

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*



МАРКОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**НОВАЯ МОДЕЛЬ ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,  
АССОЦИИРОВАННАЯ С ОДНОСТОРОННЕЙ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ЗОНЫ КАРОТИДНЫХ ТЕЛЕЦ**

Специальность 1.5.5. – «Физиология человека и животных»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины Федерального бюджетного государственного образовательного учреждения высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”

**Научный руководитель:** **Давыдова Мария Павловна** – кандидат биологических наук

**Официальные оппоненты:** **Медведева Наталия Александровна** – доктор биологических наук, профессор, МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, лаборатория общей физиологии и регуляторных пептидов, ведущий научный сотрудник

**Мамалыга Максим Леонидович** – доктор медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, отделение хирургического лечения болезней сердца, старший научный сотрудник

**Торшин Владимир Иванович** – доктор биологических наук, профессор, Российский университет дружбы народов, медицинский факультет, кафедра нормальной физиологии, заведующий кафедрой

Защита диссертации состоится “14” ноября 2022 года, в 17 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.015.7(МГУ.03.06) Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.12, биологический факультет МГУ, аудитория 389. Факс: (495)939-43-09.

E-mail: [bellaum@mail.ru](mailto:bellaum@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Фундаментальная библиотека, Ломоносовский проспект, д. 27) и на сайте ИАС «Истина»: <https://istina.msu.ru/dissertations/495821772/>

Автореферат разослан «14» октября 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук



Умарова Б.А.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы и степень ее разработанности.** Легочная гипертензия – одно из тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, часто приводящее пациентов к инвалидизации и к смерти. В связи с большой актуальностью данной проблемы интересным представляется выяснение дополнительных причин легочной гипертензии.

Существует множество моделей легочной гипертензии, в числе которых гипоксическая модель (используется как аналог легочной гипертензии, вторичной по отношению к заболеваниям легких и легочной гипертензии у горцев), монокроталиновая модель (акцентирует внимание на воспалительных процессах в легких, сопровождающих развитие многих форм легочной гипертензии), аорто-кавальный шунт как аналог гиперкинетической составляющей легочной гипертензии при врожденных пороках сердца и т.д.

Один из самых важных факторов развития легочной гипертензии – альвеолярная гипоксия, которая через множество путей реализует свои эффекты, конечным результатом которых является гипертрофия меди легочных артерий с последующим их склерозом. Кроме прямого ответа на альвеолярную гипоксию - гипоксической вазоконстрикции легочных артерий, при этом имеет значение активация симпатической нервной системы.

Активация симпатической нервной системы является одним из существенных патогенетических механизмов развития легочной гипертензии. На основании этого в терапии легочной гипертензии с некоторым успехом применяется десимпатизация легочных артерий (Chen et al., 2013; Chen et al., 2015; Liu et al., 2016). Некоторые модели направлены на изучение значения активации симпатической нервной системы для развития состояния легочной гипертензии – например, синоаортальная денервация, симуляция условий гипоксии в каротидных тельцах путем введения цианида натрия (Galiniere et al.; 1997, Sugito et al., 1998). Однако эти модели используются только в острых экспериментах. Интересно, что и одностороннее влияние на каротидные тельца в остром эксперименте (создание тканевой гипоксии) приводило к транзиторному увеличению давления в малом круге кровообращения.

Однако, в литературе не представлено данных влияния длительной активации или инактивации (удаления) рецепторов каротидных телец на состояние легочных сосудов. Таким образом, вопрос о влиянии долгосрочных изменений в работе рецепторов артериального русла на развитие вторичной легочной гипертензии остается неизученным. Проецируя результаты острых экспериментов на животных, можно предположить, что ишемия области бифуркации общей сонной артерии, ведущая к активации симпатической нервной системы, также может оказывать существенное влияние на состояние легочного русла. Это влияние, опосредованное изменением активности симпатической нервной системы, представляется весьма актуальным фактором для пациентов с атеросклерозом, у которых наблюдается как односторонний, так и двусторонний стеноз общих сонных артерий из-за наличия атеросклеротических бляшек, располагающихся в области бифуркации сонной артерии.

**Цель работы:** Изучить влияние односторонней перевязки общей сонной артерии или одностороннего удаления каротидных телец на изменение функциональных и морфологических свойств легочных артерий и проявления симптомов легочной гипертензии у крыс. Сопоставить влияние ишемии каротидных телец на развитие легочной гипертензии у крыс с перевязкой общей или наружной сонной артерии и у пациентов с односторонней атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить морфологические признаки легочной гипертензии у интактных крыс, крыс с односторонней перевязкой общей сонной артерии, у крыс с односторонней перевязкой наружной сонной артерии, а также у крыс с односторонним удалением

- каротидных телец – относительную массу правого желудочка, количество слоев гладкомышечных клеток и толщину медики легочных артерий;
2. Выявить изменения NO-опосредованной вазодилатации изолированных легочных артерий у крыс с односторонней ишемией каротидного тельца;
  3. Выявить изменения NO-опосредованной вазодилатации изолированных легочных артерий у крыс с односторонним удалением каротидного тельца;
  4. Оценить экспрессию АТФ-чувствительных калиевых каналов в легочных артериях у интактных крыс и крыс с перевязкой наружной сонной артерии;
  5. Оценить чувствительность хронотропного барорефлекса у интактных крыс, крыс с перевязкой наружной сонной артерии, а также у крыс с удалением каротидных телец;
  6. Оценить частоту встречаемости признаков легочной гипертензии у пациентов с атеросклеротической бляшкой разной степени выраженности в области бифуркации общей сонной артерии.

**Научная новизна исследования.** В проведенном исследовании впервые разработана новая модель легочной гипертензии – модель, связанная с хронической односторонней ишемией каротидных телец. Данная модель характеризуется умеренной легочной гипертензией, в отличие от гипоксической или монокроталиновой моделей.

Впервые показаны изменения в работе симпатической нервной системы при хронических изменениях активности каротидных телец одной из сонных артерий.

Кроме того, в настоящей работе впервые показано влияние ишемии рецепторов синокаротидной зоны на частоту встречаемости пациентов признаков легочной гипертензии (у пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой частота встречаемости этих признаков выше).

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты настоящей работы дополнили представления о зависимости физиологии легочных артерий от состояния симпатической нервной системы.

Разработанная модель легочной гипертензии, связанная с хронической односторонней ишемией каротидных телец, может использоваться в исследованиях, связанных с изучением патофизиологии и принципов терапии легочной гипертензии. Таким образом, результаты данной работы являются значимыми для фундаментальной науки для дальнейшего изучения физиологии легочных артерий.

Наличие атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии у пациентов может являться прогностическим признаком развития вторичной легочной гипертензии, которая, в свою очередь, требует коррекции. Таким образом, результаты настоящей работы не только являются теоретически значимыми, но и могут иметь прикладное значение.

**Методология и методы исследования.** Для оценки морфологического состояния легочных артерий и верификации легочной гипертензии использовали гистологический (окраска гематоксилином-эозином легочных артерий) и морфометрический (для оценки гипертрофии правого желудочка) анализы. Для исследования профиля NO-зависимого расслабления проводили эксперименты *in vitro* на изолированных внутрилегочных артериях второго порядка. Для оценки экспрессии калиевых каналов использовали молекулярно-биологический метод – полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией. Анализ уровня глюкозы в крови крыс и физиологический эксперимент по оценке чувствительности кардиобарорефлекса на бодрствующих крысах проводили для комплексной оценки изменения влияния симпатической нервной системы на организм животного в перечисленных выше модельных условиях. Все эксперименты были выполнены на базе кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. Эксперименты одобрены комиссией по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова (номер протокола заседания: 109-д, дата заседания - 04.02.2020).

Кроме того, для оценки влияния ишемии каротидных телец на состояние легочных артерий у пациентов проводили ретроспективный анализ историй болезни. Исследовали

пациентов, проходивших лечение в ФГАУ Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ по поводу наличия в области бифуркации общей сонной артерии гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки, а также пациентов, проходивших лечение в ФГБУ Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии МЗ РФ по поводу различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

***Основные положения, выносимые на защиту:***

1. По результатам гистологического и физиологического эксперимента разработана новая модель легочной гипертензии у крыс – модель с односторонней ишемией каротидных телец.
2. При односторонней ишемии каротидных телец изменяется структура NO-зависимого расслабления легочных артерий в сторону большего влияния растворимой гуанилатциклазы.
3. У крыс с удалением каротидных телец уменьшается степень NO-зависимого расслабления.
4. У крыс с ишемией каротидных телец и у крыс с удалением каротидных телец имеет место изменение активности симпатической нервной системы в хроническом эксперименте.
5. У пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии чаще встречаются признаки легочной гипертензии.

***Степень достоверности данных.*** Настоящее исследование проведено с применением стандартизированных протоколов экспериментов. Результаты данного исследования были проанализированы и обработаны с использованием современных методов статистической обработки данных, представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах.

***Апробация полученных результатов.*** Результаты исследования были успешно представлены на научных конференциях всероссийского и международного уровней: XIX международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, Россия, 23 апреля 2016); XI международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (г. Ярославль, Россия, 3-5 июля 2017); V всероссийском конгрессе "Легочная гипертензия" (Москва, Кардиологический центр, Россия, 13-14 декабря 2017); Кислород и свободные радикалы, Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, 15-16 мая 2018; 28 European Meeting on hypertension and cardiovascular protection (Барселона, Испания, 8-11 июня 2018); ESC Congress (Мюнхен, Германия, 25-29 августа 2018); VII Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии и патологии кровообращения (Москва, Россия, 3-6 февраля 2020).

Диссертационная работа апробирована 23 мая 2022 года на заседании кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины и 20 июня 2022 года на заседании кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

***Публикации.*** По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ: 3 статьи в периодических изданиях (общий объем **2,07** усл.печ.л), индексируемых аналитическими базами Scopus, Web of Science, RSBI и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 (МГУ.03.06) по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, и 9 тезисов в сборниках докладов международных и всероссийских научных конференций.

***Личный вклад автора.*** Автор принимал непосредственное участие во всех этапах диссертационной работы: в анализе актуальной научной литературы, планировании экспериментов, в выполнении гистологических, молекулярно-биологических и физиологических частей работы, а также в работе с историями болезни, в интерпретации

полученных результатов и их представлении на конференциях различного уровня, в написании научных статей.

Подготовка к публикации полученных результатов проводилась соискателем совместно с соавторами, причем вклад соискателя был определяющим. Вклад соискателя (в долях) в научных трудах составляет: в работе «Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания» - 0,6; в работе «Unilateral chronic ischemia of the carotid bodies alters sympathetic nervous system activity» - 0,9; в работе «Новая модель легочной гипертензии как следствие односторонней ишемии каротидных телец» - 0,55.

**Структура и объем работы.** Материалы диссертации изложены на 127 страницах и включают в себя 31 рисунок и 4 таблицы. В работе представлены следующие разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список использованной литературы из 7 источников на русском языке и 127 – на иностранном (всего 134 источников) и приложения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ РАБОТЫ

**Исследования на лабораторных животных.** Исследования *in vivo* и *in vitro* выполняли на самцах белых беспородных крыс, соблюдая требования приказа МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», с разрешения биоэтической комиссии МГУ имени М.В. Ломоносова. Операции на области каротидных телец проводили на крысах массой 120 – 150 г. Оценка барорефлекса и гемодинамических параметров, физиологические эксперименты на легочных артериях, молекулярные, а также гистологические исследования проводились спустя 4 недели после операции, когда вес крыс достигал 250 – 300 г. Животные были рандомизированы по массе.

**Моделирование состояния ишемии каротидных телец.** Крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг, в/б). Выделяли общую сонную артерию, продвигаясь в сторону бифуркации общей сонной артерии. При достижении бифуркации выделяли также наружную сонную артерию. Затем крыс разделяли на 3 группы:

1 группа – группа с перевязанной левой общей сонной артерией (группа ОСА): выполняли перевязку левой общей сонной артерии на 5 мм ниже ее бифуркации и пересекали.

2 группа – группа с перевязанной левой наружной сонной артерией (группа НСА): выполняли перевязку наружной сонной артерии сразу после ее отхождения от общей сонной артерии, а также выше области каротидных телец. Кроме того, перевязывали все веточки, отходящие от нее между двумя лигатурами.

3 группа – группа с удалением каротидных телец (группа УКТ): выполняли перевязывание наружной сонной артерии, так же как и во второй группе, затем удаляли область наружной сонной артерии, заключенную между двумя лигатурами.

Все дальнейшие исследования проводили через 28 суток. Физиологические эксперименты на легочных артериях проводили на интактных крысах, крысах с перевязанной общей сонной артерией, крысах с удаленными каротидными тельцами. Гистологическое исследование проводили на интактных крысах, на крысах с перевязанной общей сонной артерией, на крысах с перевязанной наружной сонной артерией, на крысах с удаленными каротидными тельцами. Молекулярно-биологическое исследование проводили на интактных крысах и крысах с перевязкой наружной сонной артерии. Все остальные эксперименты проводили на интактных крысах, на крысах с перевязкой наружной сонной артерии, а также на крысах с удаленными каротидными тельцами.

### **Гистологическое исследование легочных артерий.**

**Изготовление срезов.** Наркотизированным хлоралгидратом (400 мг/кг в/б) крысам промывали легкие 4% формалином в фосфатно-солевом буфере, рН=7,4, до осветления ткани. Наибольшую по размеру долю правого легкого выделяли и фиксировали в растворе нейтрального 10% формалина в течение 24 часов после взятия материала, промывали

проточной водой в течение 24 часов, обезживали последовательным погружением в смеси спиртов разной концентрации и заливали парафином. Препараты нарезали на микротоме ERGOSTAR HM-200 (Micom, Германия) толщиной 5 мкм.

**Окрашивание.** Полученные срезы после депарафинизации окрашивали по стандартной методике гематоксилином-эозином (Wood, 1958), после чего выполняли обратную проводку. Срезы помещали под покровные стекла для длительного хранения.

**Микроскопическое исследование.** Препараты анализировали с применением микроскопа Zeiss Imager A1 Axio (Zeiss, Германия) в программе AxioVision 3,5 (Zeiss, Германия). Легочные артерии определяли по тесному соседству с бронхами. Для вычисления нормированной на диаметр толщины легочной артерии использовали следующую формулу:  $S_{\text{норм}} = S/d^2$ , где  $S_{\text{норм}}$  – нормированная толщина,  $S$  – площадь стенки артерии,  $d$  – диаметр артерии. Кроме того, подсчитывали количество слоев меди легочной артерии.

**Морфометрическое исследование отделов сердца.** Отделы сердца (внешняя стенка правого желудочка, внешняя стенка левого желудочка, межжелудочковая перегородка) взвешивали на весах с точностью до 0,01 г. Для оценки степени гипертрофии правого желудочка измеряли индекс массы правого желудочка ( $R = m_{\text{пж}}/m_{\text{желудочкового аппарата}}$ ).

**Физиологический эксперимент по оценке NO-опосредованного расслабления легочных артерий.** Крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мкг/кг). Исследование проводили на внутрилегочных артериях второго порядка с использованием установки для перфузии сосудов с постоянным потоком (2 мл/мин). Тоническое сокращение для исследования вазодилатации создавали серотонином ( $5 \cdot 10^{-6}$  М). Исследовали расслабление легочных артерий в ответ на введение донора оксида азота нитропрусида натрия (SNP) в диапазоне концентраций от  $10^{-11}$  М до  $10^{-7}$  М с возрастанием с шагом в один порядок. Расслабление исследовали либо без блокатора в контрольном опыте, либо на фоне введения блокатора растворимой гуанилатциклазы 1Н-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-она (ODQ,  $10^{-6}$  М), либо на фоне блокатора калиевых каналов тетраэтиламмония (ТЭА,  $5 \cdot 10^{-3}$  М). ТЭА в указанной концентрации преимущественно блокирует калиевые кальцийзависимые каналы (Evans et al.). Оценивали процент расслабления легочных артерий от начального тонуса на серотонин (рисунок 1).

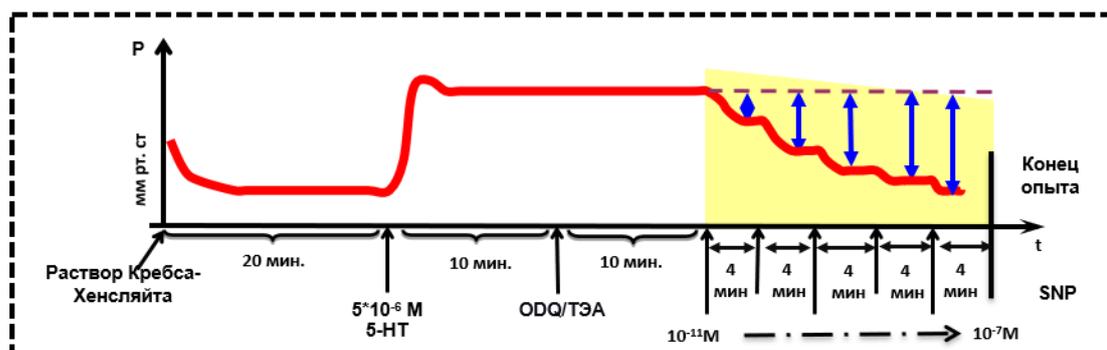


Рисунок 1. Протокол физиологического эксперимента по оценке NO-опосредованного расслабления легочных артерий

**Молекулярно-биологическое исследование.** ПЦР с обратной транскрипцией проводили с целью выявления уровня экспрессии генов, кодирующих белки АТФ-чувствительных калиевых каналов в легочных артериях, а именно субъединиц Kir 6.1 и SUR2B. Для этого крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг), вскрывали грудную клетку, выделяли левое легкое, затем в ванночке с холодным раствором Кребса-Хенсляйта выделяли легочные артерии второго порядка. РНК выделяли хлороформно-фенольным методом. ДНК-азную обработку до обратной транскрипции не проводили. Успешность обратной транскрипции оценивали последующим ПЦР на ген «домашнего хозяйства»  $\beta$ -актин. Для проведения полимеразной цепной реакции использовали амплификатор «Терцик-400». Последовательности праймеров основаны на данных литературы (Duan et al.).

Праймеры соответствовали разным экзонам, что давало возможность не проводить ДНК-азную обработку. Электрофорез проб проводили в 2%-ом агарозном геле. Подсчет яркости проб производили при помощи программы GellImager. Для подсчета относительного содержания ампликонов Kir 6.1/SUR2B или  $\beta$ -актина вычитали яркость пробы без обратной транскрипции из соответствующей пробы, в которой прошла обратная транскрипция. Относительную концентрацию кДНК Kir 6.1 и SUR2B нормировали на концентрацию кДНК (мРНК) гена «домашнего хозяйства»  $\beta$ -актина. Праймеры:  $\beta$ -актин (U): 5'-tgacgttgacatccgtaaagacctc-3';  $\beta$ -актин (L): 5'-gtaaaacgcagctcagtaacagtcgcg-3'; SUR2B (U): 5'-ggatcgcacgggtgtaaccatagc-3'; SUR2B (L): 5'-gacggtaggcatcgagacacaggt-3'; Kir 6.1 (U): 5'-tatcatgtggtggctggtggc-3'; Kir 6.1 (L): 5'-agcgtctctgcccttctgtgg-3'. Для ПЦР устанавливали следующие температурные и временные условия: для  $\beta$ -актина: 94°C – 22 с, 59°C – 25 с, 72°C – 20 с, 41 цикл; для Kir 6.1-субъединицы: 94°C – 22 с, 58,1°C – 25 с, 72°C – 35 с, 53 цикла; для SUR2B-субъединицы: 94°C – 22 с, 60,3°C – 25 с, 72°C – 20 с, 49 циклов.

#### **Физиологический эксперимент *in vivo* по оценке хронотропного барорефлекса.**

Определение чувствительности барорефлекса проводили на бодрствующих крысах с использованием установки для регистрации артериального давления. До эксперимента крысам ставили два катетера – венозный для введения веществ и артериальный для измерения гемодинамических параметров (наркотизировали хлоралгидратом в дозе 400 мкг/кг). Эксперимент проводили через 24 ч после постановки катетеров. Для оценки симпатического компонента хронотропного барорефлекса вводили донор оксида азота нитропруссид натрия (SNP, 1,5 мкг/кг), а для оценки парасимпатического компонента -  $\alpha_1$ -адреномиметик фенилэфрин (2 мкг/кг). Для каждого из случаев оценивали отношение изменения ЧСС к изменению артериального давления в ответ на введение прессорного или депрессорного вещества (рисунок 2).

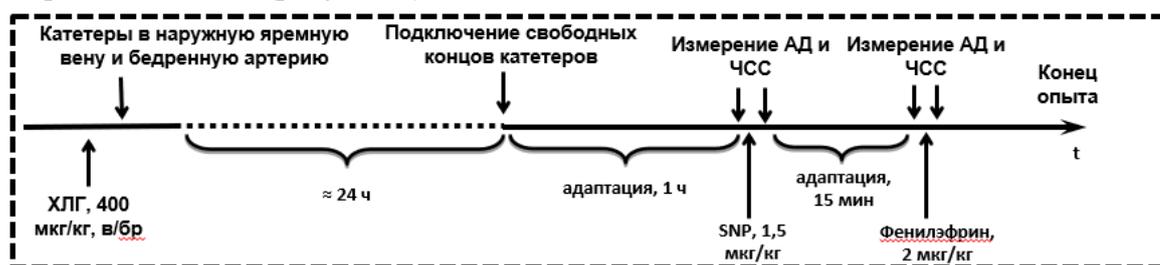


Рисунок 2. Протокол физиологического эксперимента *in vivo* по оценке чувствительности хронотропного барорефлекса

**Измерение уровня глюкозы крови у крыс.** Измерение проводили с помощью глюкометра «OneTouch Select Plus, Lifescan Europe» (Швейцария). Для этого крысам ножницами надрезали конец хвоста, чтобы взять каплю крови из русла хвостовой артерии. Предварительно крыс держали без пищи в течение 6 часов для того, чтобы измерение уровня глюкозы производилось натощак.

**Протокол и дизайн эксперимента на лабораторных животных.** Для гистологического исследования в общей сложности было взято 24 крысы, из которых 5 крыс в группе интактного контроля, 5 крыс в группе с перевязкой общей сонной артерии, 8 крыс в группе с перевязкой наружной сонной артерии, 6 крыс в группе с удалением каротидных телец. Для физиологического эксперимента на изолированных сосудах было взято всего 74 крысы, из которых 36 крыс в группе интактного контроля (16 крыс – опыты без блокатора, 11 крыс – опыты с блокатором рГЦ ODQ, 9 крыс – опыты с блокатором калиевых каналов ТЭА), 25 крыс в группе с перевязкой общей сонной артерии (9 крыс – опыты без блокатора, 8 крыс – опыты с ODQ, 8 крыс – опыты с ТЭА), 13 крыс в группе с удалением каротидных телец (8 крыс – опыты без блокатора, 5 крыс – опыты с ODQ). Для исследований барорефлекса было взято всего 25 крыс, из которых 9 крыс попали в группу интактного контроля, 8 крыс – в группу с перевязкой наружной сонной артерии, еще 8 крыс – в группу с

удалением каротидных телец. Для проведения ОТ-ПЦР было взято 14 крыс, из которых 7 крыс попали в группу интактного контроля, а 7 крыс – в группу с перевязкой наружной сонной артерии. Для всех крыс проводили измерение массы желудочков. Таким образом, всего для данной работы было взято 137 крыс.

**Ретроспективное исследование историй болезни пациентов с атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии.** Исследовали пациентов, проходивших лечение в ФГАУ Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ по поводу наличия в области бифуркации общей сонной артерии гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки. Таким пациентам было рекомендовано проведение каротидной эндартерэктомии – удаление атеросклеротической бляшки из этой области. Всем пациентам до операции проводили ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий, а также эхокардиографическое исследование сердца. Кроме того, исследовали пациентов, проходивших лечение в ФГБУ Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии МЗ РФ по поводу различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В общей сложности проводили ретроспективное исследование историй болезни 60 пациентов (36 из центра Бурденко и 24 из Кардиологического центра). Кроме оценки частоты встречаемости признаков легочной гипертензии из историй болезни были выкопированы и исследованы некоторые лабораторные показатели.

**Критерии включения:** наличие бляшки в области бифуркации общей сонной артерии по данным УЗДГ и наличие данных ЭхоКГ.

**Критерии исключения:** любые заболевания, которые могут самостоятельно привести к развитию легочной гипертензии: хроническая сердечная недостаточность, портальная гипертензия, пороки сердца, заболевания легких и др.

**Статистический анализ данных.** Для обработки данных использовали пакет программ STATISTICA 10 (Stat Soft Inc). Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  SEM, если распределение было нормальным, либо в виде медиан и квартилей (верхнего и нижнего), если распределение не являлось нормальным. Для оценки распределения на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Если распределение не являлось нормальным хотя бы в одной из сравниваемых групп, для статистического анализа использовали точный критерий Фишера в случае малых групп и тест Манна-Уитни для сравнения независимых групп. Если распределение являлось нормальным в двух сравниваемых группах, то для статистического анализа использовали t-тест Стьюдента. Для частотного анализа использовали критерий  $\chi^2$  (Пирсона). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Среди пациентов с гемодинамически значимой бляшкой чаще встречаются признаки легочной гипертензии.

По результатам исследования историй болезни было выделено две группы пациентов. Первая имела гемодинамически значимую бляшку в области бифуркации общей сонной артерии хотя бы с одной стороны, вторая имела гемодинамически незначимые бляшки в области бифуркации общей сонной артерии с одной либо с обеих сторон. Гемодинамически значимой считалась бляшка, перекрывающая более 75% просвета сосуда. Гемодинамически незначимой считалась бляшка, перекрывающая менее 45% просвета сосуда. Таким образом, к первой группе было отнесено 36 пациентов, а ко второй – 24.

Среди пациентов из первой группы (с наличием как минимум одной гемодинамически значимой бляшки) 52,8% пациентов (19 человек из 36) имели признаки легочной гипертензии (повышение среднего давления в легочной артерии  $> 25$  мм рт. ст., дилатация правого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана). Среди пациентов из второй группы лишь 16,7% пациентов (4 из 24) имели признаки легочной гипертензии. Разница по

частоте встречаемости ЛГ между двумя выделенными группами (с гемодинамически значимой бляшкой и без) оказалась статистически значимой  $p = 0,005$  (тест  $\chi^2$ ) (рисунок 3).

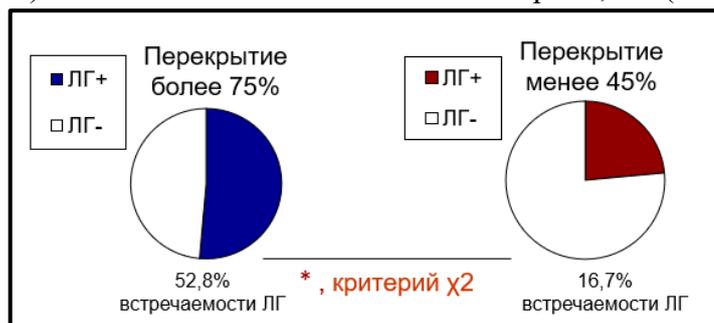


Рисунок 3. Частота встречаемости признаков легочной гипертензии у пациентов с гемодинамически значимой бляшкой (слева) и без таковой (справа).

По результатам исследования липидного спектра и уровня глюкозы (сравнения проводились для оценки атерогенного статуса организма) значимых различий между двумя группами обнаружено не было.

Полученные данные показывают, что у наличие атеросклеротической бляшки, существенно перекрывающей просвет сосуда, способствует формированию легочной гипертензии.

## 2. Перевязка общей сонной артерии ведет к гипертрофии и гиперплазии меди легочных артерий, а также к увеличению роли растворимой гуанилатциклазы в NO-опосредованном расслаблении.

У интактных крыс медиана  $S_{\text{норм}}$  (нормированная на квадрат диаметра площадь меди легочной артерии) составила 0,22 у.е. (нижний квартиль – 0,22 у.е., верхний квартиль – 0,23 у.е.), у крыс с перевязкой общей сонной артерии – 0,24 у.е. (нижний квартиль – 0,23 у.е., верхний квартиль – 0,25 у.е.). Значения в группе с перевязкой общей сонной артерии значимо отличались от контроля в сторону увеличения ( $p < 0,05$ ), что говорит о том, что у крыс с перевязанной общей сонной артерией наблюдается умеренное, но значимое увеличение толщины легочной артерии (рисунки 4, 5).

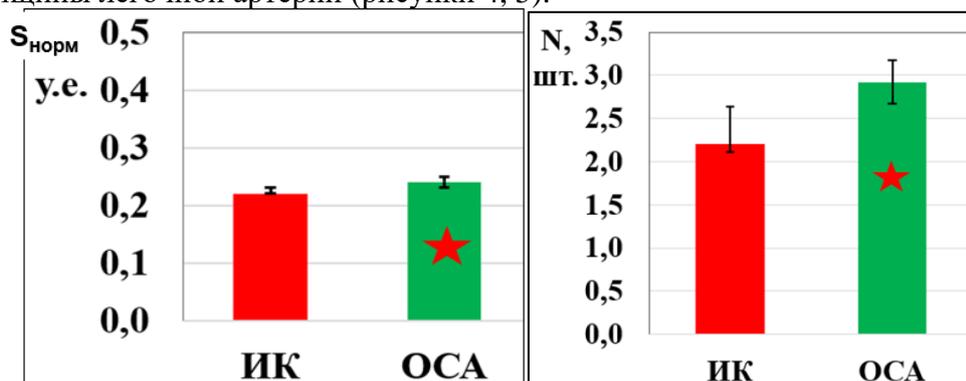


Рисунок 4. Относительная площадь ( $S_{\text{норм}}$ ) и количество слоев (N) гладкомышечных клеток легочных артерий крыс в группах интактного контроля и с перевязкой общей сонной артерии, Fisher

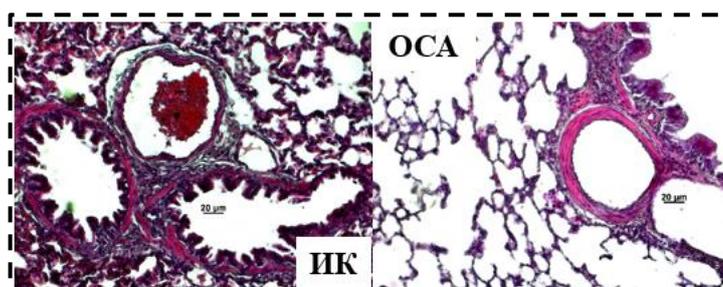


Рисунок 5. Примеры легочных артерий в поперечном сечении на гистологических срезах интактных крыс и крыс с перевязкой общей сонной артерии

Хорошо известно, что при легочной гипертензии различного патогенеза нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, в том числе из-за нарушения работы растворимой гуанилатциклазы. Поэтому было интересно изучить изменение NO-зависимого расслабления в нашей модели. По данным литературы известно, что оксид азота может действовать на миоциты двумя путями – через растворимую гуанилатциклазу, путь, связанный с передачей через большое количество вторичных посредников, включая протеинкиназу G, то есть реализующийся через серьезную амплификацию сигнала, а также непосредственной активацией оксидом азота калиевых каналов. Показано, что роль растворимой гуанилатциклазы в NO-зависимом расслаблении зависит от доступности NO. В сосудах большого круга кровообращения, сравнимых с легочными сосудами по порядку ветвления, роль растворимой гуанилатциклазы существенно больше, чем в малом круге, что, вероятно связано с тем, что для расслабления толстого сосуда необходима амплификация сигнала.

По результатам физиологического эксперимента показано, что в группе интактного контроля при предъявлении блокатора растворимой гуанилатциклазы ODQ значительно подавлялось расслабление только лишь при высоких концентрациях донора оксида азота SNP ( $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  М) по сравнению с опытом без блокатора. При этом в группе с перевязкой общей сонной артерии значимое подавление расслабления наблюдалось на всем диапазоне тестируемых концентраций SNP (рисунок 6).

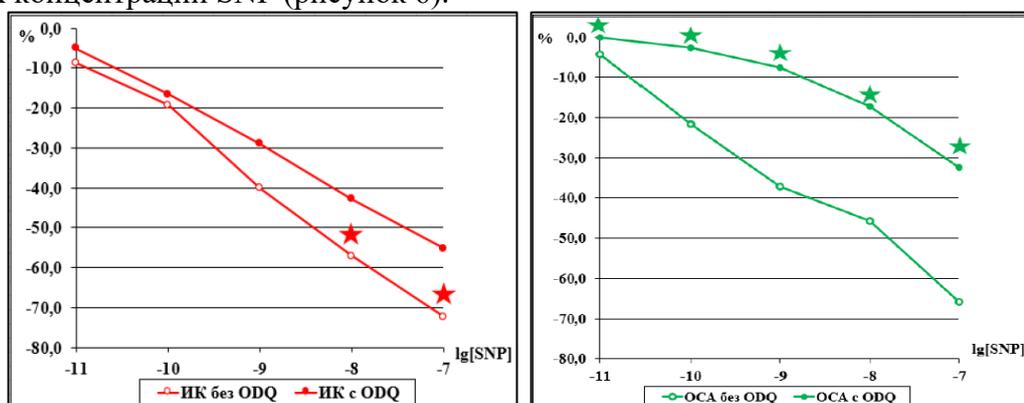


Рисунок 6. Кривые NO-опосредованного расслабления легочных артерий интактных крыс (слева) и крыс с перевязкой общей сонной артерии (справа) с использованием блокатора растворимой гуанилатциклазы ODQ и без него, U-test

Результаты показывают на значительное изменение физиологии легочных артерий у крыс с перевязкой общей сонной артерии, что выражается в возрастании роли растворимой гуанилатциклазы в NO-опосредованном расслаблении.

Похожие результаты получены и в опытах с тетраэтиламмонием (ТЭА), который в концентрации 5 мМ преимущественно блокирует калиевые кальцийзависимые каналы. В группе интактного контроля тетраэтиламмоний значительно подавлял расслабление в ответ на введение SNP при концентрациях от  $10^{-9}$  до  $10^{-7}$  М. В группе с перевязкой общей сонной

артерии значимое подавление расслабления наблюдалось в более широком диапазоне концентраций донора оксида азота: от  $10^{-10}$  до  $10^{-7}$  М (рисунок 7).

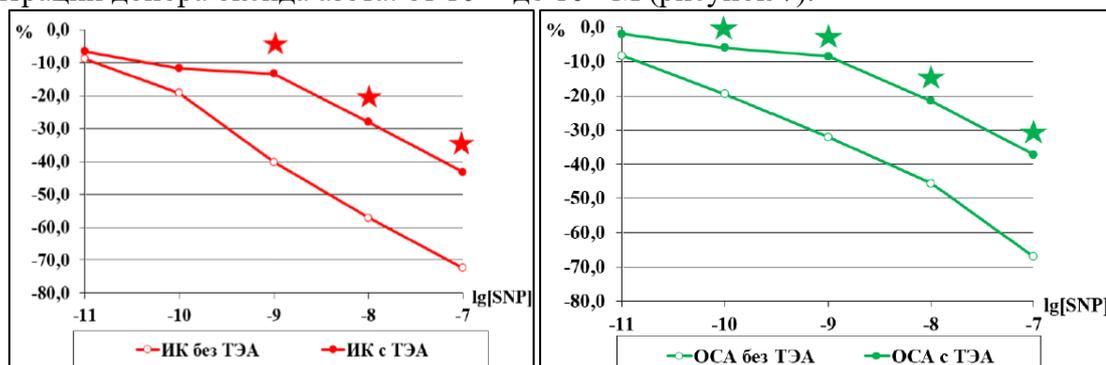


Рисунок 7. Кривые NO-опосредованного расслабления легочных артерий интактных крыс (слева) и крыс с перевязкой общей сонной артерии (справа) с использованием блокатора калиевых каналов ТЭА и без него, U-test

Полученные результаты говорят о том, что, вероятно, К-каналы преимущественно активируются путем, связанным с растворимой гуанилатциклазой, поэтому их роль в опытной группе увеличивается. При этом это служит лишним подтверждением изменения физиологии легочных артерий.

По данным морфометрических исследований не получено статистических отличий при определении относительной массы правого желудочка сердца, однако гистологические и физиологические изменения легочных артерий свидетельствуют о формировании у крыс умеренной легочной гипертензии.

Перевязка общей сонной артерии может приводить к различным последствиям. Во-первых, перекрывается кровоток по внутренней сонной артерии, в связи с чем может происходить односторонняя гипоксия каротидного синуса, кровоснабжаемого из бассейна внутренней сонной артерии, а также нарушение мозгового кровообращения, что может быть не так важно для крыс, поскольку существенная компенсация достигается за счет Вилизиева круга. Во-вторых, перекрывается кровоток по наружной сонной артерии, что нарушает кровоснабжение каротидных тел. Для определения причин развития легочной гипертензии была выбрана модель с перевязкой наружной сонной артерии.

### 3. Перевязка наружной сонной артерии приводит к гипертрофии и гиперплазии меди легочных артерий.

В то время как у интактных крыс медиана  $S_{\text{норм}}$  составила 0,22 у.е. (нижний квартиль – 0,22 у.е., верхний квартиль – 0,23 у.е.), у группы с перевязкой наружной сонной артерии – 0,31 у.е. (нижний квартиль – 0,26 у.е., верхний квартиль – 0,43 у.е.). Значения в группе с перевязкой наружной сонной артерии значимо отличались от контроля в сторону увеличения ( $p < 0,05$ ), что говорит о том, что у крыс с перевязанной наружной сонной артерией наблюдается умеренное, но значимое увеличение толщины легочной артерии (рисунки 8, 9).

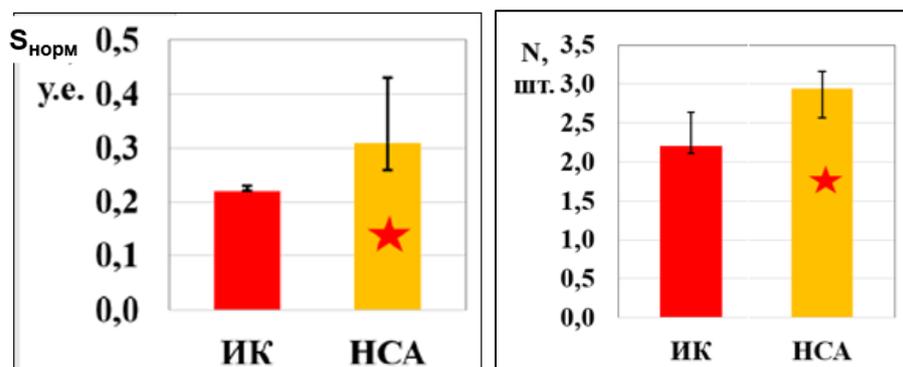


Рисунок 8. Относительная площадь ( $S_{\text{норм}}$ ) и количество слоев (N) гладких мышц легочных артерий крыс в группах интактного контроля и с перевязкой наружной сонной артерии, Fisher

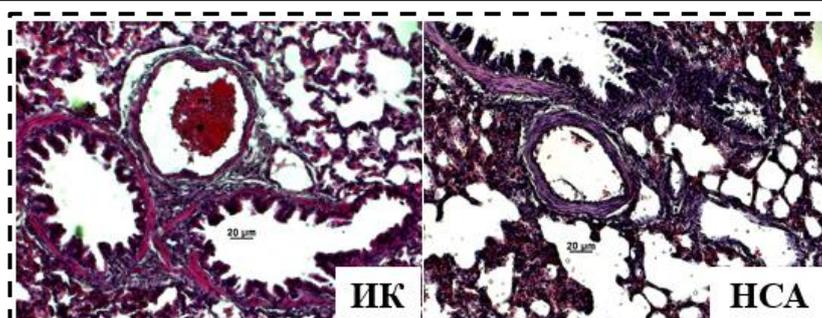


Рисунок 9. Примеры поперечных сечений легочных артерий у интактных крыс и у крыс с перевязкой наружной сонной артерии

Таким образом, ишемия области каротидных тел приводит к развитию умеренной легочной гипертензии, что подтверждает эквивалентность механизмов в моделях с перевязкой общей сонной артерии и с перевязкой наружной сонной артерии. Важно отметить, что в обоих случаях перевязка была односторонней, то есть влияния каротидных тел с одной стороны достаточно для формирования легочной гипертензии.

**4. Удаление каротидных тел не приводит к развитию легочной гипертензии, при этом снижает роль растворимой гуанилатциклазы при NO-зависимом расслаблении легочных артерий.**

Группа с удалением каротидных тел была исследована с целью выяснить, что именно приводит к развитию легочной гипертензии – ишемизация каротидных тел или их гибель вследствие этого. В группе с удалением каротидных тел не было выявлено изменений структуры легочных артерий по сравнению с контрольной группой.

Техника фиксации для гистологического анализа материала легочных артерий у крыс с удаленными каротидными тельцами отличалась от таковой в других группах (не было промывки формалином легочного русла), поэтому для этой группы был предусмотрен свой контроль. Как показали данные по интактному контролю, другой способ фиксации приводил к значительному утолщению стенок легочных артерий за счет сокращения. По этим данным медиана  $S_{\text{норм}}$  в группе интактного контроля составила 0,46 (нижний квартиль – 0,45, верхний квартиль – 0,49), а в группе крыс с удаленными каротидными тельцами – 0,46 (нижний квартиль – 0,45, верхний квартиль – 0,5). Таким образом, различий между данными двумя группами относительно толщины легочных артерий не наблюдалось. Медиана количества слоев меди легочных артерий N в контрольной группе составляет 2,35 (нижний квартиль – 2,09, верхний квартиль – 2,56), в группе с удаленными каротидными тельцами – 2,29 (нижний квартиль – 2,19, верхний квартиль – 2,38). В группе с удалением каротидных

телец не наблюдалось значимого снижения количества слоев гладкомышечных клеток по сравнению как с группой интактного контроля (рисунки 10, 11).

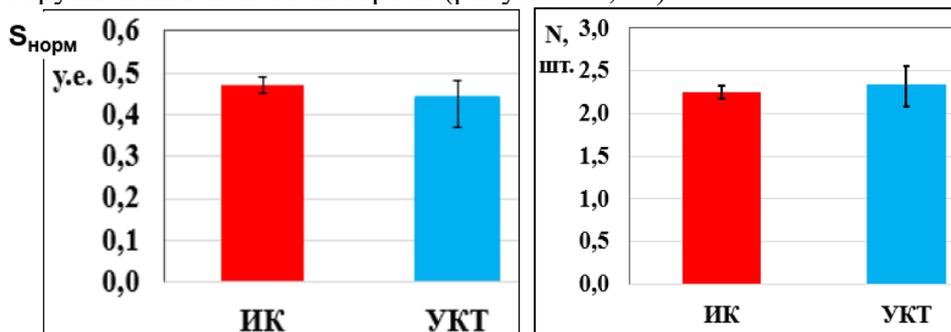


Рисунок 10. Относительная площадь ( $S_{\text{норм}}$ ) и количество слоев меди (N) легочных артерий крыс в группах интактного контроля и с удалением каротидных телец, Fisher

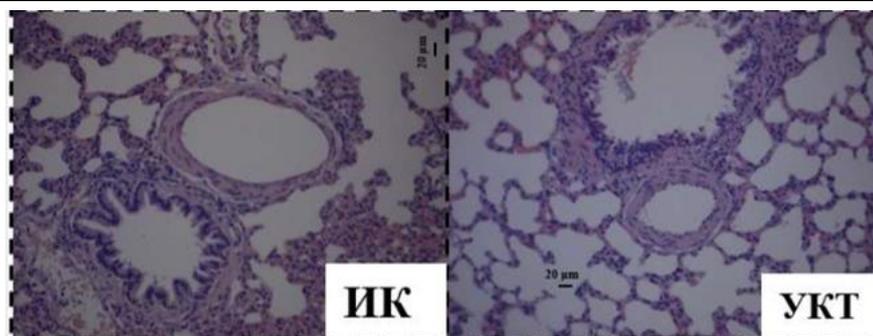


Рисунок 11. Примеры поперечных сечений легочных артерий у интактных крыс и у крыс с удалением каротидных телец

По результатам физиологического эксперимента показано, что в группе интактного контроля при предъявлении блокатора растворимой гуанилатциклазы ODQ значимо подавлялось расслабление только лишь при высоких концентрациях донора оксида азота SNP ( $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  M) по сравнению с опытом без блокатора. В группе с удалением каротидных телец значимых различий на всех концентрациях SNP обнаружено не было (рисунок 12).

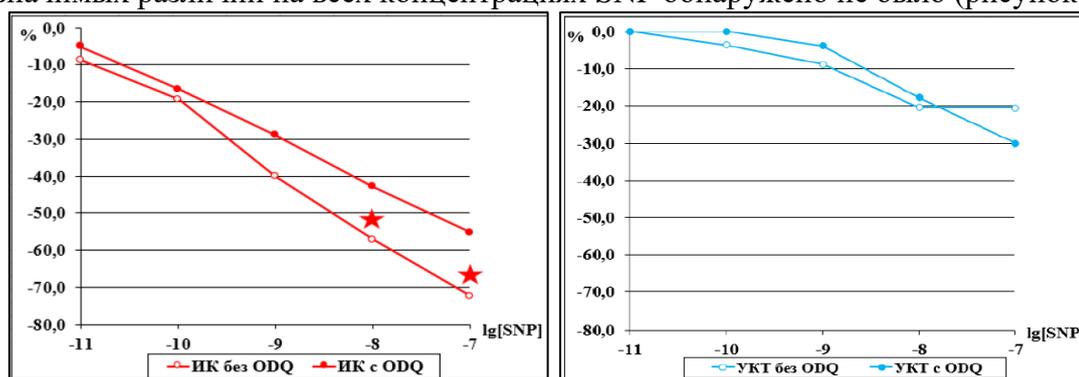


Рисунок 12. Кривые NO-опосредованного расслабления легочных артерий интактных крыс (слева) и крыс с удалением каротидных телец (справа) с использованием блокатора растворимой гуанилатциклазы ODQ и без него, U-test

Таким образом, в группе с удалением каротидных телец растворимая гуанилатциклаза теряла свое значение для ответа на NO на всех концентрациях донора оксида азота.

Статистически значимых отличий между контрольной группой и группой с перевязанной общей сонной артерией в экспериментах без использования блокатора получено не было. При этом были обнаружены статистические отличия на всех

концентрациях донора оксида азота между контрольной группой и группой с удаленными каротидными тельцами в опытах без использования блокатора, что говорит о том, что выключение пути, зависящего от растворимой гуанилатциклазы, сопровождается снижением эффективности NO-зависимого расслабления (рисунок 13).

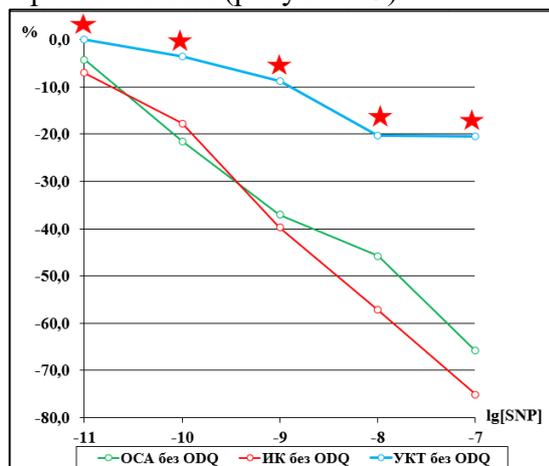


Рисунок 13. Кривые NO-опосредованного расслабления легочных артерий интактных крыс, крыс с перевязкой общей сонной артерии, крыс с удалением каротидных телец без использования блокаторов, U-test

Таким образом, показано, что именно ишемия каротидных телец приводит к развитию легочной гипертензии и изменению физиологии легочных артерий в сторону увеличения роли растворимой гуанилатциклазы в NO-опосредованном расслаблении, при этом удаление каротидных телец приводит к противоположным эффектам – легочная гипертензия не развивается, а роль растворимой гуанилатциклазы снижается.

##### **5. У крыс с ишемией каротидных телец имеется тенденция к снижению экспрессии калиевых АТФ-чувствительных каналов.**

По данным литературы хорошо известно, что при легочной гипертензии может снижаться экспрессия калиевых потенциал-зависимых каналов (Wenger et al., 2002), поэтому было интересно исследовать уровень экспрессии другого типа калиевых каналов – АТФ-чувствительных из семейства  $K_{ir}$ .

По результатам проведенного ОТ-ПЦР показано, что медиана относительного содержания кДНК SUR2B в пробах легочных артерий интактных крыс (с) составляет 1,2 у.е. (нижний квартиль – 0,9 у.е., верхний квартиль – 1,5 у.е.), а в пробах крыс с перевязкой наружной сонной артерии – 1,0 у.е. (0,8 у.е., 1,1 у.е.). Значимых различий между данными группами обнаружено не было ( $p = 0,08$ ), однако все же наблюдается некоторая тенденция к снижению экспрессии субъединицы  $K_{ir}$  6.1 калиевых АТФ-чувствительных каналов. Аналогичные изменения были получены и для порообразующей субъединицы. Медиана относительного содержания кДНК  $K_{ir}$  в пробах легочных артерий интактных крыс (с) составляет 1,0 у.е. (нижний квартиль – 0,8 у.е., верхний квартиль – 1,5 у.е.), а в пробах крыс с перевязкой наружной сонной артерии – 0,7 у.е. (0,5 у.е., 1,1 у.е.). (рисунок 14).

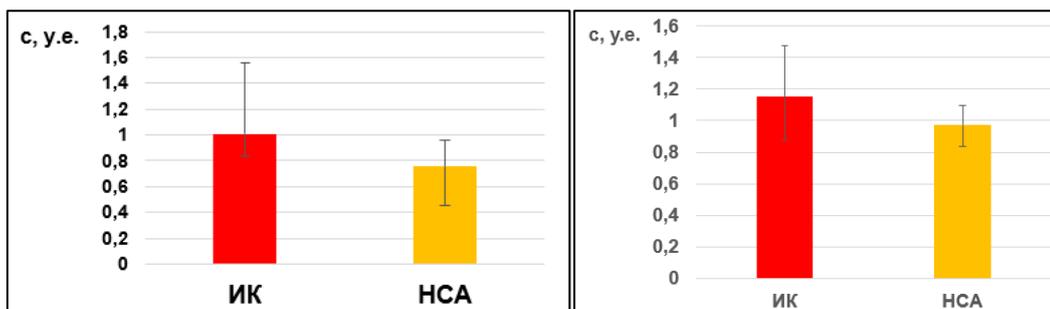


Рисунок 14. Уровень экспрессии Kir 6.1-субъединицы (слева) и SUR2B-субъединицы (справа) калиевых АТФ-чувствительных каналов, U-test

Ишемия каротидных телец приводит к активации симпатической нервной системы. Для определения системных эффектов симпатической нервной системы были проведены опыты по оценке чувствительности хронотропного кардиобарорефлекса.

### 6. Показатели артериального давления и ЧСС у бодрствующих крыс в покое практически не отличаются в группах с ишемией и удалением каротидных телец.

Медиана среднего артериального давления ( $СрАД = (2 \cdot ДАД + САД) / 3$ ) у интактных крыс составила 113,2 мм рт. ст. (нижний квартиль – 105,6 мм рт. ст., верхний квартиль – 120,2 мм рт. ст.), у оперированных с перевязанной наружной сонной артерией – 109,4 мм рт. ст. (нижний квартиль – 105,1 мм рт. ст., верхний квартиль – 114,4 мм рт. ст.), у крыс с удаленными каротидными тельцами – 109,1 мм рт. ст. (нижний квартиль – 104,9 мм рт. ст., верхний квартиль – 112,2 мм рт. ст.). Значимых отличий между данными группами обнаружено не было. Величина ЧСС, согласно анализу Колмогорова-Смирнова, оказалась нормально распределенной ( $p > 0,75$ ). Среднее значение ЧСС у интактных крыс составило  $386,1/мин \pm 45,7/мин$ , у крыс с перевязкой наружной сонной артерии –  $421,0/мин \pm 67,6/мин$ , в группе с удаленными каротидными тельцами –  $361,9/мин \pm 44,2/мин$ . Значимых отличий по ЧСС между интактным контролем и оперированными группами также обнаружено не было, хотя имеется некоторая тенденция к повышению ЧСС в группе с перевязкой наружной сонной артерии и тенденция к понижению ЧСС в группе с удаленными каротидными тельцами. Кроме того, имеет место статистически значимая разница между группой с перевязкой наружной сонной артерии и группой с удалением каротидных телец (рисунок 15).

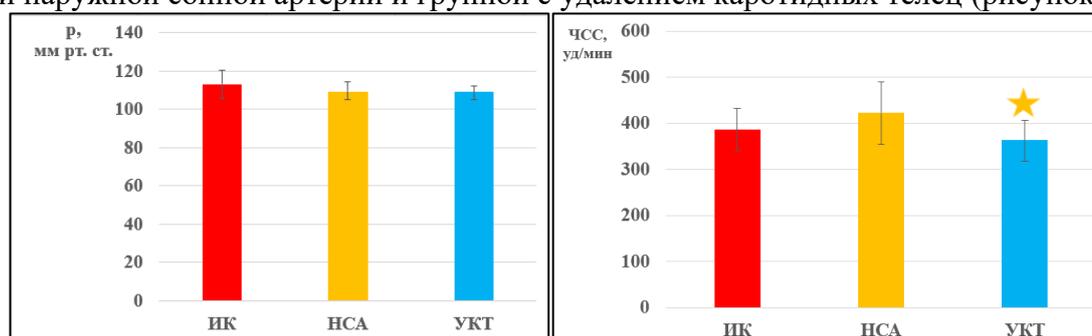


Рисунок 15. Среднее системное АД (p, слева) и ЧСС (справа) в интактной группе, а также в группах с перевязкой наружной сонной артерии и удалением каротидных телец, M-U test для оценки АД, t-test для оценки ЧСС, \* -  $p < 0,05$ , отличия между группами HCA и UKT

Отсутствие существенных отличий в СрАД и ЧСС говорит о том, что гемодинамические параметры большого круга кровообращения у оперированных крыс практически не изменяются по сравнению с контролем.

**7. У крыс с ишемией и удалением каротидных телец меняется чувствительность симпатического компонента хронотропного кардибарорефлекса. Чувствительность парасимпатического компонента не изменяется.**

После введения  $\alpha_1$ -адреномиметика фенилэфрина среднее артериальное давление в группе интактных крыс возросло в среднем на 19,41%, а ЧСС упала на 7,20%. Медиана чувствительности барорефлекса S по фенилэфрину в этой группе составила 0,95 (нижний квартиль – 0,75, верхний квартиль – 2,60). В группе с перевязкой наружной сонной артерии давление возросло в среднем на 13,36%, а ЧСС упала на 4,77%. Медиана чувствительности барорефлекса S по фенилэфрину в данной группе составила 1,48 (нижний квартиль – 0,1, верхний квартиль – 3,38). Разница в чувствительности барорефлекса по фенилэфрину в представленных группах оказалась незначимой. В группе с удалением каротидных телец среднее артериальное давление после введения фенилэфрина в среднем возросло на 32,85%, а ЧСС упала на 13,07%. Медиана чувствительности барорефлекса S по фенилэфрину в данной группе составила 1,03 (нижний квартиль – 0,44, верхний квартиль – 2,32). Разница в чувствительности барорефлекса по фенилэфрину между группой с удалением каротидных телец и контрольной группой оказалась незначимой.

После введения донора оксида азота нитропруссид натрия среднее артериальное давление в группе интактных крыс упало в среднем на 13,45%, а ЧСС возросла на 12,4%. Медиана чувствительности барорефлекса S по SNP в этой группе составила 3,16 (нижний квартиль – 2,15, верхний квартиль – 3,47). В группе с перевязкой наружной сонной артерии давление упало в среднем на 21,45%, а ЧСС возросла на 9,61%. Медиана чувствительности барорефлекса S по SNP в этом случае составила 1,45 (нижний квартиль – 0,94, верхний квартиль – 2,03). Разница в чувствительности барорефлекса по SNP в этих двух группах оказалась значимой ( $p < 0,05$ ). В группе с удалением каротидных телец среднее артериальное давление упало в среднем на 14,14%, а ЧСС выросло в среднем на 19,20%. Медиана чувствительности барорефлекса S по SNP в этом случае составила 1,03 (нижний квартиль – 0,44, верхний квартиль – 2,32). Разница в чувствительности барорефлекса между этой группой и группой интактного контроля оказалась значимой ( $p < 0,05$ ) (рисунок 16).

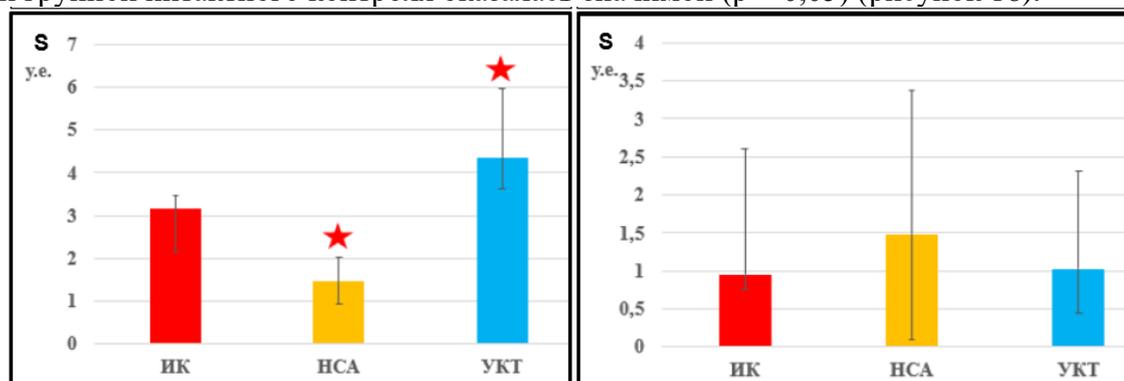


Рисунок 16. Чувствительность кардибарорефлекса в ответ на SNP (слева) и на фенилэфрин (справа) (S) у интактных крыс, крыс с перевязкой наружной сонной артерии и у крыс с удалением каротидных телец, U-test

Полученные результаты говорят об адаптации организма крысы к изменению активности симпатической нервной системы. В случае ее изначальной активации (при ишемии каротидных телец) небольшое снижение АД не приводит к существенному подъему ЧСС. В случае же ее изначальной депрессии (при удалении каротидных телец) небольшое снижение АД приводит к существенному подъему ЧСС.

## 8. Уровень глюкозы крови снижается у крыс с удалением каротидных тельц.

Еще один системный эффект, опосредованный симпатической нервной системой, который был исследован – изменение уровня глюкозы крови у опытных животных. Медиана уровня глюкозы крови натощак у интактных крыс составила 5,8 ммоль/л (нижний квартиль – 5,3 ммоль/л, верхний квартиль – 6,3 ммоль/л), у крыс с перевязанной наружной сонной артерией – 5,9 ммоль/л (нижний квартиль – 5,3 ммоль/л, верхний квартиль – 6,0 ммоль/л), у крыс с удаленными каротидными тельцами – 5,4 ммоль/л (нижний квартиль – 4,9 ммоль/л, верхний квартиль – 5,8 ммоль/л). Между группой интактного контроля и группой с перевязкой наружной сонной артерии не обнаружено различий, однако обнаружены статистические различия между группой интактного контроля и группой с удаленными каротидными тельцами. То есть уровень глюкозы в группе с удаленными каротидными тельцами значимо ниже, чем в группе интактного контроля (рисунок 17).

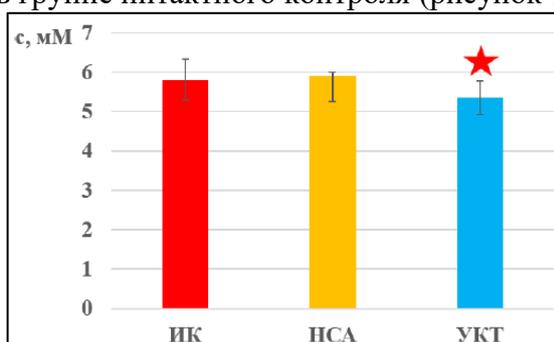


Рисунок 17. Концентрация глюкозы в крови натощак (с) у интактных крыс, крыс с перевязкой наружной сонной артерии и крыс с удалением каротидных тельц, U-test

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе было показано, что односторонняя ишемия каротидных тельц приводит к развитию умеренной легочной гипертензии, что выражается в гипертрофии и гиперплазии клеток меди и внутрилегочных артерий второго порядка. Кроме того, у данных крыс меняется профиль NO-зависимого расслабления, имеется тенденция к снижению экспрессии калиевых каналов. Тенденция к увеличению ЧСС и снижение чувствительности симпатического компонента барорефлекса может говорить об усилении активности симпатической нервной системы, что может быть основной для патогенеза легочной гипертензии. У крыс с удаленными каротидными тельцами наблюдается противоположная картина.

Среди пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии чаще встречаются признаки легочной гипертензии.

## ВЫВОДЫ

1. При долговременной ишемии области каротидных телец одной сонной артерии происходит увеличение толщины внутрилегочных артерий малого диаметра и увеличение числа слоев гладкомышечных клеток, что указывает на начальную стадию формирования легочной гипертензии. Признаков гипертрофии правого желудочка сердца не было обнаружено.
2. При ишемии рецепторов области бифуркации общей сонной артерии наблюдается смещение путей NO-индуцированного расслабления легочных артерий от независимых от растворимой гуанилатциклазы к опосредуемым рГЦ.
3. У крыс с удалением каротидных телец наблюдается снижение эффективности NO-зависимого расслабления. При этом профиль NO-зависимого расслабления в противоположность группе с ишемией перестает зависеть от растворимой гуанилатциклазы.
4. У крыс с односторонней ишемией зоны каротидных телец наблюдается тенденция к снижению экспрессии субъединиц АТФ-чувствительных калиевых каналов.
5. У крыс с односторонней ишемией зоны каротидных телец снижается чувствительность хронотропного барорефлекса при введении донора оксида азота. У крыс с удалением каротидных телец увеличивается чувствительность хронотропного барорефлекса при введении донора оксида азота.
6. У пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии признаки легочной гипертензии встречаются чаще, чем у пациентов с гемодинамически незначимой бляшкой.

## СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI и в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных»

1. Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания. **М.А. Марков**, М. П. Давыдова, Д. Ю. Усачев и др. // Системные гипертензии. — 2020. — Т. 17, № 2. — С. 61–64. (IF = 2,141; RCSI) **(0,46/0,28\*)**
2. Unilateral chronic ischemia of the carotid bodies alters sympathetic nervous system activity. **М.А. Markov**, М.Р. Davydova // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. — 2022. — Vol. 58, no. 1. — P. 81–87. (IF = 1,621; WoS) **(0,69/0,62\*)**
3. Новая модель легочной гипертензии как следствие односторонней ишемии каротидных телец. М.П. Давыдова, **М.А. Марков** // Технологии живых систем. — 2022. — № 1. — С. 20-27. (IF = 0,184; RCSI) **(0,92/0,51\*)**

\*Объем в условных печатных листах / вклад автора в условных печатных листах

## ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ И ВСЕРОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ

1. **Марков М. А.**, Давыдова М. П., Данилова Н. В. Одностороннее удаление каротидных телец влияет на активность симпатической нервной системы и приводит к изменениям структуры легочных артерий // Физиология и патология кровообращения. VII Всероссийская с международным участием школа-конференция. Тезисы докладов. — РА ИЛЬФ Москва, 2020. — С. 84–85.
2. **M. Markov**, I. Tesakov, N. Safarova et al. Unilateral ischemia of the carotid bodies changes sympathetic nervous system activity and leads to moderate pulmonary hypertension in rats // European Heart Journal, vol.39 (supplement). — Vol. 39. — 2018. — P. P1857
3. **M. Markov**, I. P. Tesakov, N. B. Safarova, M. P. Davydova. Unilateral occlusion of the carotid artery may be an independent pathogenetic mechanism of pulmonary hypertension // Journal of Hypertension. — Vol. 36. — Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2018. — P. e20–e20.
4. И. П. Тесаков, Н. Б. Сафарова, **М. А. Марков**, М. П. Давыдова. Морфологические изменения легочных артерий крыс с односторонней ишемией рецепторов бифуркации общей сонной артерии // Актуальные проблемы биомедицины – 2018: Материалы XXIV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 12-13 апреля 2018 г. — РИЦ ПСПбГМУ Санкт-Петербург, 2018. — С. 221–223.
5. М. П. Давыдова, **М. А. Марков**, И. П. Тесаков и др. Односторонняя окклюзия сонной артерии может быть самостоятельным механизмом развития легочной гипертензии // V всероссийский конгресс Легочная гипертензия 13-14 декабря 2017 года, сборник тезисов. — 2017. — С. 9–10.
6. М. Р. Данилов, **М. А. Марков**, И. П. Тесаков, Н. Б. Сафарова. Роль потенциалзависимых калиевых каналов в по-зависимом расслаблении легочных артерий у крыс с односторонней перевязкой общей сонной артерии // Материалы Международного молодежного научного форума Ломоносов-2017. — Т. 2017 из ООО МАКС Пресс Москва. — Москва: Москва, 2017. — С. 159–160.
7. **М. А. Марков**, И. П. Тесаков, Н. Б. Сафарова, М. П. Давыдова. Функциональные и морфометрические изменения легочных артерий малого диаметра легких крыс с односторонней перевязкой общей сонной артерии // Микроциркуляция и гемореология. Материалы 11 международной научной конференции. Ярославль 3-5 июля 2017. — Ярославль: Ярославль, 2017. — С. 94–94.
8. **Марков М. А.**, Данилов М. Р. Особенности NO-опосредованного расслабления легочных артерий у крыс с отсутствием перфузии рецепторов бифуркации сонной артерии Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: тезисы XIX международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — Т. 19. — Издательство СПбГУ Санкт-Петербург Санкт-Петербург, 2016. — С. 363–364.
9. Данилов М. Р., **Марков М. А.** Оценка роли потенциалзависимых калиевых аналов в по-опосредованном расслаблении легочных артерий у крыс с отсутствием перфузии в одном каротидном тельце // Актуальные проблемы патофизиологии: XXII Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием. — Издательство ПСПбГМУ Санкт-Петербург, 2016. — С. 26–27.

## Список сокращений

АД – артериальное давление;  
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;  
кДНК – комплементарная ДНК  
ЛГ – легочная гипертензия;  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;  
мРНК – матричная РНК;  
ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией;  
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза;  
РНК – рибонуклеиновая кислота;  
СрАД – среднее артериальное давление;  
ТЭА – тетраэтиламмоний;  
ЧСС – частота сердечных сокращений;  
Эхо-КГ – эхокардиография;  
ODQ - 1H-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-он, блокатор рГЦ;  
SNP – нитропруссид натрия;  
SUR – рецептор сульфонилмочевины