

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Маркова Михаила Александровича  
*«Новая модель вторичной легочной гипертензии, ассоциированная с  
односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец»*,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных»

Диссертационная работа Маркова М.А. посвящена созданию новой модели вторичной легочной гипертензии, связанной с односторонней хронической ишемией каротидных телец. Легочная гипертензия является заболеванием малого круга кровообращения, симптомы которого проявляются на поздних стадиях, поэтому болезнь плохо поддается медикаментозной коррекции. Патогенез этого заболевания различен, но конечное проявление – утолщение сосудистой стенки легочных сосудов, увеличение давления в малом круге кровообращения и гипертрофия правого желудочка сердца являются основными проявлениями болезни во всех случаях. Заболевание по фенотипу и этиологии подразделяют на пять типов, но в экспериментах на животных в основном используют несколько моделей – гипоксическую, гипоксическую с инъекцией Sugen, монокроталинову, генетическую и еще некоторые. В соответствии с патогенезом этих моделей изучают участие факторов гипоксии, воспаления и окислительного стресса, генетических нарушений на развитие легочной гипертензии и возможностей фармакологической коррекции этих состояний. Достаточно долгое время вопрос об участии вегетативной нервной системы и в частности, симпатического отдела в патогенезе легочной гипертензии не рассматривался. Это было связано с отсутствием экспериментальной модели, так как провести денервацию легочных сосудов хирургическим путем достаточно трудно, а химическая десимпатизация вызывает системный эффект. И только с появлением метода абляции нервных окончаний по ходу

сосудов, который был предложен для лечения системной артериальной гипертензии, появилась возможность провести денервацию и легочных сосудов. Полученные в течение последних 6-7 лет экспериментальные данные и исследования на людях позволяют говорить об участии симпатической системы в патогенезе легочной гипертензии. Исходя из этого, тема диссертационного исследования Маркова М.А., посвященная разработке новой модели вторичной легочной гипертензии, ассоциированной с односторонней хронической ишемией зоны каротидных тел, участвующих в нервной регуляции дыхания и артериального давления является весьма актуальной и перспективной.

Работа проводилась на крысах с использованием трех экспериментальных моделей, направленных на модуляцию участия симпатической системы в регуляции легочных сосудов, приводящее к появлению симптомов легочной гипертензии. В качестве такого воздействия использовалась гипоксия каротидного тела, возникающая в результате перевязки общей или наружной сонной артерии левой стороны. Через 28 дней животные брались в эксперимент. Морфологический и гистологический анализ выявил утолщение медиального слоя стенки легочного сосуда второго порядка за счет гипертрофии и гиперплазии, что позволяет говорить о начале развития легочной гипертензии у этих животных, несмотря на отсутствие гемодинамических сдвигов. Удаление каротидного тела такого эффекта не вызывало, что можно рассматривать, как адекватность полученной модели. В экспериментах на изолированных легочных сосудах изучалась расширительная реакция на NO донор нитропруссид натрия. Было показано, что у животных с перевязкой общей сонной артерии расширение на донор NO не отличалось от контроля. Эффект высчитывался как процент от сократительной реакции на серотонин. К сожалению, в тексте диссертации отсутствуют данные о сократительной реакции на этот агент. Насколько сравнимы были они в разных исследуемых группах? Учитывая, что мышечная масса в группе с перевязкой была больше, чем в контроле, весьма

вероятно, что реакция на серотонин тоже отличалась. Как это учитывалось? Хорошо известно, что максимальная реакция на NO наблюдается при величине сосудистого тонуса в 60-65%. Блокада растворимой гуанилатциклазы с помощью ODQ вызывала незначительное уменьшение расширения на NO в контрольных сосудах, в то время как в опытной группе эффект был выражен при всех концентрациях. Предположение о том, что вклад цГМФ зависимого пути в реализацию NO-зависимого расширения зависит от толщины мышцы весьма интересен. Возможно, это проявление обратной положительной связи – возрастает гладкомышечный слой, возрастает сокращение, возрастает степень цГМФ-зависимого расширения. Однако, не очень понятно, как это происходит в организме, когда сосуды перфузируются кровью, приносящий много вазоактивных факторов, активирующих синтез NO эндотелием. Данные с блокадой K-АТФ-зависимых каналов с помощью ТЭА имеют характер тенденции, да и сам блокатор неспецифической природы, хотя гипотеза прямого действия NO на K-АТФ -зависимые каналы имеет право на существование, есть несколько публикаций в поддержку такого механизма действия NO и она частично нашла подтверждение в экспериментах с ПЦР.

Уменьшение чувствительности барорефлекса на введение нитропрусида натрия в группе с перевязкой наружной сонной артерии, где моделировалась ишемия каротидного тела, можно рассматривать как аргумент в пользу идеи б возможности изменения активности симпатической системы при этом воздействии. Не очень понятна величина коэффициента чувствительности барорефлекса в экспериментах с фенилэфрином. Она колеблется около единицы как в контрольных группах, так и в опытной. С чем это может быть связано? Плохо подобрана концентрация действующего вещества?

Отдельно стоит сказать об анализе данных больных с атеросклеротической бляшкой в области бифуркации сонной артерии. По данным, полученным в ходе исследования, было выяснено, что пациенты,

имеющие гемодинамически значимую бляшку в области бифуркации общей сонной артерии, чаще имеют признаки легочной гипертензии (например, увеличение среднего давления в легочной артерии - СДЛА), чем те, у которых в области бифуркации находится гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка. Это ретроспективное исследование весьма интересно и важно, так как позволяет идентифицировать возникновение заболевания и начать его медикаментозную коррекцию.

Если говорить о тексте диссертации, то он построен по традиционный плану. Обзор литературы занимает 49 страниц, на которых цитируются работы российских (9 ссылок) и зарубежных исследователей (125 ссылок). Содержит данные о структуре симпатической системы, ее медиаторах, механизмах реализации сигнала в эффекторных клетках. Приводятся представления о патогенезе различных форм легочной гипертензии, ее моделей на животных. Обсуждается роль возможная роль вегетативной нервной системы в развитии вторичной легочной гипертензии. Текст написан хорошим литературным языком и легко читается. Заканчивается заключением, которое обосновывает выбранную тему диссертационного исследования. Раздел материалы и методы написан очень подробно и позволяет прийти к заключению, что автор хорошо с ними знаком и применял их адекватно поставленной задаче. Эксперименты проводились на животных с моделью ишемии каротидного тела. Операция проводилась на животных 120-150 грамм, что предполагает сложности в ее исполнении. При этом оценка барорефлекса и гемодинамических параметров, физиологические эксперименты на легочных артериях, молекулярные, а также гистологические исследования проводились спустя месяц после операции, когда их вес достигал 250 – 300 г. В эксперимент вступало 3 опытных группы и одна контрольная. Разнообразие и сложность используемых методических подходов позволяет говорить о высокой квалификации диссертанта, как экспериментатора. Адекватность используемых методов не вызывает сомнения. Результаты изложены на 19

страницах. При исследовании реакции изолированных легочных сосудов на нитропруссид натрия все данные приведены в % к исходному тону на серотонин. Результаты сократительных реакций на серотонин вообще не приведены ни в процентах, ни в мм рт. ст., что вызывает удивление и не позволяет оценить корректность проведенных экспериментов. Можно было бы хотя бы привести как пример одну запись эксперимента для оценки статистической обработки. Всегда необходимо давать какие-то данные в исходных величинах, что вызывает большее доверие к полученным результатам. Обсуждение полученных данных достаточно подробное с привлечением литературных источников. Из работы сделано 6 выводов и они соответствуют полученным данным.

К тексту диссертации имеются некоторые не многочисленные замечания. 1/ Подпись под рис 11 не очень понятна, либо плохо сформулирована: “Сравнение нормированной на квадрат диаметра площади меди легочной артерии в разных группах....” 2/ На рис.28 данные по величине КБР в группе УКТ не соответствуют цифрам в тексте по этому рисунку. 3/ На странице 96 есть некоторая заключающая фраза, которая не соответствует результатам исследования: “ Однако имеет место умеренная легочная гипертензия, сопровождающаяся подъемом систолического правожелудочкового давления, утолщением меди легочных артерий и изменением структуры NO-опосредованного расслабления.” Систолическое давление в правом желудочке в этих экспериментах не измерялось. Вопросы и замечания по сути работы были заданы по ходу изложения отзыва.

Однако, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском

государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Марков Михаил Александрович вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

24 октября 2022 г.

Доктор биологических наук, профессор  
ведущий научный сотрудник кафедры  
физиологии человека и животных биологического  
факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Медведева Н.А

03 00 13 физиология человек и животных