AP* (2025) Purinergic signaling in liver disease: calcium signaling and induction of inflammation. *Purinergic Signal* 21: 69–81.  
<https://doi.org/10.1007/s11302-024-10044-9>
35. *Sun X, Cárdenas A, Wu Y, Enjyoji K, Robson SC* (2009) Vascular stasis, intestinal hemorrhage, and heightened vascular permeability complicate acute portal hypertension in cd39-null mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 297: G682–G690.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90703.2008>
36. *Zipprich A, Loureiro-Silva MR, Jain D, D'Silva I, Groszmann RJ* (2008) Nitric oxide and vascular remodeling modulate hepatic arterial vascular resistance in the isolated perfused cirrhotic rat liver. *J Hepatol* 49: 739–745.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.027>

## A Comparison of Changes in the Portal Vein and Hepatic Artery during Portal Hypertension Induced by Common Bile Duct Ligation in Mice

M. G. Pechkova<sup>a,\*</sup>, O. O. Kiryukhina<sup>b</sup>, A. A. Borzykh<sup>a</sup>, and O. S. Tarasova<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

\*e-mail: marta.peckovva@gmail.com

Portal hypertension (PH) develops in various liver diseases and is associated with impaired hepatic blood flow. The aim of this study was to compare the effects of PH on changes in the blood vessels supplying the liver – the portal vein and hepatic artery. In male C57Bl/6J mice, PH was induced by common bile duct ligation, while the control group underwent a sham operation. Three weeks later, the animals were euthanized, their organs (liver and spleen) were weighed, and samples of blood (for biochemical analysis) and liver tissue (for gene expression analysis using quantitative PCR) were collected. Additionally, the portal vein and hepatic artery were isolated for functional studies using an isometric wire myograph or for gene expression analysis. Liver pathology was confirmed by an increase in liver weight relative to body weight, alterations in blood biochemical parameters (elevated ALT and alkaline phosphatase activity, increased levels of total bilirubin, direct bilirubin, and total cholesterol), and upregulation of fibrosis-associated genes (*Acta2* and *Mmp9*). Spleen weight was increased in bile duct-ligated mice compared to the control group, which is typical of PH. The portal vein in PH mice showed an increased maximal contractile response to U46619 (a thromboxane A2 receptor agonist), along with decreased sensitivity to this agonist, reduced acetylcholine-induced relaxation, and enhanced sensitivity to nitric oxide. Furthermore, ATP-induced contractile responses were attenuated, which was accompanied by an increase in the expression of genes involved in purinergic signaling (*Panx1*, *P2rx1*, *P2rx4*, and *Nt5e*). No significant functional changes were observed in the hepatic artery of PH mice. These findings suggest that the portal vein is predominantly affected at the early stages of PH and underscore its central role in the vascular dysfunction associated with liver pathology.

**Keywords:** portal vein, hepatic artery, thromboxane A2, ATP, acetylcholine, nitric oxide