
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**БЫСТРАЯ АДАПТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОДАВЛЕНА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДИСФУНКЦИИ БАРОРЕФЛЕКТОРНОГО
КОНТРОЛЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

© 2024 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. академика
Е. И. Чазова, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: ferk_88@list.ru

Поступила в редакцию 25.08.2024 г.

После доработки 28.09.2024 г.

Принята к публикации 01.10.2024 г.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сопровождается подъемом давления в малом круге кровообращения; для ЛАГ характерна активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Изменение барорецепторной регуляции системного кровообращения, тесно переплетенной с СНС и РААС, при ЛАГ не исследовано. В работе изучали барорецепторную реакцию (БРР) в хронической монокроталиновой (МКТ) модели ЛАГ у крыс (Wistar, 290 ± 30 г, 2–4 месяца). Для индукции вазомоторных ответов хронически катетеризованным, бодрствующим контрольным животным и животным с ЛАГ (4 недели после инъекции МКТ) градуально, последовательно вводили агонист α 1-адренорецепторов (фенилэфрин) и донор NO (нитропруссид натрия). Среднее артериальное давление и ЧСС регистрировали только при действии вазоактивных соединений, при действии вазоактивных соединений на фоне ангиотензина-II (АП II), атропина. Рассчитывали параметры, характеризующие барорецепторное изменение ЧСС: наибольшую и наименьшую достижимую ЧСС ($ЧСС_{max}$, $ЧСС_{min}$), рефлекторную тахикардию ($ТК_{БРР}$) и брадикардию ($БК_{БРР}$), диапазон ($A_{БРР}$) и индекс чувствительности ($ИЧ_{БРР}$) барорецепторной реакции (БРР). У крыс с ЛАГ наблюдали значимое снижение $ЧСС_{max}$, $ТК_{БРР}$, $A_{БРР}$, а также индекса чувствительности БРР, но не $БК_{БРР}$. При введении через 4 недели после начала эксперимента АП II приводит к заметным, но различным изменениям параметров БРР у контрольных крыс и у крыс с ЛАГ. У крыс с ЛАГ АП II вызывает менее значимые изменения $ЧСС_{max}$ и $ТК_{БРР}$, чем у животных контрольной группы. АП II незначительно влияет на парасимпатический компонент барорецепторного рефлекса у крыс с ЛАГ. Таким образом, в условиях МКТ модели у крыс ЛАГ оказывает существенное влияние на барорецепторную регуляцию. Это влияние манифестирует в уменьшении диапазона и чувствительности БРР. ЛАГ не одинаково влияет на симпатический и парасимпатический компоненты барорецепторной регуляции ЧСС. В модели ЛАГ влияние АП II на БРР оказывается снижен. В заключение – ЛАГ приводит к нарушению немедленных, рефлекторных механизмов регуляции ЧСС и кровообращения в большом круге.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ритм сердца, системное кровообращение, барорецепторная реакция, парасимпатическая регуляция ЧСС, ангиотензин II

ВВЕДЕНИЕ

Состояние, сопровождающееся значительно увеличенным средним давлением в легочных артериях, повышенным правожелудочковым систолическим давлением, гипертрофией правого желудочка, обструктивными изменениями сосудов в легких, а также снижением перфузии в малом круге кровообращения, определяется как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [1]. Исследованию ЛАГ посвящено значительное количество работ [2], большинство из которых направлено на изучение функциональных и структурных перестроек в малом круге кровообращения. Тем не менее ремоделирование и дисфункция малого круга кровообращения при ЛАГ приводит к изменению системной гемодинамики. При ЛАГ наблюдается ослабление способности сосудов большого круга развивать и поддерживать тонус [3], ЛАГ приводит к нарушению регионарного кровотока, микроциркуляции в целом ряде сосудистых бассейнов организма [4–7] за счет перестройки локальных механизмов стабилизации давления [4, 8]. Известно, что ЛАГ сопровождается увеличением активности ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), повышением тонуса симпатического отдела (СНС) вегетативной нервной системы (ВНС) [9, 10], ростом уровня циркулирующего адреналина, ангиотензина-II (АП) [11]. Также при ЛАГ наблюдается повышение уровня вазопрессина, что синергично с альдостероном способствует реабсорбции ионов натрия, увеличению объема циркулирующей жидкости [12] и оказывает влияние на долгосрочную регуляцию системной гемодинамики.

Накапливаются данные, указывающие на перестройку механизмов немедленной регуляции гемодинамики в большом круге при ЛАГ. Барорецепторная реакция (БРР), обусловленная сдвигом баланса активности парасимпатического и симпатического отделов ВНС, является центральным элементом системы, отвечающей за немедленную, рефлекторную координацию сердечного выброса и артериального давления (АД).

Установлено, что у пациентов с ЛАГ наблюдается существенное снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), проявляющееся в уменьшении кумулятивной спектральной мощности (КСМ). Уменьшение ВСР связывают с ослаблением вегетативного контроля ЧСС и рассматривают как один из прогностических признаков ЛАГ [10, 13, 14].

Более того, в клинических исследованиях показано, что степень нарушения вегетативной регуляции ЧСС у пациентов пропорциональна тяжести ЛАГ [10, 13]. Ослабленная связь флуктуаций ЧСС и АД наблюдается у пациентов с ЛАГ при спонтанных и вызванных отклонениях АД. Для пациентов с ЛАГ также характерно увеличение длительности периода восстановления ЧСС покоя после физической нагрузки [15, 16]. Проба Вальсальвы при ЛАГ вызывает обмороки, увеличивает риск внезапной сердечной смерти [17], что также указывает на ослабленную способность к стабилизации ЧСС со стороны ВНС. Подавленный быстрый контроль ЧСС, вероятно, является причиной увеличенной подверженности аритмиям пациентов с ЛАГ [18]. Совокупность имеющихся сведений позволяет предположить, что ЛАГ затрагивает БРР и сопровождается т. н. барорефлекторной дисфункцией [19].

Однако остается неизвестным, в какой степени и какой именно компонент барорецепторной регуляции системной гемодинамики и ЧСС изменен или подавлен, а также каково соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС при ЛАГ.

В данной работе впервые прямо исследуется функционирование барорецепторного рефлекса, диапазон колебаний ЧСС, возникающих в ответ на вазоконстрикторные либо вазодилататорные стимулы, в экспериментальной *in vivo* модели ЛАГ. Так как активность симпатического отдела ВНС, чувствительность тканей к адренергическим воздействиям подвержены модуляции РААС, в данной работе изучено влияние АП на барорецепторный контроль ЧСС в условиях легочной гипертензии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

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

Катетеризация

Для хронической регистрации АД, ЧСС и инфузии вазоактивных соединений крысам контрольной и экспериментальной групп вживляли один внутриартериальный и два внутривенных комбинированных полиуретановых катетера (Instechlabs, США), подключенных к трехканальным устройствам сосудистого доступа (УСД, VABR3B/22, Instechlabs, США). Катетеризацию осуществляли стандартным способом наркотизированным животным (золетил-100, в. б., 0.1 мл на 100 г массы тела) по методике, описанной ранее [3].

Регистрация среднего артериального давления и ЧСС

Среднее артериальное давление (САД) и ЧСС регистрировали в модифицированной установке для работы с бодрствующими животными прямым методом, как описано ранее [3]. В эксперимент животных брали по окончании периода восстановления через 6 суток после вживления катетеров. Для регистрации САД артериальный катетер и УСД подключали к датчику давления (Gould Statham 23PB, США) и мостовому усилителю (Biograph-4, Россия), сигнал от которого поступал на АЦП (National Instruments, США). Запись сигналов осуществляли с помощью ПО (National Instruments, LabView RunTime Engine) с частотой 10 КГц. Для предотвращения тромбообразования в артериальном катетере осуществляли его промывку 10%-ным раствором гепарина (5000 Ед) в физиологическом растворе (1–1.5 мкл/мин).

Индукция и верификация ЛАГ

Для индукции ЛАГ использовали стандартный подход [20], основанный на однократном введении монокроталина (МКТ, Sigma Aldrich, подкожно, 60 мг/кг, 0.3 мл). Индивидуальную навеску МКТ готовили непосредственно перед введением и растворяли в физиологическом растворе с титрованием 0.1 нормальной HCl до полного растворения осадка (рН раствора МКТ доводили до 7 титрованием 0.2 N NaOH). Животным контрольной группы вводили физиологический раствор (0.3 мл). ЛАГ индуцировали только у тех животных, которые через 6 суток после вживления катетеров демонстрировали нормальный уровень САД (100 ± 10 мм рт. ст.), ЧСС покоя (360 ± 30 уд/мин), ректальную температуру 37 ± 0.5 °C, а также суточный объем потребляемой жидкости (30 ± 10 мл). Формирование ЛАГ подтверждали, выявляя структурные и функциональные признаки гипертрофии правого желудочка методом эхокардиографии с помощью УЗИ-аппарата Visual Sonics VEVO 1100 с линейным датчиком MS250 (диапазон частот 12–24 МГц), как описано ранее [3].

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), воспроизводя протокол повышения концентраций фенилэфрина (ФЭ) и нитропруссид натрия (НП) из [21] с изменениями, перечисленными ниже.

По окончании постоперационного периода восстановления, а также на 28-й (рис. 1а) день после инъекции МКТ после 30-минутного периода адаптации и контрольной записи САД / ЧСС животным вводили раствор нитропруссид натрия (1 мкг/кг/мкл, в физиологическом растворе, Sigma Aldrich) с линейно нарастающей скоростью инфузии («рамповое» введение) от 7 до 40 мкг/кг/мин за 3.5 мин (суммарный объем – 82.25 мкл, рис. 1б). Затем дожидались возвращения САД и ЧСС (20–25 мин) к контрольному уровню и осуществляли введение агониста $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1$ -АР) фенилэфрина (1 мкг/кг/мкл в физиологическом растворе, Sigma Aldrich) с линейно нарастающей скоростью инфузии от 5 до 35 мкг/кг/мин за то же время, что и НП (суммарный объем – 70 мкл, рис. 1б). Через час животным вводили раствор атропина (1 мг/кг, в/в, 0.3 мл) для блокады парасимпатической компоненты барорецепторного рефлекса. Инфузию ФЭ и НП осуществляли повторно, но на фоне атропина (рис. 1с).

В части экспериментов на следующие сутки повторяли эксперимент, но введение вазоактивных соединений и атропина осуществляли на фоне непрерывной инфузии ангиотензина II, который добавляли в промывочную смесь для артериального катетера (АП, 1.5 нг/кг/мин, в/в, в 1%-ном растворе БСА в физиологическом растворе, 2.5%-ный раствор гепарина 5000 Ед, суммарный объем ~ 400–500 мкл). Инфузию АП начинали за 60 мин до введения НП (рис. 1). Для инфузии НП / ФЭ использовали два отдельных внутривенных катетера.

Оценка диапазона и чувствительности барорефлекторной реакции

В ходе периода «рампового» введения НП или ФЭ вычисляли пары значений САД и ЧСС для каждого кардиоцикла (рис. 2а). Последовательные пары значений САД и ЧСС использовали для построения регрессионной кривой барорецепторной реакции (кривой «САД-ЧСС», рис. 2б). Для получения регрессионной кривой использовали специализированное ПО («Data Processing», Лукошкова), реализованное в среде Lab-View и основанное на ранее описанных численных методах аппроксимации [22, 23] и алгоритмах Левенберга – Марквардта. Четырехпараметрическая логистическая регрессионная кривая имеет уравнение вида:

$$y(x) = c + \frac{d - c}{1 + \exp(b(x - \tilde{e}))},$$

где $\tilde{e}$ – значение по оси абсцисс для точки перегиба кривой, b – коэффициент крутизны кривой, c – наименьшее асимптотическое значение, интерпретируемое как наименьшее достижимое (минимальное) значение ЧСС ($ЧСС_{\min}$), d – наибольшее асимптотическое значение, интерпретируемое как наибольшее достижимое (максимальное) значение ЧСС ($ЧСС_{\max}$), наблюдаемое при индукции барорецепторной реакции ФЭ и НП [21]. Асимптотические значения регрессионной кривой использовали для минимизации межиндивидуальной вариабельности шириты диапазона отклонений САД и ЧСС при действии вазоактивных соединений.

В качестве индекса чувствительности барорецепторной реакции ($ИЧ_{\text{БРР}}$) использовали максимальное значение производной регрессионной кривой БРР. Используя регрессионную кривую, также рассчитывали диапазон барорефлекторной реакции ($A_{\text{БРР}}$)

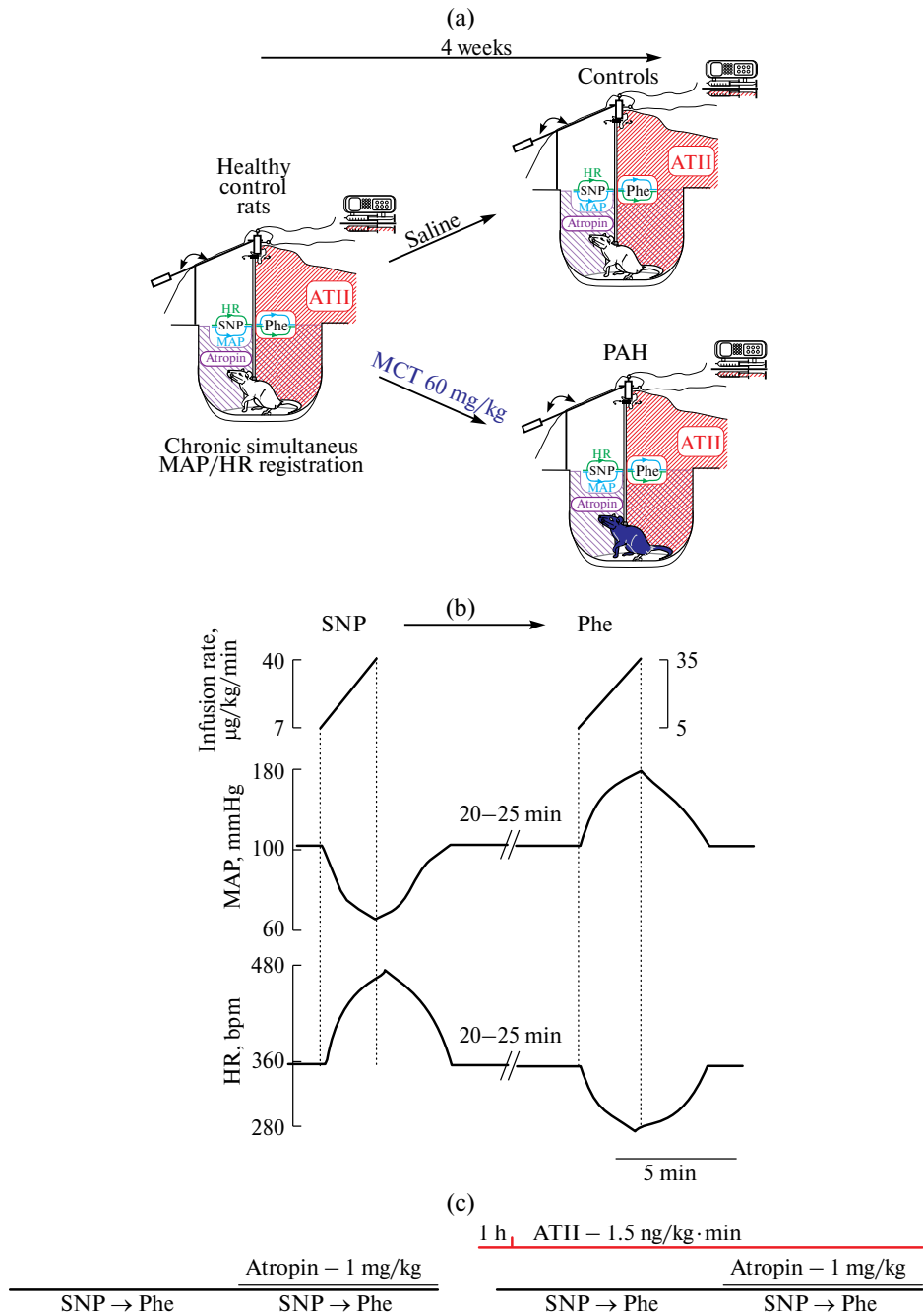


Рис. 1. (a) – схема экспериментальных воздействий в группах при моделировании ЛАГ. Светло-синий – формирующаяся ЛАГ (2 недели), синий – сформированная ЛАГ (4 недели). Красная штриховка – инфузия ангиотензина II. Фиолетовая штриховка – инфузия атропина. МКТ – монокроталин. (b) – схематическое представление вазомоторных ответов в сосудистом русле большого круга кровообращения при оценке барорецепторной реакции (БРР). (c) – схема, демонстрирующая последовательность применения вазомоторных соединений при оценке БРР. САД – среднее артериальное давление, НП – нитропруссид натрия, ФЭ – фенилэфрин.

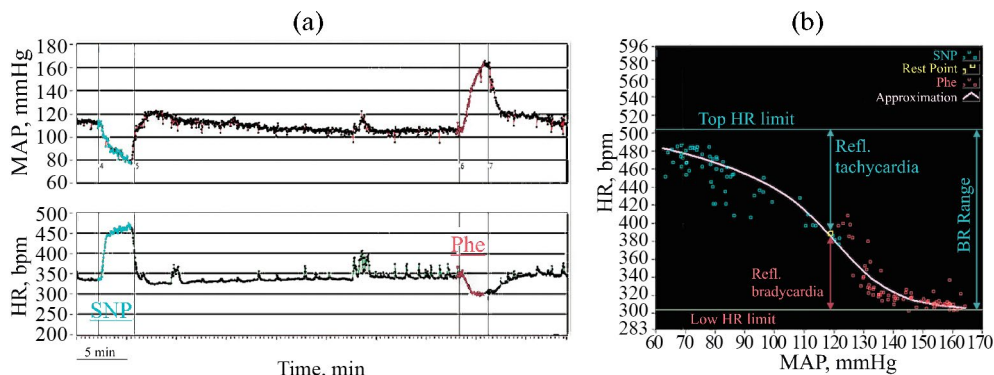


Рис. 2. (a) – репрезентативные записи, получаемые при последовательном анализе кардиоциклов и демонстрирующие синхронные отклонения САД и ЧСС при рамповом внутривенном введении животным нитропруссид (НП, голубой) или фенилэфрина (ФЭ, красный). (b) – репрезентативный пример кривой барорецепторной реакции (БРР), получаемой при логистической аппроксимации рефлекторного изменения ЧСС, вызванного введением нитропруссид и фенилэфрина. Показаны рассчитываемые характеристические параметры БРР. Горизонтальными линиями показаны наибольшее (сверху) и наименьшее (снизу) асимптотические значения, интерпретируемые как максимальное и минимальное значения ЧСС.

как разницу между $ЧСС_{max}$ и $ЧСС_{min}$. Определяли ЧСС покоя как среднее значение ЧСС за 1 мин, наблюдаемое за 1 мин до введения вазоактивных соединений. Также рассчитывали величину рефлекторной тахикардии ($ТК_{БРР}$) и брадикардии ($БК_{БРР}$) как разность между $ЧСС_{max}$ или $ЧСС_{min}$ и ЧСС покоя.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программную среду R [24]. В тех случаях, когда в индивидуальных кривых БРР после аппроксимации параметры ($ЧСС_{min, max}$ и др.) принимали аномальные значения, использовали соответствующие значения параметров из нелинейной модели со смешанными эффектами. В данном случае подготовка результатов осуществлялась средствами пакета tidyverse [25]. Построение нелинейной модели логистических кривых со смешанными эффектами [26] производили средствами пакета nlme [27] с использованием уравнения убывающей логистической функции SSd1f из пакета nlraa [28] в 3 этапа: предварительная аппроксимация отдельных кривых (функции nlsLMlist, пакет nlraa), построение на их основе усредненной кривой (функция nlme); построение смешанной модели, включающей в себя кривые для каждой группы, с использованием параметров усредненной кривой [29].

Для статистического анализа характеристических показателей БРР строили линейные модели со смешанными эффектами с помощью пакета lme4 [30], что позволяло оценивать значимость различий в связанных и несвязанных группах. Проверка статистических гипотез для коэффициентов модели выполнялась с применением тестов Вальда и t -тестов, степени свободы для которых рассчитывались по методу Саттеруайта, средствами пакета emmeans [31]. Различия между группами принимали значимыми при $p < 0.05$. Для $ИЧ_{БРР}$ проверка статистических гипотез и расчет доверительных интервалов производили на основе логарифмически трансформированных данных (на рисунках для $ИЧ_{БРР}$ доверительные интервалы показаны без обратной трансформации). Для расчета стандартных ошибок и доверительных интервалов в линейных моделях использовался пакет clubSandwich [32] с поправкой для малых выборок «CR1» [33].

Поправку на множественные сравнения производили по методу Холма средствами пакета multcomp [34].

Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего [нпДИ; впДИ], где нпДИ и впДИ – нижний и верхний пределы доверительного интервала. Для графического представления результатов анализа использовали пакеты ggplot2 [35], gghalves [36], ggdist [37] и patchwork [38] среды R.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние ЛАГ на рефлекторную тахикардию, брадикардию, диапазон и чувствительность барорецепторного рефлекса

В наших экспериментах введение вазоконстриктора (ФЭ) с постепенно нарастающей скоростью приводило к немедленному, градуальному повышению САД, а также снижению ЧСС за счет индукции барорецепторного рефлекса. В свою очередь, рамповое введение вазодилататора (НП) приводило к немедленному снижению САД и росту ЧСС. Дозозависимое рефлекторное изменение ЧСС, вызванное введением вазоактивных соединений, имело типичный сигмоидальный характер (рис. 3а). Наибольшая достижимая ЧСС у крыс контрольной группы в начале эксперимента составляла 512.17 ± 16.7 [478.9; 545.5], а наименьшая – 289.5 ± 13.7 [262.6; 316.4] уд/мин (рис. 3а, панель «исходно»). Диапазон барорефлекторной реакции у крыс контрольной группы составлял 204.0 ± 16.7 [170.9; 237.1] уд/мин (рис. 3б, табл. 1).

У крыс с ЛАГ (4 недели после введения МКТ) наибольшая достижимая ЧСС значительно меньше ($p = 0.001$) по сравнению с исходным уровнем и составляет 440.1 ± 18.49 [403.9; 476.3] уд/мин; наименьшая достижимая ЧСС значительно не меняется и составляет 258.7 ± 14.9 [229.4; 288.0] уд/мин (рис. 3а, панель «4-я нед»). Таким образом, ЛАГ приводит к значимому уменьшению рефлекторной тахикардии (от 138.0 ± 11.9 [114.5; 161.5] до 90.3 ± 12.0 [66.4; 114.2] уд/мин, $p = 0.0029$, рис. 3с), а также диапазона барорефлекторной реакции (от 211.1 ± 7.4 [196.9; 225.4] до 166.6 ± 14.6 [137.4; 195.8], $p = 0.0031$, рис. 3б), но не влияет на рефлекторную брадикардию (рис. 3д). Также у крыс с ЛАГ значимо ($p = 0.0005$) уменьшается индекс чувствительности барорецепторной реакции (рис. 3е), (3.58 ± 0.38 [2.89; 4.43] и 2.02 ± 0.29 [1.52; 2.68], табл. 1).

У контрольных крыс к 4-й неделе после начала эксперимента, в противоположность животным с ЛАГ, наблюдалось значимое увеличение ЧСС_{max} ($p < 0.001$), большее, чем у животных с ЛАГ, изменение ЧСС_{min} ($p = 0.0052$, рис. 3а), что приводит к увеличению $A_{БРР}$ и $TK_{БРР}$; у контрольных животных $ИЧ_{БРР}$ падает незначительно. Величины ЧСС_{max}, ЧСС_{min}, $A_{БРР}$, $TK_{БРР}$, $ИЧ_{БРР}$ значимо превышают таковые, наблюдаемые у крыс с ЛАГ (рис. 3б, с, д, $p \leq 0.0011$, табл. 1).

Влияние ангиотензина II на диапазон и чувствительность барорецепторного рефлекса при ЛАГ

Ангиотензин II не вызывал немедленного значимого изменения ЧСС покоя, а также не менял наибольшую и наименьшую достижимую ЧСС (рис. 4а, панели «исходно»). Таким образом, в наших экспериментах при действии АПГ не наблюдалось изменения $A_{БРР}$, $BK_{БРР}$, $TK_{БРР}$, а также $ИЧ_{БРР}$ (рис. 4б–д, панель «Исходно») у животных в начале эксперимента.

Тем не менее при повторном введении через 4 недели после начала эксперимента инфузия АПГ приводила к заметным изменениям барорецепторной реакции. Эффекты, индуцируемые АПГ, различаются у крыс с ЛАГ (4 недели после введения МКТ) и животных контрольной группы. В обеих группах при действии АПГ наблюдается снижение максимальной ЧСС и уменьшение рефлекторной тахикардии. Однако у крыс с ЛАГ в результате действия АПГ максимальная ЧСС и $TK_{БРР}$ изменяются менее значимо, чем

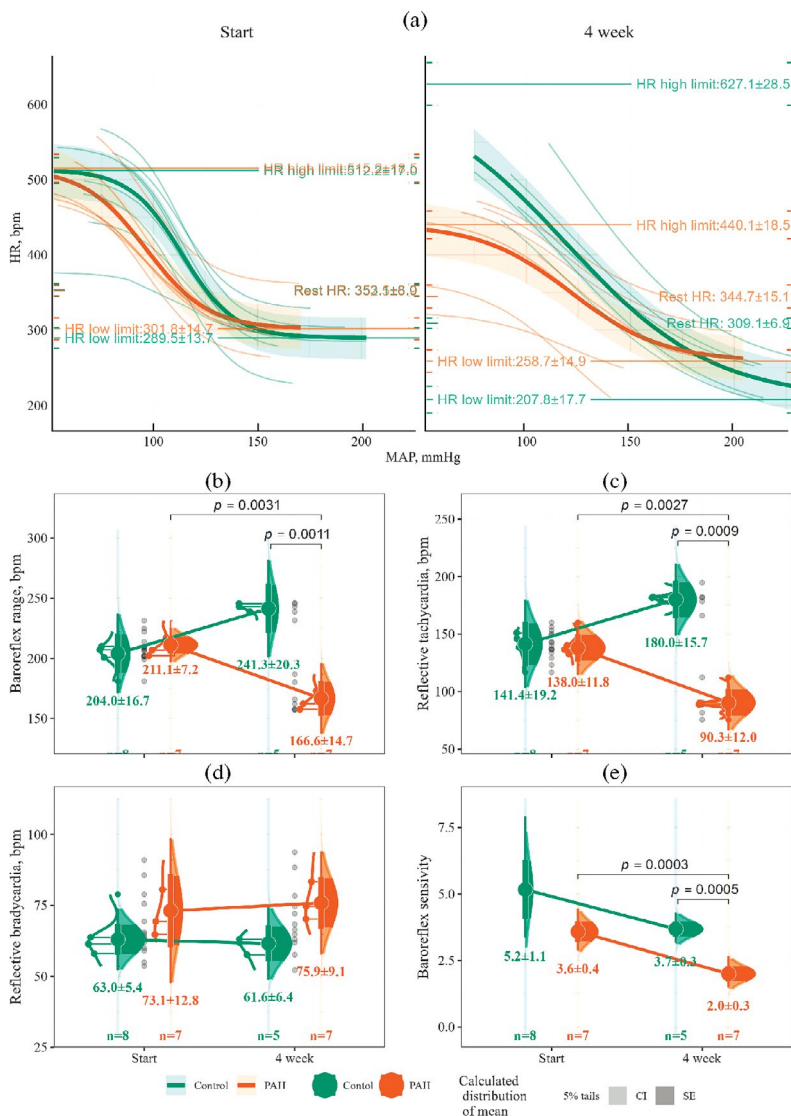


Рис. 3. Влияние ЛАГ на барорефлекторное изменение ЧСС и характеристики барорецепторной реакции. (а) – кривые барорецепторной реакции (БРР), полученные с использованием нелинейной модели со смешанными эффектами. Зеленым цветом обозначены кривые для контрольной («контроль») группы животных (для момента начала – «исходно»), через 4 недели после начала эксперимента – «4-я нед»), а оранжевым – для группы «ЛАГ», т.е. животных до введения и через 4 недели после введения МКТ. Тонкими линиями показаны аппроксимированные кривые для отдельных экспериментов (животных); полупрозрачными лентами обозначены доверительные интервалы. На графиках указаны аппроксимированные значения ЧСС покоя и максимально достижимые пределы ЧСС. ЧСС покоя, пределы ЧСС, а также стандартная ошибка среднего значения для этих величин отмечены цветными горизонтальными отрезками на оси ординат. Панели представлены в одинаковом масштабе по обеим осям. (б) – диапазон барорецепторной реакции. (с) – рефлекторная тахикардия. (д) – рефлекторная брадикардия. (е) – индекс чувствительности БРР. На панелях (б – е) приведены точные значения p (t -тест); доверительный интервал (CI) и стандартная ошибка среднего (SE) показаны интенсивностью цвета. Кумулятивные плотности распределения для групп показаны слева в виде оранжевых (ЛАГ) и зеленых (контроль) огибающих контуров. Описательные характеристики выборок (верхний и нижний квартиль, медиана) показаны горизонтальными линиями на контуре. Индивидуальные значения показаны серыми точками. На панелях приведены средние значения $\pm$ стандартная ошибка среднего для каждой группы.

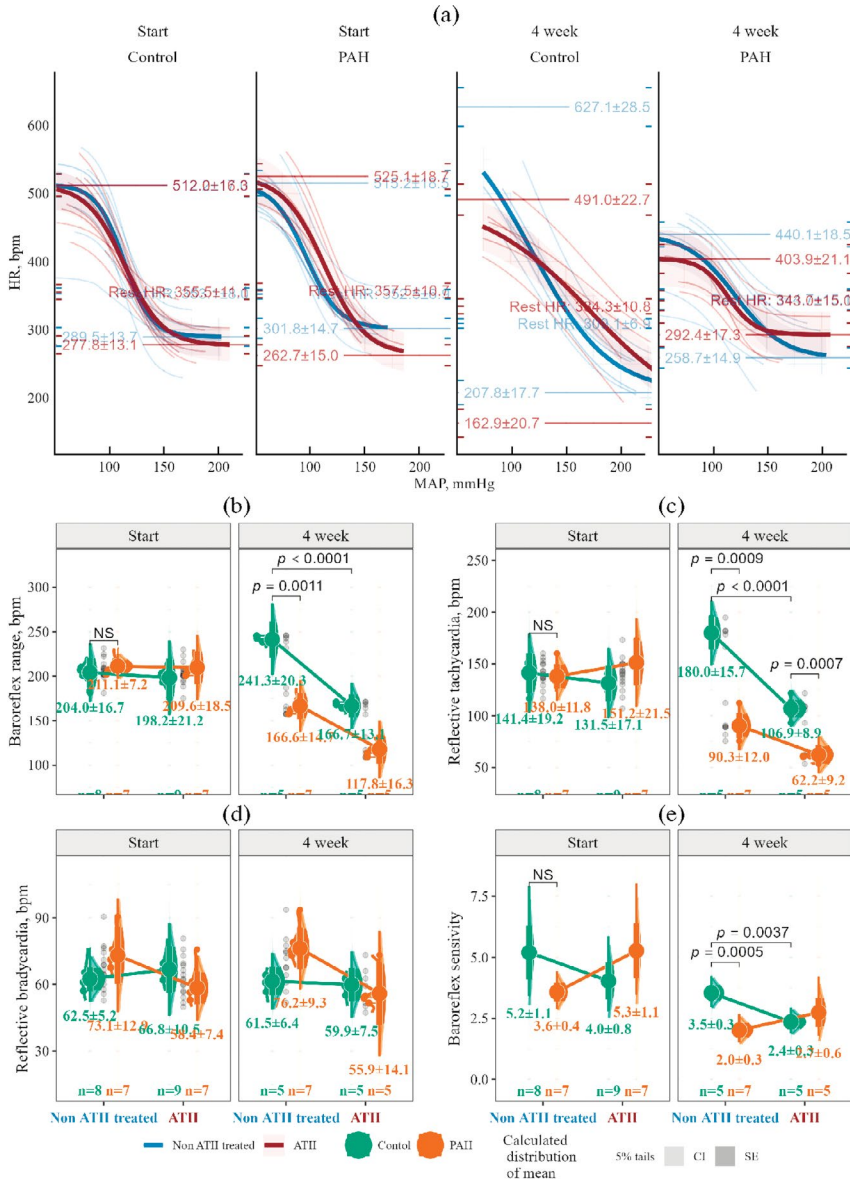


Рис. 4. Влияние ангиотензина II (АТII) на характеристики барорецепторной реакции при ЛАГ. (а) – кривые барорецепторной реакции (БРР), полученные с использованием нелинейной модели со смешанными эффектами. Кривые БРР показаны для контрольной группы крыс («контроль») на момент начала и через 4 недели после начала эксперимента; для группы животных до введения («исходно/ЛАГ») и через 4 недели после введения МКТ («4-я нед/ЛАГ»). Голубым цветом обозначены кривые БРР до введения, а красным – кривые, полученные на фоне инфузии АТII. Обозначения доверительных интервалов, аппроксимированных кривых для отдельных экспериментов, отметки на оси ординат и масштаб осей, а также приведенные на панелях аппроксимированные значения такие же, как на рис. 3а. На панелях (b – e) представлены отдельные характеристики БРР у контрольных животных (зеленый цвет) и животных с ЛАГ (оранжевый цвет), определяемые до и в ходе инфузии АТII. Характеристики БРР приведены для начала («исходно») и через 4 недели («4-я нед») после начала эксперимента. Панели «Исходно» и «4-я неделя» даны в одинаковом масштабе по оси ординат. (b) – диапазон БРР. (c) – рефлекторная тахикардия. (d) – рефлекторная брадикардия. (e) – индекс чувствительности БРР. Обозначения значений p , доверительных интервалов, ошибок среднего, плотностей распределения и описательных статистик такие же, как на рис. 3. На панелях приведены средние значения $\pm$ стандартная ошибка среднего для каждой группы.

Таблица 1. Характеристические значения ЧСС и параметров барорецепторной реакции в группе контрольных животных (контроль), получавших в начале эксперимента физиологический раствор, а также в группе животных, получавших в начале эксперимента раствор МКТ (ЛАГ) и сформировавших к 4-й неделе признаки ЛАГ (правая колонка)

период эксперимента	исходно		4-я неделя	
группа / параметр БРР	контроль (перед введением ф. р-ра)	ЛАГ (перед введением МКТ)	контроль (4 нед после введения ф. р-ра)	ЛАГ (4 нед после введения МКТ)
ЧСС _{max}	512.2 ± 17.0 [478.9; 545.5]	515.2 ± 18.5 [478.9; 551.6]	627.1 ± 28.5 [571.2; 682.9]	440.1 ± 18.5 [403.9; 476.3]
ЧСС _{max} : АТП	512.0 ± 16.3 [480.1; 544.0]	525.1 ± 18.7 [488.5; 561.7]	491.0 ± 22.7 [446.5; 535.5]	403.9 ± 21.1 [362.5; 445.3]
ЧСС покоя	353.1 ± 8.0 [337.2; 369.0]	352.5 ± 6.9 [338.8; 366.2]	309.1 ± 6.9 [295.3; 322.9]	344.7 ± 15.1 [314.6; 374.8]
ЧСС покоя: АТП	355.5 ± 11.1 [333.4; 377.7]	357.5 ± 10.7 [336.1; 378.8]	334.3 ± 10.8 [312.8; 355.9]	343.0 ± 15.0 [313.2; 372.8]
ЧСС _{min}	289.5 ± 13.7 [262.6; 316.4]	301.8 ± 14.7 [273.0; 330.7]	207.8 ± 17.7 [173.1; 242.5]	258.7 ± 14.9 [229.4; 288.0]
ЧСС _{min} : АТП	277.8 ± 13.1 [252.2; 303.4]	262.7 ± 15.0 [233.3; 292.0]	162.9 ± 20.7 [122.3; 203.4]	292.4 ± 17.3 [258.5; 326.3]
A _{БРР}	204.0 ± 16.7 [170.9; 237.1]	211.1 ± 7.2 [196.9; 225.4]	241.3 ± 20.3 [201.0; 281.7]	166.6 ± 14.7 [137.4; 195.8]
A _{БРР} : АТП	198.2 ± 21.2 [156.1; 240.3]	209.6 ± 18.5 [172.9; 246.4]	166.7 ± 13.1 [140.8; 192.7]	117.8 ± 16.3 [85.3; 150.3]
ТК _{БРР}	141.4 ± 19.2 [103.1; 179.6]	138.0 ± 11.8 [114.5; 161.5]	180.0 ± 15.7 [148.7; 211.3]	90.3 ± 12.0 [66.4; 114.2]
ТК _{БРР} : АТП	131.5 ± 17.1 [97.4; 165.6]	151.2 ± 21.5 [108.3; 194.1]	106.9 ± 8.9 [89.2; 124.7]	62.2 ± 9.2 [44.0; 80.4]
БК _{БРР}	62.5 ± 5.2 [52.0; 72.9]	73.1 ± 12.9 [47.4; 98.8]	61.5 ± 6.4 [48.7; 74.2]	76.2 ± 9.3 [57.8; 94.7]
БК _{БРР} : АТП	66.8 ± 10.5 [45.9; 87.7]	58.4 ± 7.4 [43.7; 73.1]	59.9 ± 7.5 [45.0; 74.9]	55.9 ± 14.1 [27.7; 84.0]
ИЧ _{БРР}	5.2 ± 1.1 [3.4; 7.9]	3.6 ± 0.4 [2.9; 4.4]	3.5 ± 0.3 [3.0; 4.2]	2.0 ± 0.3 [1.5; 2.7]
ИЧ _{БРР} : АТП	4.0 ± 0.8 [2.8; 5.9]	5.3 ± 1.1 [3.5; 8.0]	2.4 ± 0.3 [1.9; 2.9]	2.7 ± 0.6 [1.8; 4.2]
n/n _{АТП}	8/9	7/7	5/5	7/5

Примечание. Значения параметров приведены на момент начала эксперимента («исходно», левые колонки) и к моменту окончания 4-й недели эксперимента («4-я неделя», правые колонки). В нижней части каждой графы для каждой группы приведены значения ЧСС и параметры барорецепторной реакции, получаемые на фоне инфузии ангиотензина II (АТП). n_{АТП} – количество животных, получавших АТП.

МКТ – монокроталин; ЧСС_{max} – наибольшее асимптотическое (максимальное достижимое) значение ЧСС; ЧСС покоя – значение ЧСС, наблюдаемое до введения вазоактивных соединений; ЧСС_{min} – наименьшее асимптотическое (минимальное достижимое) значение ЧСС; A_{БРР} – диапазон (амплитуда) барорецепторной реакции; ТК_{БРР} – величина рефлекторной тахикардии; БК_{БРР} – величина рефлекторной брадикардии; ИЧ_{БРР} – индекс чувствительности барорецепторной реакции.

у животных контрольной группы (рис. 4с, панель «4-я нед»). Также $ЧСС_{\min}$ у крыс с ЛАГ на фоне АТП значительно отличается от этого параметра у контрольных животных ($p < 0.001$, рис. 4а, панель «4-я нед/ЛАГ»). Крысы с ЛАГ при действии АТП демонстрируют тенденцию к уменьшению $БК_{\text{БРР}}$ (рис. 4d, «4-я нед»), однако, различия между группами оказываются незначимыми, поскольку у контрольных животных АТП на 4-й неделе эксперимента вызывал значительное повышение $ЧСС$ покоя (табл. 1).

И в контрольной группе животных (на 4-ю неделю), и у животных с ЛАГ введение АТП приводило к значимому снижению $A_{\text{БРР}}$ (рис. 4b, панель «4-я нед»). Однако у контрольных животных этот эффект АТП преимущественно реализуется за счет снижения наибольшей достижимой $ЧСС$ (при повышенной $ЧСС$ покоя) и ослабления рефлекторной тахикардии, а у животных с ЛАГ – как за счет снижения рефлекторной тахикардии, так и брадикардии (рис. 4b–d).

Изменение парасимпатического компонента барорецепторного рефлекса при ЛАГ

Во всех экспериментальных группах атропин вызывает увеличение $ЧСС$ покоя, уменьшение рефлекторной брадикардии; также, наименьшая достижимая $ЧСС$ на фоне атропина во всех группах выше, чем в контрольных условиях. Атропин не вызывает значимого изменения наибольшей достижимой $ЧСС$ как в контрольной группе, так и у животных с ЛАГ (рис. 5а, верхние панели). Атропин уменьшает $A_{\text{БРР}}$ в контрольной группе животных и у животных с ЛАГ за счет изменения $ЧСС_{\min}$ и $БК_{\text{БРР}}$. Атропин также вызывает уменьшение $ИЧ_{\text{БРР}}$ как у животных контрольной группы, так и у животных с ЛАГ (табл. 2).

Наибольшее изменение $ЧСС$ покоя (от 309.1 ± 6.9 [295.3; 322.9] до 394.9 ± 12.0 [371.0; 418.8] уд/мин, 85.7 уд/мин), $ЧСС_{\min}$ (от 207.8 ± 17.7 [173.1; 242.5] до 333.0 ± 17.6 [298.5; 367.4] уд/мин, 125.18 уд/мин), $БК_{\text{БРР}}$ и $A_{\text{БРР}}$, вызванное действием атропина, обнаруживается у контрольных животных через 4 недели после начала эксперимента (рис. 5а, панель «4-я нед/контроль»); у животных с ЛАГ атропин приводит к значимо меньшему изменению $ЧСС_{\min}$, $БК_{\text{БРР}}$ и $A_{\text{БРР}}$ ($p < 0.05$), чем у крыс контрольной группы на 4-ю неделю (рис. 5а, правая верхняя панель, табл. 2, $\Delta A_{\text{БРР}}$).

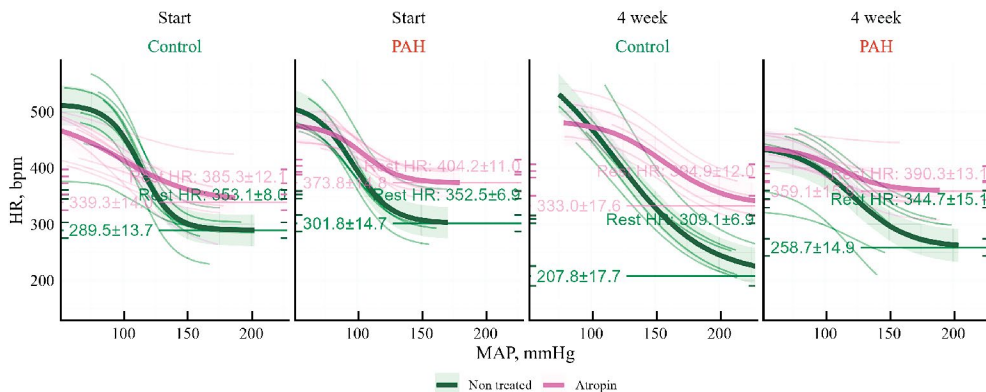


Рис. 5. Влияние ЛАГ на холинергическую составляющую барорецепторного контроля $ЧСС$. Кривые барорецепторной реакции показаны для контрольной группы крыс («контроль») на момент начала и через 4 недели после начала эксперимента; для группы животных до введения («исходно/ЛАГ») и через 4 недели после введения МКТ («4-я нед/ЛАГ»). Для каждой группы и временной точки показаны кривые БРР, полученные в стандартных условиях (зеленый цвет), а также после введения атропина (розовый цвет). На рисунке представлены только минимально достижимая $ЧСС$ и $ЧСС$ покоя. Обозначения групповых средних, доверительных интервалов, индивидуальных предсказаний, а также отметки на краях панелей для параметров, $ЧСС$ покоя и масштаб панелей такие же, как на предыдущих рисунках.

Влияние АТП на парасимпатический компонент барорецепторного рефлекса при ЛАГ

В контрольных условиях АТП оказывает незначительное влияние на изменения параметров барорецепторной реакции, вызываемые атропином (рис. 6а, панели «исходно»). В контрольной группе через 4 недели после начала эксперимента при действии атропина на фоне инфузии АТП наблюдается незначительное изменение ЧСС покоя (от 334.3 ± 10.8 [312.8; 355.9] до 362.0 ± 15.2 [331.8; 392.2] уд/мин, 27 уд/мин) и $ЧСС_{\min}$ (от 162.9 ± 20.7 [122.3; 203.4] до 183.9 ± 26.6 [131.7; 236.1] уд/мин, 21 уд/мин), а также лишь небольшое ослабление $БК_{BPP}$ и снижение A_{BPP} (16.4 ± 28 уд/мин на фоне инфузии АТП и 102.8 ± 21.2 уд/мин без АТП, рис. 6б, панель «контроль»). Таких эффектов не наблюдается у животных с ЛАГ (рис. 6б, панель «ЛАГ») – вызываемое атропином повышение $ЧСС_{\min}$, ослабление $БК_{BPP}$ и A_{BPP} сохраняются (табл. 2).

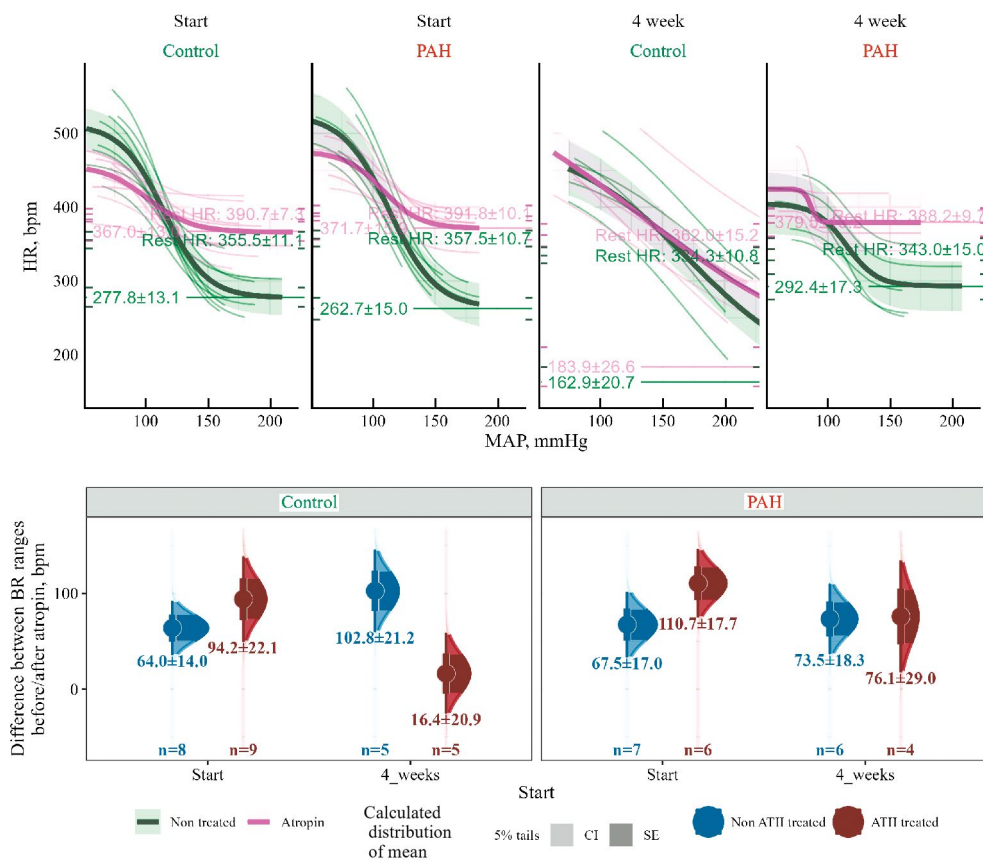


Рис. 6. Влияние АТП на парасимпатический компонент барорецепторного контроля ЧСС при ЛАГ. (а) – кривые барорецепторной реакции показаны для контрольной группы крыс, группы животных до введения («исходно») и через 4 недели после введения монокроталина («ЛАГ»). Розовым цветом показаны кривые БРР, регистрируемые на фоне инфузии АТП. (б) – разница в величине диапазона БРР (ΔA_{BPP}), определяемого до и после введения атропина для контрольных животных (левая панель) и животных, получавших МКТ («ЛАГ», правая панель). Красным цветом показана разница в величине диапазона БРР, регистрируемая на фоне инфузии АТП. Обозначения доверительных интервалов, ошибок среднего, плотностей распределения и описательных статистик такие же, как на рис. 3. На панелях приведены средние значения $\pm$ стандартная ошибка среднего для каждой группы.

Таблица 2. Характеристические значения ЧСС и параметров барорецепторной реакции в группе контрольных животных (контроль), а также в группе животных, сформировавших к 4-й неделе признаки ЛАГ (правая колонка) на фоне атропина

период эксперимента	исходно		4-я неделя	
группа / параметр БРР	контроль (атропин)	ЛАГ (перед введением МКТ) (атропин)	контроль (атропин)	ЛАГ (4-я нед. после введения МКТ) (атропин)
ЧСС покоя	353.1 ± 8.0 [337.2; 369.0] 385.3 ± 12.1 [361.2; 409.4]	352.5 ± 6.9 [338.8; 366.2] 404.2 ± 11.0 [382.4; 426.0]	309.1 ± 6.9 [295.3; 322.9] 394.9 ± 12.0 [371.0; 418.8]	344.7 ± 15.1 [314.6; 374.8] 390.3 ± 13.1 [364.3; 416.3]
ЧСС покоя: АТП	355.5 ± 11.1 [333.4; 377.7] 390.7 ± 7.3 [376.2; 405.3]	357.5 ± 10.7 [336.1; 378.8] 391.8 ± 10.1 [371.8; 411.9]	334.3 ± 10.8 [312.8; 355.9] 362.0 ± 15.2 [331.8; 392.2]	343.0 ± 15.0 [313.2; 372.8] 388.2 ± 9.7 [368.9; 407.5]
ЧСС _{min}	289.5 ± 13.7 [262.6; 316.4] 339.3 ± 14.0 [311.8; 366.8]	301.8 ± 14.7 [273.0; 330.7] 373.8 ± 14.8 [344.7; 402.8]	207.8 ± 17.7 [173.1; 242.5] 333.0 ± 17.6 [298.5; 367.4]	258.7 ± 14.9 [229.4; 288.0] 359.1 ± 15.9 [327.9; 390.2]
ЧСС _{min} : АТП	277.8 ± 13.1 [252.2; 303.4] 367.0 ± 13.0 [341.5; 392.5]	262.7 ± 15.0 [233.3; 292.0] 371.7 ± 15.9 [340.6; 402.7]	162.9 ± 20.7 [122.3; 203.4] 183.9 ± 26.6 [131.7; 236.1]	292.4 ± 17.3 [258.5; 326.3] 379.5 ± 19.2 [342.0; 417.1]
ИЧ _{БРР}	5.2 ± 1.1 [3.4; 7.9] 1.7 ± 0.3 [1.2; 2.4]	3.6 ± 0.4 [2.9; 4.4] 2.4 ± 0.4 [1.7; 3.2]	3.5 ± 0.3 [3.0; 4.2] 1.8 ± 0.1 [1.6; 2.0]	2.0 ± 0.3 [1.5; 2.7] 1.4 ± 0.1 [1.2; 1.7]
ИЧ _{БРР} : АТП	4.0 ± 0.8 [2.8; 5.9] 1.7 ± 0.3 [1.2; 2.5]	5.3 ± 1.1 [3.5; 8.0] 2.3 ± 0.4 [1.7; 3.2]	2.4 ± 0.3 [1.9; 2.9] 1.9 ± 0.1 [1.7; 2.1]	2.7 ± 0.6 [1.8; 4.2] 0.7 ± 0.1 [0.5; 1.0]
ΔА _{БРР}	64.0 ± 14.0 [35.7; 92.3]	67.5 ± 17.0 [33.3; 101.8]	102.8 ± 21.2 [59.9; 145.7]	73.5 ± 18.3 [36.5; 110.4]
ΔА _{БРР} : АТП	94.2 ± 22.1 [49.7; 138.7]	110.7 ± 17.7 [75.0; 146.4]	16.4 ± 20.9 [-25.7; 58.5]	76.1 ± 29.0 [17.6; 134.6]
n(n _{атр})	8(8)	7(7)	5(5)	7(6)
n _{АТП} (n _{АТП+атр})	9(9)	7(6)	5(5)	5(4)

Примечание. Значения параметров приведены на момент начала эксперимента («исходно», левые колонки) и к моменту окончания 4-й недели эксперимента («4-я неделя», правые колонки). В нижней части каждой графы для каждой группы приведены значения ЧСС и параметры барорецепторной реакции, получаемые на фоне атропина и инфузии ангиотензина II (АТП). Обозначения такие же, как и в табл. 1, за исключением ΔА_{БРР} обозначающей разницу между диапазонами БРР до и после атропина.

Для возможности сопоставления в верхней строке каждой ячейки приведены значения параметра, определяемые до введения животным атропина (выделено курсивом). В нижней строке каждой ячейки в круглых скобках жирным шрифтом приведены значения параметра, определяемые на фоне атропина.

n_{атр} – количество животных, получавших атропин.

Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего [ниДИ; виДИ].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дисфункция барорецепторной регуляции ЧСС при ЛАГ

В наших экспериментах впервые прямо продемонстрировано, что ЛАГ оказывает существенное, комплексное влияние на барорецепторную регуляцию ЧСС. В частности, при ЛАГ у крыс наблюдается уменьшение рефлекторной тахикардии, а наибольшая достижимая ЧСС меньше, чем у контрольных животных. Таким образом, ЛАГ ослабляет способность к рефлекторному увеличению ЧСС в ответ на снижение среднего артериального давления, вызванного вазодилатацией системных сосудов за счет NO-зависимых механизмов.

У крыс с ЛАГ практически не уменьшается способность к рефлекторному снижению ЧСС в ответ на вазоконстрикцию, вызванную стимуляцией $\alpha 1$ -адренорецепторов: рефлекторная брадикардия и наименьшая достижимая ЧСС при ЛАГ остается такой же, как и в контрольных условиях (группах). Следует отметить, что при ЛАГ, в условиях монокроталиновой модели заболевания у крыс, не наблюдается существенного изменения амплитуды вазоконстрикторного ответа системных артерий на введение ФЭ и активацию $\alpha 1$ -АР, хотя наблюдается заметное снижение способности артерий большого круга поддерживать тонус [3]. Таким образом, ЛАГ вызывает большее нарушение тех механизмов и компонентов барорецепторной реакции, которые способствуют повышению ЧСС (при снижении САД) и меньшее нарушение тех, которые приводят к снижению ЧСС (при росте САД) – ЛАГ вызывает «несимметричное» изменение кривой БРР, «искажая» в большей степени симпатическую компоненту барорефлекса.

Как результат снижения ЧСС_{max} и ТК_{БРР} у крыс с ЛАГ наблюдается существенное уменьшение диапазона барорецепторной регуляции. ЛАГ приводит к тому, что животные теряют способность к быстрой, рефлекторной стабилизации ЧСС при снижении САД. Следует отметить, что в наших экспериментах ЧСС покоя у «здоровых» животных и животных с ЛАГ оставалась одинаковой. В предыдущих работах показано, что через 4 недели после введения МКТ и манифестации симптомов ЛАГ у крыс САД остается на прежнем уровне [3]. Ранее показано, что NO-зависимая вазодилатация в большом круге в хронической модели ЛАГ остается неизменной, несмотря на повреждение и дисфункцию эндотелия в малом круге кровообращения: снижение САД посредством активации NO-зависимых механизмов у контрольных животных и животных с ЛАГ оказывается одинаковым [3]. Тем не менее диапазон компенсаторной регуляции ЧСС и соответственно гемодинамики в большом круге при ЛАГ оказывается ограниченным. При неизменной величине NO-зависимой вазодилатации уменьшение барорефлекторного роста ЧСС может происходить за счет снижения «тонуса» симпатического отдела ВНС или чувствительности к симпатическим факторам.

Центральные механизмы дисфункции БРР могут быть обусловлены изменениями в росто-вентролатеральных структурах продолговатого мозга (РВЛМ), модулирующих активность симпатических преганглионаров интермедиолатеральных зон спинного мозга, или изменениями возбудимости самих симпатических преганглионарных нейронов. Хорошо известно, что премоторные нейроны РВЛМ вовлечены в пути барорецепторной регуляции [39]. К настоящему времени показано, что вазоактивный пептид аденомедуллин может как усиливать, так и подавлять активность возбуждающих нейронов в РВЛМ и симпатическую афферентацию [40, 41]. Однако установлено, что при действии в РВЛМ аденомедуллин существенно подавлял чувствительность и диапазон БРР, а также уменьшал ЧСС_{max} при индукции барорецепторного ответа нитропруссидом натрия [42]. В то же время показано, что уровень аденомедулина в плазме повышен при ЛАГ, и, более того, уровень аденомедулина коррелирует с тяжестью ЛАГ [43, 44]. Спекулятивно наблюдаемая нами дисфункция БРР у крыс с ЛАГ может быть обусловлена вызванным аденомедуллином нарушением активности СНС.

Как указано выше, ВСР у пациентов с ЛАГ снижена [10, 13, 14]. Снижение КСМ / ВСР связывают с переходом от циклического, залпового характера к тоническому, перманентному режиму активности эфферентных волокон симпатического отдела ВНС [45]. Тип разрядовой активности в симпатическом отделе ВНС может существенно различаться у здоровых животных и у животных с ЛАГ: у последних залповый характер разрядов может отсутствовать [45]. Вызванное ЛАГ ослабление рефлекторной тахикардии может быть связано с утратой паттерна активности симпатическими нервами, что приводит к ослаблению чувствительности пейсмейкерных кардиомиоцитов ритмоводителя сердца (синоатриального узла, САУ) к норадреналину (НА). Так как профиль секреции нейромедиатора влияет на чувствительность ткани к нему, то изменение режима секреции НА с залпового на перманентный приводит к десенситизации адренорецепторов, снижению их экспрессии или представленности в мембране миоцитов ритмоводителя сердца, несмотря на возможное увеличение общего количества секретируемого норадреналина, характерное для ЛАГ [46, 47].

Известно, что ЛАГ сопровождается повышением уровня циркулирующих натрийуретических пептидов (ANP, BNP, CNP) [48], а также повышением экспрессии их рецепторов, являющихся гуанилатциклазами [49]. Симпатическая иннервация, включающая НА и адренорецепторы, а также система натрийуретических пептидов и их рецепторов являются двумя ключевыми и крайне тесно переплетенными элементами нейрогуморальной регуляции функционирования сердца [50]. В настоящее время показано, что повышение уровня циркулирующих ANP и BNP снижает залповую активность симпатических нервов, а также чувствительность барорецепторного рефлекса [51]. Увеличение активности системы натрийуретических пептидов может быть одной из причин наблюдаемого нами уменьшения диапазона БРР при ЛАГ.

Периферические причины дисфункции БРР при ЛАГ могут быть связаны с изменением функционирования барорецепторов каротидного синуса [52]. Известно, что системная артериальная гипертензия может сопровождаться снижением трансмурального давления в каротидном синусе, его фиброзом, что ослабляет чувствительность к изменению САД, способствует повышению активности симпатических нервов и дисфункции БРР [53–55]. ЛАГ может способствовать ремоделированию барорецепторов, ослаблению их чувствительности к колебаниям САД, например, влияя на экспрессию пуриновых рецепторов P2X-типа в сенсорных окончаниях [56]. Недавно показано, что стимуляция каротидного синуса облегчает симптомы ЛАГ у крыс [57].

В наших экспериментах у крыс с ЛАГ наблюдалось не только уменьшение диапазона БРР, но и снижение $ИЧ_{БРР}$. Причиной системной идиопатической гипертензии часто является ослабление чувствительности барорецепторного рефлекса – феномен, иначе называемый «барорецепторной недостаточностью» [58, 59]. Как указано выше, барорецепторная недостаточность при системной гипертензии сопровождается повышенной активностью СНС. В данной работе впервые показано, что ЛАГ, как и системная гипертензия, ассоциирована с нарушением барорецепторной регуляции, которая, однако, обусловлена ослаблением «симпатического» компонента.

Ангиотензин II как фактор барорецепторной дисфункции при ЛАГ

У крыс с ЛАГ при действии ангиотензина II на 4-ю неделю после введения МКТ ЧСС_{max} и ТК_{БРР} изменяются (снижаются) крайне слабо по сравнению с контрольными животными. Хорошо известно, что ЛАГ сопровождается активацией РААС, увеличением уровня циркулирующего АТ и его производных. Слабое изменение ЧСС_{max} и ТК_{БРР} при действии АТII, вероятно, связано с исходно уменьшенным диапазоном БРР, а также с ослаблением чувствительности к АТII на фоне его хронически повышенного уровня у крыс с ЛАГ.

Ранее показано, что АТII при ЛАГ парадоксально уменьшает величину вазоконстрикторного ответа в большом круге кровообращения, обусловленного стимуляцией

$\alpha 1$ -АР [3]. Соответственно АТII должен ослаблять величину рефлекторной брадикардии; приводить к тому, что абсолютное значение $ЧСС_{min}$ будет выше, чем в экспериментах без инфузии ангиотензина. Такой эффект действительно наблюдается у крыс с ЛАГ, но не у контрольных животных (лишенных парадоксального влияния АТII на констрикторные эффекты $\alpha 1$ -АР). Вышеописанный эффект, вероятно, не связан с подавлением парасимпатической компоненты БРР ангиотензином. Таким образом, АТII при ЛАГ способствует усугублению дисфункции БРР, которое манифестирует в снижении диапазона барорецепторной реакции.

Парасимпатический компонент барорецепторного контроля ЧСС при ЛАГ

Известно, что артерии малого круга кровообращения помимо симпатической имеют также интенсивную парасимпатическую иннервацию [9, 60]. К настоящему времени установлено, что при ЛАГ активность парасимпатических постганглионарных волокон, иннервирующих артерии малого круга кровообращения, снижается [61]. Стимуляция парасимпатических нервов или потенцирование холинергических эффектов за счет применения ингибиторов холинэстеразы рассматривается как способ нормализации циркуляции в малом круге при ЛАГ [62, 63].

В наших экспериментах атропин, блокируя М-холинорецепторы САУ, подавляет снижение ЧСС в ответ на введение ФЭ, активацию $\alpha 1$ -АР и вазоконстрикцию как у контрольных животных, так и у животных с ЛАГ. В наших экспериментах атропин приводил к типичным парасимпатолитическим эффектам, включающим повышение ЧСС покоя, уменьшение $A_{БРР}$ за счет $ЧСС_{min}$ и $БК_{БРР}$. Эти типичные эффекты наблюдались как у контрольных животных, так и у животных с ЛАГ. Как указано выше, у крыс с ЛАГ наименьшая достижимая ЧСС и рефлекторная брадикардия остаются неизменными, что позволяет предположить интактность холинергической компоненты БРР у крыс с ЛАГ. Величина снижения $A_{БРР}$, $ЧСС_{min}$ и $БК_{БРР}$ под действием атропина, регистрируемая до и через 4 недели после введения МКТ, оказывается практически одинаковой. Кроме того, АТII практически не изменял влияния атропина на величину $БК_{БРР}$ и $A_{БРР}$ у крыс с ЛАГ. АТII незначительно влияет на парасимпатический компонент барорецепторного рефлекса у крыс с ЛАГ. Эти наблюдения подтверждают предположение о минимальной дисфункции холинергической компоненты БРР при ЛАГ.

Причиной того, что у контрольных животных при регистрации на 4-ю неделю эксперимента атропин приводит к большему изменению $ЧСС_{min}$, $БК_{БРР}$ и $A_{БРР}$, чем у крыс с ЛАГ, вероятно, является ремоделирующее действие АТII, способствующее отложенному проконстрикторному действию у «здоровых» животных, потенциации ответа на ФЭ и физиологическому усилению рефлекторного снижения ЧСС.

Наши функциональные эксперименты с использованием МКТ модели патологии позволяют предположить, что парасимпатическая иннервация САУ, в отличие от иннервации легочных артерий, при ЛАГ остается не затронутой. Следует отметить, что парасимпатический тонус и холинергический вклад в регуляцию ЧСС у человека гораздо больше, чем у грызунов. Поэтому дерегуляция ЧСС, обусловленная дисфункцией парасимпатического отдела ВНС у человека при ЛАГ, не может быть исключена полностью.

В итоге в представленной работе впервые в экспериментах *in vivo* показано, что легочная артериальная гипертензия, вызванная МКТ, приводит к нарушению барорецепторного контроля ЧСС, что соответственно снижает возможность рефлекторной стабилизации АД и обуславливает дерегуляцию кровообращения в системном круге. Результаты работы позволили подтвердить предположение, что ЛАГ оказывает влияние на отдельные компоненты регуляции кровообращения в большом круге, преимущественно нарушая симпатическую компоненту БРР.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят А. В. Фаворова за доставку полиуретановой трубки необходимого диаметра и УСД от Instechlabs в Москву. Это сделало хронические эксперименты возможными.

ВКЛАДЫ 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., В. С. К.)

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского научного фонда (грант РНФ 22-15-00189). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения РФ, протокол № ЛЭС/01.11.23.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

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. Hassoun PM (2021) Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 385: 2361–2376.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr2000348>
3. Абрамов АА, Лакомкин ВЛ, Лукошкова ЕВ, Просвирнин АВ, Капелько ВИ, Кузьмин ВС (2023) ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ОСЛАБЛЯЕТ ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В БОЛЬШОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 109: 1498–1514. [Abramov AA, Lakomkin VL, Lukoshkova EV, Prosvirnin AV, Kapelko VI, Kuzmin VS (2023) PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WEAKENS VASOCONSTRICTOR REACTIONS CAUSED BY ACTIVATION OF ALPHA-1-ADRENERGIC RECEPTORS IN THE LARGE CIRCULATORY CIRCLE. *Russ J Physiol* 109: 1498–1514. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0869813923100023>
4. 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>
5. 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>
6. 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>

7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. Wensel R, Jilek C, Dörr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, Blumberg F, Opitz C, Pfeifer M, Ewert R (2009) Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34: 895–901. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145708>
11. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachierey 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>
12. Samavat S, Ahmadpoor P, Samadian F (2011) Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iran J Kidney Dis* (2): 71–76.
13. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Katsaros F, Papazachou O, Tzanis G, Gerovasili V, Pozios H, Roussos C, Nanas J, Nanas S (2009) Impairment of Autonomic Nervous System Activity in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Case Control Study. *J Card Failure* 15: 882–889. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.06.001>
14. Andersen MØ, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J (2023) Continuous long-term heart rate variability and risk assessment in pulmonary hypertension. *Open Heart* 10: e002302. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002302>
15. Ramos RP, Arakaki JSO, Barbosa P, Treptow E, Valois FM, Ferreira EVM, Nery LE, Neder JA (2012) Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J* 163: 580–588. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.023>
16. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, McCarthy K, Dweik RA (2012) Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 400–408. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0848OC>
17. Mar PL, Nwazue V, Black BK, Biaggioni I, Diedrich A, Paranjape SY, Loyd JE, Hemnes AR, Robbins IM, Robertson D, Raj SR, Austin ED (2016) Valsalva Maneuver in Pulmonary Arterial Hypertension: Susceptibility to Syncope and Autonomic Dysfunction. *CHEST* 149: 1252–1260. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.015>
18. Yi H-T, Hsieh Y-C, Wu T-J, Huang J-L, Lin W-W, Liang K-W, Su C-S, Tsai W-J, Wang K-Y (2014) Heart rate variability parameters and ventricular arrhythmia correlate with pulmonary arterial pressure in adult patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung* 43: 534–540. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.05.010>
19. Paula-Ribeiro M, Ribeiro IC, Aranda LC, Silva TM, Costa CM, Ramos RP, Ota-Arakaki J, Cravo SL, Nery LE, Stickland MK, Silva BM (2021) Cardiac baroreflex dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension at rest and during orthostatic stress: role of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol* (1985) 131: 794–807. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00152.2021>
20. 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>
21. Head GA, McCarty R (1987) Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. *J Auton Nerv Syst* 21: 203–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(87\)90023-3](https://doi.org/10.1016/0165-1838(87)90023-3)
22. An H, Landis JT, Bailey AG, Marron JS, Dittmer DP (2019) dr4pl: A Stable Convergence Algorithm for the 4 Parameter Logistic Model. *R Journal* 11: 171–190. <https://doi.org/10.32614/RJ-2019-003>

23. 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>
24. R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing.
25. 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>
26. Pinheiro J, Bates D (2000) Mixed-Effects Models in S and S-PLUS. Springer-Verlag. New York.
<https://doi.org/10.1007/b98882>
27. Pinheiro J, Bates D, R Core Team (2024) nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models.
<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.nlme>
28. Miguez F, Archontoulis S, Dokoohaki H (2018) Nonlinear Regression Models and Applications. In: Glaz B, Yeater KM (eds) Applied Statistics in Agricultural, Biological, and Environmental Sciences. Wiley. 401–447.
<https://doi.org/10.2134/appliedstatistics.2016.0003.c15>
29. Oddi FJ, Miguez FE, Ghemandi L, Bianchi LO, Garibaldi LA (2019) A nonlinear mixed-effects modeling approach for ecological data: Using temporal dynamics of vegetation moisture as an example. Ecol and Evolut 9: 10225–10240.
<https://doi.org/10.1002/ece3.5543>
30. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015) Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. J Stat Software 67: 1–48.
<https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
31. Lenth RV (2024) Emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means.
<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.emmeans>
32. Pustejovsky J (2024) clubSandwich: Cluster-Robust (Sandwich) Variance Estimators with Small-Sample Corrections.
<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.clubSandwich>
33. Pustejovsky JE, Tipton E (2018) Small-Sample Methods for Cluster-Robust Variance Estimation and Hypothesis Testing in Fixed Effects Models. J Busin & Econom Statist 36: 672–683.
<https://doi.org/10.1080/07350015.2016.1247004>
34. Bretz F, Hothorn T, Westfall P (2016) Multiple Comparisons Using R. CRC Press.
35. Wickham H (2016) ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer Int Publ.
36. Tiedemann F (2020) gghalves: Compose Half-Half Plots Using Your Favourite Geoms.
37. Kay M (2024) ggdist: Visualizations of Distributions and Uncertainty in the Grammar of Graphics. IEEE Transact Visual Comput Graphics 30: 414–424.
<https://doi.org/10.1109/TVCG.2023.3327195>
38. Pedersen TL (2024) patchwork: The Composer of Plots.
<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.patchwork>
39. Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya K, Imai M, Onimaru H, Sakata K, Osaka M, Onami T, Takimoto C, Kamayachi T, Itoh H, Saruta T (2012) Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. Hypertens Res 35: 132–141.
<https://doi.org/10.1038/hr.2011.208>
40. Charles CJ, Jardine DL, Nicholls MG, Richards AM (2005) Adrenomedullin increases cardiac sympathetic nerve activity in normal conscious sheep. J Endocrinol 187: 275–281
<https://doi.org/10.1677/joe.1.06337>
41. Fujita M, Kuwaki T, Ando K, Fujita T (2005) Sympatho-inhibitory action of endogenous adrenomedullin through inhibition of oxidative stress in the brain. Hypertension 45: 1165–1172.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165690.85505.37>
42. Xu Y, Krukoff TL (2006) Adrenomedullin in the rostral ventrolateral medulla inhibits baroreflex control of heart rate: a role for protein kinase A. Br J Pharmacol 148: 70–77.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706698>
43. Bouzina H, Rådegran G (2020) Plasma adrenomedullin peptides and precursor levels in pulmonary arterial hypertension disease severity and risk stratification. Pulm Circ 10: 2045894020931317.
<https://doi.org/10.1177/2045894020931317>

44. *Hartopo AB, Anggrahini DW, Dinarti LK, Schäfer A-K, Bergmann A, Fachiroh J, Somma SD* (2023) Prognostic Value for Mortality of Plasma Bioactive Adrenomedullin in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Sub Analysis of the Biomarker Study in the COHARD-PH Registry. *Medicina* (Kaunas) 59: 748.
<https://doi.org/10.3390/medicina59040748>
45. *Shinoda M, Saku K, Oga Y, Tohyama T, Nishikawa T, Abe K, Yoshida K, Kuwabara Y, Fujii K, Ishikawa T, Kishi T, Sunagawa K, Tsutsui H* (2019) Suppressed baroreflex peripheral arc overwhelms augmented neural arc and incapacitates baroreflex function in rats with pulmonary arterial hypertension. *Exp Physiol* 104: 1164–1178.
<https://doi.org/10.1113/EP087253>
46. *Zaloga GP, Chernow B, Fletcher JR, Hughes P, Rainey TG, Lake CR* (1984) Increased circulating plasma norepinephrine concentrations in noncardiac causes of pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 12: 85–89.
<https://doi.org/10.1097/00003246-198402000-00001>
47. *Mak JC, Haddad EB, Buckley NJ, Barnes PJ* (1993) Visualization of muscarinic m4 mRNA and M4 receptor subtype in rabbit lung. *Life Sci* 53: 1501–1508.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90624-c](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90624-c)
48. *Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ, Thomas PS, Higenbottam TW* (1990) Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 3: 910–913.
49. *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>
50. *Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Franke G, Berlan M, Luft FC, Lafontan M, Jordan J* (2006) Beta-adrenergic and atrial natriuretic peptide interactions on human cardiovascular and metabolic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5069–5075.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1084>
51. *Luchner A, Schunkert H* (2004) Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res* 63: 443–449.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.004>
52. *Conde SV, Sacramento JF, Melo BF, Fonseca-Pinto R, Romero-Ortega MI, Guarino MP* (2021) Blood Pressure Regulation by the Carotid Sinus Nerve: Clinical Implications for Carotid Body Neuromodulation. *Front Neurosci* 15: 725751.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.725751>
53. *Wallbach M, Koziolok MJ* (2018) Baroreceptors in the carotid and hypertension-systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 33: 1485–1493.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx279>
54. *Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C* (2010) Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 16: RA1–RA8.
55. *Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Ferrari MC, Pomidossi G, Zanchetti A* (1979) Control of blood pressure by carotid sinus baroreceptors in human beings. *Am J Cardiol* 44: 895–902.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90220-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90220-0)
56. *Yokoyama T, Settai K, Nakamuta N, Yamamoto Y* (2019) Distribution and morphology of baroreceptors in the rat carotid sinus as revealed by immunohistochemistry for P2X3 purinoceptors. *Histochem Cell Biol* 151: 161–173.
<https://doi.org/10.1007/s00418-018-1734-1>
57. *Wang J, Chen J, Shu L, Zhang R, Dai M, Fang X, Hu Z, Xiao L, Xi Z, Zhang J, Bao M* (2024) Carotid Baroreceptor Stimulation Improves Pulmonary Arterial Remodeling and Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Basic Transl Sci* 9: 475–492.
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2024.01.012>
58. *Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J* (2005) Baroreflex failure. *Hypertension* 45: 834–839.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000160355.93303.72>
59. *Biaggioni I, Shibao CA, Diedrich A, Muldowney JAS, Laffer CL, Jordan J* (2019) Blood Pressure Management in Afferent Baroreflex Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 74: 2939–2947.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.027>

60. *Kummer W* (2011) Pulmonary vascular innervation and its role in responses to hypoxia: size matters! *Proc Am Thorac Soc* 8: 471–476.
<https://doi.org/10.1513/pats.201101-013MW>
61. *Da Silva Gonçalves Bos D, Happé C, Schalij I, Pijacka W, Paton JFR, Guignabert C, Tu L, Thuillet R, Bogaard H-J, van Rossum AC, Vonk-Noordegraaf A, de Man FS, Handoko ML* (2017) Renal Denervation Reduces Pulmonary Vascular Remodeling and Right Ventricular Diastolic Stiffness in Experimental Pulmonary Hypertension. *JACC Basic Transl Sci* 2: 22–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.09.007>
62. *Ntiloudi D, Qanud K, Tomaio J-N, Giannakoulas G, Al-Abed Y, Zanos S* (2019) Pulmonary arterial hypertension: the case for a bioelectronic treatment. *Bioelectron Med* 5.
<https://doi.org/10.1186/s42234-019-0036-9>
63. *Karpov AA, Vachrushev NS, Shilenko LA, Smirnov SS, Bunenkov NS, Butskih MG, Chervaev A-KA, Vaulina DD, Ivkin DY, Moiseeva OM, Galagudza MM* (2023) Sympathetic Denervation and Pharmacological Stimulation of Parasympathetic Nervous System Prevent Pulmonary Vascular Bed Remodeling in Rat Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis* 10: 40.
<https://doi.org/10.3390/jcdd10020040>

Rapid Adaptive Regulation of Systemic Circulation is Suppressed in Pulmonary Arterial Hypertension as a Result of Dysfunction of Baroreflexive Heart Rate Control

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}

^aNational Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E. I. Chazov
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^bLomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*e-mail: ferk_88@list.ru

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by an increase of a pressure in the pulmonary circulation; PAH is accompanied by activation of the sympathetic (SNS) and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). However, PAH-associated changes in baroreceptor regulation of systemic circulation, which is tightly interwoven with SNS and RAAS, have not been studied. The baroreceptor response (BRR) was studied in a chronic monocrotaline (MCT) model of PAH in rats (Wistar, 290 ± 30 g, 2–4 months). Phenylephrine as an agonist of α_1 -adrenergic receptor and sodium nitroprusside as NO donor were gradually administered to chronically catheterized, non-anesthetized control animals and animals with PAH (4 weeks after MCT administration) to induce vasomotor responses. Mean arterial pressure and heart rate (HR) were recorded under the action of vasoactive compounds alone or under the action of vasoactive compounds in presence of angiotensin-II (ATII), atropine. The parameters characterizing baroreceptor change in HR including maximal and minimal heart rate (HR_{max} , HR_{min}), reflex tachycardia (T_{BRR}) and bradycardia (B_{BRR}), range (A_{BRR}) and the baroreceptor response sensitivity index (SI_{BRR}) were calculated. A significant decrease in HR_{max} , T_{BRR} , A_{BRR} (but not B_{BRR}), as well as the sensitivity index of BRR was observed in rats with PAH. ATII induces significant and different changes in the BRR parameters in control rats and in rats with PAH if administered 4 weeks after the start of the experiment. In rats with PAH, ATII causes less pronounced changes in HR_{max} , T_{BRR} , and B_{BRR} than in control animals. ATII insignificantly affects parasympathetic component of the baroreceptor reflex in rats with PAH. Thus, at least in the MCT-mediated model in rats, PAH significantly deteriorates the baroreceptor regulation of HR. This effect manifests in a decrease in the range and sensitivity of the baroreceptor response. Also, PAH unequally affects the sympathetic and parasympathetic control of the baroreceptor regulation of HR. On the other hand, ATII exhibits weak ability to alter BRR in rats with HAP. In conclusion, PAH leads to a disfunction of immediate, reflex mechanisms HR and systemic circulation control.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, heart rhythm, systemic circulation, baroreceptor reflex, baroreceptor regulation, parasympathetic control, heart rhythm, angiotensin II