

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-307

**СЕКВЕНИРОВАНИЕ РНК ЛЕГКИХ ПОКАЗАЛО НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ  
БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ НА КРЫСИНОЙ МОДЕЛИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ\*****LUNG TISSUE RNA SEQUENCING SHOWS DYSREGULATION OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM  
IN A RAT MODEL OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION**

Н. С. Вахрушев, А. А. Карпов, О. В. Калинина

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург*

N. S. Vakhrushev, A. A. Karpov, O. V. Kalinina

*Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg*

✉ drabrikos@gmail.com

**Аннотация**

Для изучения молекулярных механизмов формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), выполнен анализ транскриптома тканей легких в крысиной модели ХТЭЛГ. Выявлены изменения, связанные с активностью ресничек, внеклеточным матриксом и иммунитетом. Гистологический анализ установил утолщение стенок бронхов, а также увеличение плотности эпителиоцитов при формировании ХТЭЛГ.

**Abstract**

To study the molecular mechanisms of the formation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), an analysis of the transcriptome of lung tissue was performed in a rat model of CTEPH. Changes associated with cilia activity, extracellular matrix, and immunity were identified. Histological analysis revealed thickening of the bronchial walls, as well as an increase in the density of epithelial cells during the formation of CTEPH.

**Введение**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — это патологическое состояние, характеризующееся увеличением давления в легочной артерии вследствие стабильной обструкции легочных артерий и микрососудистым поражением. Для объяснения развития ХТЭЛГ были предложены различные патофизиологические механизмы, однако неизвестно, почему она возникает у меньшинства пациентов после острой тромбоэмболии. У пациентов с ХТЭЛГ наблюдается снижение индекса Тиффно и других респираторных показателей. Предполагается, что увеличенные легочные артерии могут механически сдавливать дыхательные пути [1].

**Целью данной работы** было исследовать молекулярные механизмы развития ХТЭЛГ у крыс, вызванной многократным введением альгинатных микросфер в хвостовую вену и охарактеризовать структурно-функциональные изменения в тканях легких на разных этапах развития ХТЭЛГ.

**Материалы и методы**

Крысам линии Wistar многократно вводили частично биodeградируемые микросферы на основе альгината натрия диаметром 160–200 мкм для эмболизации дистальных ветвей легочной артерии. Через 2 и 6 нед. после последнего введения микросфер извлекались ткани легкого для РНК-секвенирования и гистологического исследования.

**Результаты**

В группе ХТЭЛГ 2 нед. и ХТЭЛГ 6 нед. было идентифицировано 214 и 347 дифференциально экспрессирующихся генов, соответственно. Дальнейший анализ позволил выделить биологические процессы, изменяющиеся во времени. На 2 нед. развития ХТЭЛГ выражено изменение процессов, связанных с митохондриями, формированием эндотелиального слоя и цитоскелетом, в частности, двигательными цилиями. К 6 нед. количество путей, связанных с эндотелием, уменьшается, но увеличивается число каскадов, ассоциированных с цилиями: движение цилий, сборка двигательных цилий. В обеих группах обнаружено угнетение процессов, ассоциированных с си-

\* Работа выполнена при поддержке РФ (проект № 23-75-10122).

© Н. С. Вахрушев, А. А. Карпов, О. В. Калинина, 2024

напсами и нейронами, что свидетельствует о вовлеченности автономной нервной системы в патогенез ХТЭЛГ.

Поскольку двигательные цилии в ткани легких предположительно могут быть только у эпителиоцитов бронхов, то в дальнейшем было произведено гистологическое исследование дыхательных путей. Было изучено 102 бронха в группе ХТЭЛГ 2 нед., 114 бронхов в группе ХТЭЛГ 6 нед. и 43 в группе здоровых животных. В результате выявлены изменения толщины дыхательных путей, высоты и плотности эпителия бронхов. Индекс толщины бронхиальной стенки был значимо выше, как в группе ХТЭЛГ 2 нед. 54,4 (46,2; 64,4) %, так и в группе ХТЭЛГ 6 нед. 50,1 (42,3; 58,2) % по сравнению с группой контроля 29,7 (24,8; 36,0) %. Высота эпителия в группе контроля составила 8,0 (7,25; 9,56) мкм, в группах ХТЭЛГ значительно выше для 2 нед. — 17,11 (13,89; 20,67) мкм и для 6 нед. — 14,22 (12,55; 16,0) мкм. Количество эпителиоцитов на 50 мкм поверхности бронха в группе контроля составило 8,25 (7,67; 9,0), что было значимо меньше, чем в опытных группах: ХТЭЛГ 2 нед. — 12,33 (11,33; 13,0), ХТЭЛГ 6 нед. — 12,5 (11,33; 13,5). Также были обнаружены бронхи в группах ХТЭЛГ, в которых эпителий изменен неравномерно: более высокий эпителий и большее количество цитоплазмы в эпителиоцитах со стороны сосуда по сравнению с противоположной стороной бронха.

### **Заключение**

Экспрессия генов, кодирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса, цитокины и хемокины, маркеры воспаления изменяются во времени и соответствуют разным стадиям течения заболевания: группа ХТЭЛГ 2 нед. — формирование патологического состояния и группа ХТЭЛГ 6 нед. — его разрешение. Увеличение толщины эпителия бронхов, разрастание подлежащей соединительной ткани в просвет бронхов, показанные у крыс в эксперименте, могут соответствовать процессам у людей, приводящим к ухудшению показателей дыхания у пациентов с ХТЭЛГ [2]. Установлено, что эпителиоциты бронхов увеличены в размере по сравнению с контролем, что способствует большему накоплению цитоплазмы и слизи. Наблюдается статистически значимая обструкция бронхов на 2 и 6 нед. по сравнению с контролем, возможная причина которой является миграция факторов воспаления и ремоделирования из поврежденных сосудов к бронхам.

### **Литература**

1. Jing Z. C., Xu X. Q., Badesch D. B., Jiang X., Wu Y., Liu J. M., Wang Y., Pan L., Li H. P., Pu J. L., Zhang Z. L., Yang Y. J. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension // *Respir. Med.* 2009. Aug, 103(8): 1136–42. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.009. Epub 2009 Apr 28.
2. Low A. T., Medford A. R., Millar A. B., Tulloh R. M. Lung function in pulmonary hypertension // *Respir. Med.* 2015. Oct, 109(10):1244–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.022. Epub 2015 May 27.