

ОДНОСТОРОННЯЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ОБЛАСТИ КАРОТИДНЫХ ТЕЛЕЦ ИЗМЕНЯЕТ АКТИВНОСТЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2022 г. М. А. Марков¹, *, М. П. Давыдова¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: mikhailmarkovffm@gmail.com

Поступила в редакцию 13.09.2021 г.

После доработки 27.09.2021 г.

Принята к публикации 27.09.2021 г.

Хорошо известно, что активация хеморецепторов каротидных телец, являющихся сенсорами уровня кислорода в плазме крови, может приводить к активации симпатической нервной системы, а хроническая активация каротидных телец вследствие гипоксии способствует развитию различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В литературе показано, что двусторонняя активация каротидных телец снижает чувствительность хронотропного барорефлекса, при этом в случае последующей двусторонней абляции его чувствительность восстанавливается. В настоящей работе показано, что в случае односторонней хронической ишемизации каротидных телец при перевязке наружной сонной артерии у крыс происходит снижение чувствительности хронотропного барорефлекса, а в случае одностороннего удаления каротидных телец — увеличение чувствительности. На системном уровне в случае одностороннего удаления каротидных телец снижение активности симпатической нервной системы подтверждается также снижением уровня глюкозы. Полученные результаты показывают, что системные изменения в работе симпатической нервной системы происходят уже при односторонней гиперактивации или инактивации каротидных телец.

Ключевые слова: каротидные тельца, симпатическая нервная система, крысы, хронотропный барорефлекс

DOI: 10.31857/S0869813922010095

Активация хеморецепторов каротидных телец приводит к разнообразным существенным сдвигам в гемодинамике. Следствием длительного изменения состояния каротидных телец могут быть хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, например, артериальная гипертензия [1]. Ранее нами было показано, что у пациентов с односторонней гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой (перекрывающей более 75% просвета сосуда) в области бифуркации общей сонной артерии чаще встречаются признаки легочной гипертензии [2]. Кроме того, у таких пациентов имеется тенденция к увеличению уровня глюкозы в плазме крови, что может говорить о повышении активности симпатической нервной системы при данном состоянии. Среди возможных причин можно выделить коморбидность данных пациентов (наличие заболеваний, которые могут приводить к развитию легочной гипертензии и повышению уровня глюкозы, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность),

ишемию головного мозга, которая может привести к активации симпатической нервной системы, ишемию рецепторов зоны каротидных телец. В связи с необходимостью дифференцировать данные причины были проведены соответствующие эксперименты на крысах, не страдающих сопутствующими заболеваниями.

Хорошо известно, что за счет каротидных телец может быстро изменяться состояние симпатической нервной системы. Они являются высокочувствительными сенсорами уровня кислорода в плазме крови и активируются при снижении его парциального давления. Подобные вегетативные рефлекссы направлены на компенсацию состояния гипоксии, поэтому при активации каротидных телец повышается активность симпатической нервной системы: увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхания. В литературе показано хроническое влияние гиперактивации и инактивации каротидных телец на состояние симпатической нервной системы. Alzahrani с соавт. в 2021 г. опубликовали исследование, показывающее роль хронической активации каротидных телец в модели ночного апноэ [3]. Экзогенная пароксизмальная гипоксия (8 циклов по 15 с с 5%-ным содержанием кислорода в воздухе каждый час по 8 ч в день в течение трех недель) вызывала активацию каротидных телец, что в свою очередь приводило к выбросу адреналина надпочечниками. В связи с тем, что на каротидных тельцах имеются β -адренорецепторы, выброс адреналина замыкал положительную обратную связь — активация каротидных телец происходила не вследствие гипоксии, а вследствие действия симпатической нервной системы. Моделирование ночного апноэ на фоне пропранолола (β -адреноблокатора) снижало активность симпатической нервной системы и выражено уменьшало фоновую частоту импульсации от изолированных каротидных телец.

Влияние активации каротидных телец продемонстрировано также в статье Del Rio с соавт. [4]. В ней показано, что двустороннее селективное удаление каротидных телец снижает тяжесть течения хронической сердечной недостаточности, что подтверждает важную роль каротидных телец при заболеваниях, связанных с активацией симпатической нервной системы. Стоит отметить, что во всех случаях исследовались модели хронической гипоксии, при которых имеет место хроническая двусторонняя активация каротидных телец.

Sugito с соавт. проводили эксперименты на крысах, оценивая влияние односторонней гипоксии каротидных телец на состояние легочных артерий в остром эксперименте [5]. В условиях альвеолярной нормоксии крысам стимулировали каротидные тельца с одной стороны, вводя цианид натрия, который вызывает местную тканевую гипоксию. Это приводило к транзиторному значимому повышению легочного артериального давления. При этом такая же стимуляция каротидных телец после односторонней денервации (перерезки ветвей языкоглоточного нерва) не приводила к изменениям в легочных артериях, что доказывает их рефлекторную природу. Однако данный эксперимент иллюстрирует лишь острые эффекты от односторонней гиперактивации каротидных телец. В литературе не представлено данных о длительном влиянии односторонней ишемии каротидных телец на состояние симпатической нервной системы, что делает заявленную тему интересной и актуальной.

Целью настоящей работы явилась оценка системных эффектов — чувствительности барорефлекса и уровня глюкозы в плазме крови у крыс с хронической гиперактивацией и инактивацией каротидных телец.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные животные

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принци-

пам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. Исследование проводили на самцах белых беспородных крыс ($n = 25$) массой 150–200 г на время операции в области каротидных телец, 300–400 г во время эксперимента *in vivo*. Животных содержали в условиях вивария с регулируемым режимом освещения (по 12 ч светлого и темного времени в сутки) и со свободным доступом к воде и стандартному корму для грызунов. Крыс рандомизировали по массе в следующие группы: интактный контроль (ИК, $n = 9$), перевязка наружной сонной артерии (НСА, $n = 8$), удаление каротидных телец (УКТ, $n = 8$).

Протокол операции

Крыс наркотизировали хлоралгидратом в дозе 400 мг/кг. Препарат в концентрации 50 мг/мл вводили внутрибрюшинно. Разрез выполняли на шее в месте проекции левой общей сонной артерии, параллельно трахее. Выделяли общую сонную артерию и продвигались в сторону бифуркации сонной артерии для выделения наружной сонной артерии. Затем операция могла идти разными путями в зависимости от экспериментальной группы:

1-й вариант – крысы с перевязанной наружной сонной артерией (группа НСА): выполняли перевязывание наружной сонной артерии сразу после ее отхождения от общей сонной артерии и выше области каротидных телец, а также всех веточек, отходящих от нее между двумя лигатурами. Таким образом, каротидные тельца, оставаясь физически интактными, попадали в условия ишемии.

2-й вариант – крысы с удаленными каротидными тельцами (группа УКТ): выполняли перевязывание наружной сонной артерии так же, как и в первом случае, включая все веточки, отходящие от нее между двумя лигатурами, затем сосудистыми ножницами удаляли область наружной сонной артерии, заключенную между лигатурами.

Измерение гемодинамических параметров и оценка чувствительности барорефлекса

Определение чувствительности барорефлекса проводили на бодрствующих крысах. За сутки до эксперимента крысам ставили два катетера – венозный для введения веществ и артериальный для измерения гемодинамических параметров. Для этого крыс наркотизировали хлоралгидратом (доза 400 мкг/кг, внутрибрюшинно), выделяли бедренную артерию, а также правую наружную яремную вену. В бедренную артерию катетер проводили так, что его кончик находился в брюшном отделе аорты. Свободные концы катетеров проводили под кожей, выводили на холке и закрепляли.

Во время эксперимента свободный конец артериального катетера присоединяли к датчику давления (тензодатчик STATNAM, США), а венозного – к инсулиновым шприцам, содержащим растворы. С помощью аналогово-цифрового преобразователя сигнал регистрировали на компьютере, использовали частоту оцифровки 100 Гц. По волнам пульсового давления автоматически высчитывалась ЧСС.

В качестве веществ для оценки кардиобарорефлекса использовали донор оксида азота нитропруссид натрия (SNP), а также α_1 -адреномиметик фенилэфрин.

Во избежание тромбоза артериального и венозного катетеров вводили раствор гепарина натрия – 20 мкл, 50 МЕ/мл (компания ОАО “Синтез”, Россия, 5000 МЕ/мл). Промышленный препарат разводили 0.9%-ным раствором NaCl.

После присоединения катетеров крысы адаптировались к условиям эксперимента. Через час отмечали уровень артериального давления и ЧСС как начальный уровень до введения препаратов. После этого вводили раствор вазодилататора – SNP (1.5 мкг/мл, на 0.9%-ном растворе NaCl, в объеме 50 мкл) и отмечали значения максимального снижения артериального давления и максимального увеличения

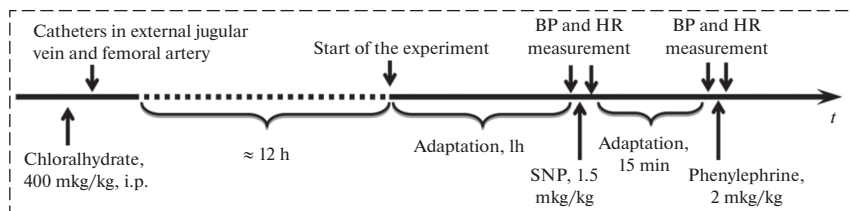


Рис. 1. Протокол эксперимента по определению чувствительности барорефлекса и измерению гемодинамических параметров.

ЧСС в результате срабатывания симпатического звена барорефлекса. После введения SNP ждали до восстановления исходных значений артериального давления и ЧСС. Через 15 мин от введения донора оксида азота снова отмечали уровень артериального давления и ЧСС. Затем вводили фенилэфрин (2 мкг/мл на 0.9%-ном растворе NaCl, в объеме 50 мкл) и регистрировали увеличение артериального давления в ответ на адrenomиметик и рефлекторное снижение ЧСС вследствие активации парасимпатической нервной системы. Протокол эксперимента представлен на рис. 1. Чувствительность барорефлекса рассчитывали как отношение разниц среднего артериального давления и ЧСС до и после введения веществ ($S = |\Delta\text{ЧСС}|/|\Delta\text{СрАД}|$).

Измерение уровня глюкозы крови

Взятие крови для измерения уровня глюкозы проводили за сутки до операции по установке катетеров. До этого крыс лишали корма на 6 ч дневного времени, то есть на время наименьшей активности животных.

Измерение уровня глюкозы крови у крыс проводили с помощью глюкометра “OneTouch Select Plus, Lifescan Europe” (Швейцария). Бодрствующим крысам ножницами надрезали конец хвоста, чтобы взять кровь из русла хвостовой артерии. Каплю крови наносили на датчик глюкометра.

Статистическая обработка результатов

Для обработки данных использовали пакет программ STATISTICA 10 (Stat Soft Inc). Данные представлены в виде медиан и квартилей (верхнего и нижнего), так как распределение во всех группах не являлось нормальным. Для оценки распределения на нормальность использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для статистического анализа использовали тест Манна–Уитни для сравнения независимых групп. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерений гемодинамических параметров

Для оценки системных проявлений односторонней ишемизации и одностороннего удаления каротидных телец были проведены измерения среднего артериального давления, ЧСС и показателей барорефлекса. Медиана среднего артериального давления 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, хотя прослеживались некоторая тенденция к снижению СрАД у обеих групп оперированных крыс (рис. 2).

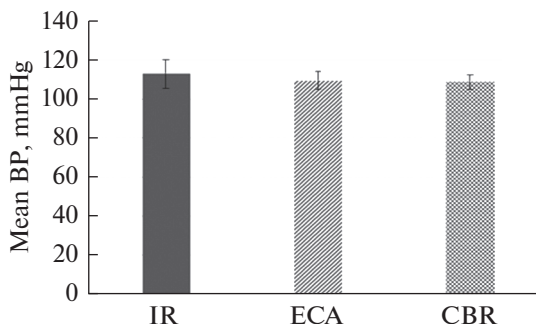


Рис. 2. Среднее артериальное давление у бодрствующих крыс в состоянии покоя: интактных крыс (IR), крыс с перевязкой наружной сонной артерии (ECA) и крыс с удаленными каротидными тельцами (CBR).

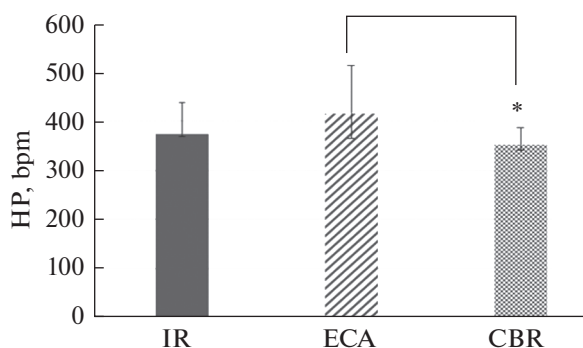


Рис. 3. Частота сердечных сокращений у интактных крыс (IR), крыс с перевязкой наружной сонной артерии (ECA) и крыс с удаленными каротидными тельцами (CBR) в состоянии покоя * – $p < 0.05$ по сравнению с группой ECA.

Медиана ЧСС у интактных крыс составила 374.0/мин (нижний квартиль – 370.0/мин, верхний квартиль – 435.0/мин), у крыс с перевязкой наружной сонной артерии – 416.0/мин (нижний квартиль – 365.5/мин, верхний квартиль – 464.4/мин), в группе с удаленными каротидными тельцами – 351.8/мин (нижний квартиль – 341.5/мин, верхний квартиль – 377.6/мин). Значимых отличий по ЧСС между интактным контролем и оперированными группами также обнаружено не было, хотя имелась некоторая тенденция к повышению ЧСС в группе с перевязкой наружной сонной артерии и тенденция к понижению ЧСС в группе с удаленными каротидными тельцами, так что имеет место статистически значимая разница между группой с перевязкой наружной сонной артерии и группой с удалением каротидных телец (рис. 3).

Таким образом, основные гемодинамические параметры большого круга кровообращения у оперированных крыс практически не изменились по сравнению с контролем.

После введения донора оксида азота среднее артериальное давление в группе интактных крыс упало в среднем на 13.45%, а ЧСС возросла на 12.40%. Медиана чувствительности барорефлекса S для нитропруссид натрия в этой группе соста-

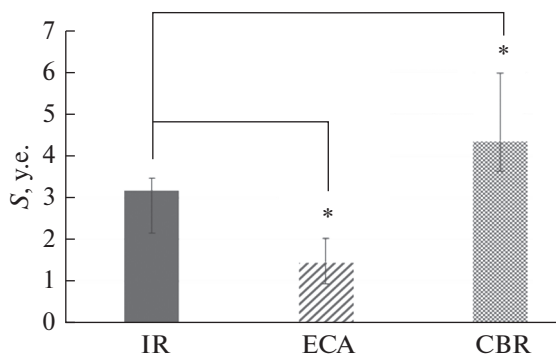


Рис. 4. Чувствительность барорефлекса S при введении нитропруссид натрия у интактных крыс (IR), крыс с перевязкой наружной сонной артерии (ECA) и крыс с удалением каротидных телец (CBR). * – $p < 0.05$ по сравнению с группой IR.

вила 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 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 ($p < 0.05$), то есть ответ в виде изменения ЧСС на снижение артериального давления в интактной группе был более выражен, чем в группе с перевязкой наружной сонной артерии. 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 в этой группе составила 1.03 (нижний квартиль – 0.44, верхний квартиль – 2.32). Разница в чувствительности барорефлекса между этой группой и группой интактного контроля также оказалась значимой ($p < 0.05$), то есть ответ в виде изменения ЧСС на падение давления в интактной группе был менее выражен, чем в группе с удалением каротидных телец (рис. 4).

После введения α_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 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 в данной группе составила 1.48 (нижний квартиль – 0.10, верхний квартиль – 3.38). 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 по фенилэфрину в данной группе составила 1.03 (нижний квартиль – 0.44, верхний квартиль – 2.32). Разница в чувствительности барорефлекса по фенилэфрину между оперированными группами и контрольной группой оказалась незначимой, то есть изменение ЧСС в результате роста давления практически одинаково в интактной группе и группах с удалением каротидных телец или их ишемизацией (рис. 5).

Таким образом, изменения чувствительности хронотропного барорефлекса были обнаружены только при увеличении ЧСС в ответ на навязанное снижение артериального давления.

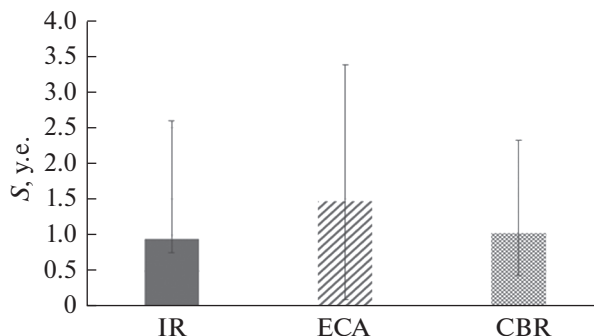


Рис. 5. Чувствительность барорефлекса S при введении фенилэфрина у интактных крыс (IR), крыс с перевязкой наружной сонной артерии (ECA) и крыс с удаленными каротидными тельцами (CBR).

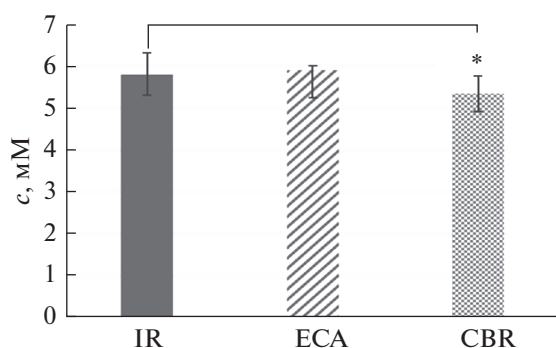


Рис. 6. Уровень глюкозы натощак в плазме крови интактных крыс (IR), крыс с перевязкой наружной сонной артерии (ECA) и крыс с удаленными каротидными тельцами (CBR). * – $p < 0.05$ по сравнению с группой IR.

Результаты измерения уровня глюкозы крови

Еще один системный эффект, сопряженный с односторонним изменением активности каротидных телец, был выявлен при измерении уровня глюкозы. Медиана уровня глюкозы плазмы 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). Результаты измерений в группе интактного контроля и группе с перевязкой наружной сонной артерии не отличались, однако были обнаружены статистически значимые различия между группой интактного контроля и группой с удаленными каротидными тельцами: уровень глюкозы в группе с удаленными каротидными тельцами значимо ниже, чем в группе интактного контроля (см. рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По нашим данным [6] односторонняя ишемизация каротидных телец у крыс может быть независимым фактором развития легочной гипертензии, что ставит во-

прос о том, какие механизмы лежат в основе данного процесса. Возможно, односторонняя ишемизация каротидных телец влечет за собой активацию симпатической нервной системы, что в свою очередь влияет на состояние легочных артерий. Крайне важно отметить, что речь идет лишь об одностороннем воздействии, то есть для реализации процесса достаточно эффектов, запускаемых унилатерально при интактной контрлатеральной бифуркации сонной артерии. В данной работе мы сконцентрировали внимание на обнаружении других возможных эффектов активации симпатической нервной системы при унилатеральном воздействии на каротидные тельца.

Опыты *in vivo* на бодрствующих крысах с оценкой барорефлекса показали, что в ответ на введение SNP симпатическая нервная система активируется значительно менее выражено в группе с перевязкой наружной сонной артерии, чем в контроле, что отражается в меньшей чувствительности симпатического компонента барорефлекса у оперированных крыс. При этом парасимпатический компонент сохраняется на уровне интактного контроля, поскольку изменений в ответе ЧСС на повышение артериального давления фенилэфрином выявлено не было. То есть в случае хронической ишемизации каротидных телец наблюдается подавление эффектов симпатической нервной системы в большом круге кровообращения. Возможно, наблюдаемый системный эффект связан со вторичными изменениями из-за хронической активации симпатической нервной системы. Возможно, на уровне большого круга кровообращения увеличивается интенсивность торможения эффектов симпатической нервной системы – например, за счет пресинаптических α_2 -адренорецепторов постганглионарных нейронов. В наших экспериментах мы не рассматриваем возможность проявления эффектов ишемизации головного мозга или уменьшения возбуждения механорецепторов каротидного синуса, так как кровоток по внутренней сонной артерии оставался сохранным.

Наши результаты по изменению чувствительности барорефлекса согласуются с данными, полученными del Rio с соавт. [1]. Этой группой авторов было показано, что частые эпизоды гипоксии в течение месяца при моделировании сонного апноэ приводят к уменьшению чувствительности хронотропного барорефлекса в ответ на введение SNP. При этом последующая абляция каротидных телец восстанавливала чувствительность барорефлекса. Очень важно, что, как и в наших экспериментах, речь идет о хронической активации каротидных телец. Однако в указанных опытах подвергались влиянию каротидные тельца в области бифуркации обеих сонных артерий (и гипоксии, и абляции). В нашем же исследовании речь идет об одностороннем влиянии на каротидные тельца. Опираясь на данные del Rio с соавт., мы предполагаем, что и в нашем случае – при односторонней ишемизации каротидных телец – системные гемодинамические эффекты (изменения чувствительности барорефлекса) являются результатом именно активации каротидных телец на фоне выраженной гипоксии, которая является прямым следствием перевязки наружной сонной артерии, а не их возможной последующей инактивации из-за крайнего ограничения их кровоснабжения.

Уменьшение выраженности эффектов симпатической нервной системы, видимо, не отражается на формировании легочной артериальной гипертензии, так как возможно замыкание патологической обратной связи уже на уровне легочных артерий. Предполагается, что изначальная активация симпатической нервной системы приводит к увеличению тонуса легочных артерий и инициирует их ремоделирование. Данный эффект может реализовываться через различные типы адренорецепторов. В случае активации α_1 -адренорецепторов увеличивается внутриклеточный уровень кальция и активируется кальцинейрин, мишенью которого является нуклеарный фактор активации Т-лимфоцитов, опосредующий снижение экспрессии калиевых потенциалзависимых каналов клеточной мембраны гладкомышечной

клетки. При этом также снижается реполяризация мембраны, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня кальция, тем самым замыкается положительная обратная связь. Митогенный эффект ионов кальция усиливает ремоделирование легочных артерий [7]. Еще одним фактором, способным оказать влияние на формирование легочной гипертензии, является гипоксия-индуцированный фактор (HIF), который фосфорилируется протеинкиназой A, чья активность повышается при активации β -адренорецепторов. Механизм действия HIF в данном случае сходен с механизмом работы нуклеарного фактора активации T-лимфоцитов [8, 9].

В группе с удалением каротидных телец наблюдается противоположный эффект. Чувствительность парасимпатического компонента барорефлекса вновь остается неизменной по сравнению с интактным контролем, однако чувствительность симпатического компонента барорефлекса оказывается значительно выше, чем в группе интактного контроля и гораздо выше, чем в группе с перевязкой наружной сонной артерии, и это говорит о том, что в хроническом эксперименте наблюдается большая, чем в норме чувствительность симпатической нервной системы к изменению давления в большом круге кровообращения. Таким образом, эффект одностороннего удаления каротидных телец также связан с симпатической нервной системой, но противоположен эффекту ишемизации каротидных телец в области бифуркации одной из сонных артерий.

Системные сдвиги активности симпатической нервной системы заметны и при оценке уровня глюкозы. Стоит отметить, что даже этот крайне зависимый от различных параметров показатель оказался существенно снижен в группе с удалением каротидных телец. В целом, оцениваемые нами системные эффекты нервного и гуморального характера говорят об уменьшении активности симпатической нервной системы при одностороннем удалении каротидных телец (хотя при этом увеличивается чувствительность эффекторного звена – сердца – к действию медиаторов симпатических нервных окончаний). С другой стороны, мы наблюдали некоторую тенденцию к увеличению уровня глюкозы в группе с ишемизацией каротидных телец, и это совпадает с нашим изначальным предположением об увеличении активности симпатической нервной системы в данной группе на основании результатов измерений гемодинамических параметров. На увеличение активности симпатической нервной системы в группе с ишемизацией каротидных телец указывает также и более высокий базовый уровень ЧСС (по сравнению с группой с удалением каротидных телец). Полученные результаты в группе с ишемизацией каротидных телец согласуются с таковыми у пациентов: в случае наличия бляшки в области бифуркации общей сонной артерии существует тенденция к увеличению уровня глюкозы в крови по сравнению с теми, у кого этой бляшки нет [2].

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках программы исследований патофизиологии легочной гипертензии, запланированных в МГУ им. М.В. Ломоносова.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея и планирование эксперимента (М.П.Д. и М.А.М.), сбор данных (М.А.М.), обработка данных (М.П.Д.), написание и редактирование манускрипта (М.А.М. и М.П.Д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Del Rio R, Andrade DC, Lucero C, Arias P, Iturriaga R* (2016) Carotid body ablation abrogates hypertension and autonomic alterations induced by intermittent hypoxia in rats. *Hypertension* 68(2): 436–445.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07255>
2. *Марков МА, Давыдова МП, Усачев ДЮ, Лукишин ВА, Балахонова ТВ, Родненков ОВ, Мартынюк ТВ* (2020) Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания. Системные гипертензии 17(2): 61–64. [*Markov MA, Davydova MP, Usachev DU, Lukshin VA, Balakhonova TV, Rodnenkov OV, Martyniuk TV* Pulmonary hypertension in patients with hemodynamically significant atherosclerotic lesion of a common carotid artery: new pathophysiological mechanisms of the disease. *Systemic Hypertension* 17(2): 61–64. (In Russ)].
<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200221>
3. *Alzahrani AA, Cao LL, Aldossary HS, Nathanael D, Fu J, Ray CJ, Brain KL, Kumar P, Coney AM, Holmes AP* (2021) β -Adrenoceptor blockade prevents carotid body hyperactivity and elevated vascular sympathetic nerve density induced by chronic intermittent hypoxia. *Pflugers Arch* 473(1): 37–51.
<https://doi.org/10.1007/s00424-020-02492-0>
4. *Del Rio R, Andrade DC, Marcus NJ, Schultz HD* (2015) Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control. *Exp Physiol* 100(2): 136–142.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079566>
5. *Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Kimura H, Hayashi F, Kuriyama T* (1998) Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. *Respir Physiol* 111(3): 283–293.
[https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(97\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(97)00126-6)
6. *Давыдова МП, Марков МА, Тесаков ИП, Сафарова НБ* (2018) Односторонняя ишемия зоны каротидных тел у крыс приводит к развитию легочной гипертензии и изменяет активность симпатической нервной системы. Сб материалов междунар научно-практ конфер Кислород и свободные радикалы. Гродно. Изд-во ГрГМУ Беларусь 40–42. [*Davydova MP, Markov MA, Tesakov IP, Safarova NB* (2018) Unilateral ischemia of the carotid body zone in rats leads to the development of pulmonary hypertension and changes the activity of the sympathetic nervous system. Collection of materials internat scientific and pract conference Oxygen and free radicals. Grodno. GrSMU Publ House Belarus 40–42. (In Russ)].
7. *Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, Archer SL, Haromy A, Webster L, Hashimoto K, Bonnet SN, Michelakis ED* (2007) The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(27): 11418–11423.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0610467104>
8. *Bullen JW, Tchernyshyov I, Holewinski RJ, DeVine L, Wu F, Venkatraman V, Kass DL, Cole RN, Van Eyk J, Semenza GL* (2016) Protein kinase A-dependent phosphorylation stimulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1. *Sci Signal* 9(430): ra56.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf0583>
9. *Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, Andrade-Navarro MA, Thébaud B, Bonnet S, Haromy A, Harry G, Moudgil R, McMurtry MS, Weir EK, Archer SL* (2006) An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 113(22): 2630–2641.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609008>

Unilateral Chronic Ischemia of the Carotid Bodies Changes the Activity of the Sympathetic Nervous System

M. A. Markov^{a,*} and M. P. Davydova^a

^a *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: mikhailmarkovffm@gmail.com*

It is well known that activation of carotid body chemoreceptors (sensors of oxygen level in blood plasma) can lead to the sympathetic nervous system activation. Chronic activation of carotid bodies due to hypoxia contributes to the development of various diseases of the cardiovascular system. It has been shown that bilateral activation of carotid bodies reduces the sensitivity of the chronotropic baroreflex, while in the case of subsequent bi-

lateral ablation, its sensitivity is restored. In this work, it is shown that in the case of unilateral chronic ischemia of carotid bodies by ligation of the external carotid artery in rats the sensitivity of the chronotropic baroreflex is decreased, and in the case of unilateral removal of carotid bodies, the sensitivity is increased. At the systemic level, in the case of unilateral removal of carotid bodies, a decrease in the activity of the sympathetic nervous system is confirmed as well by a decrease in glucose levels. The results obtained show that systemic changes in the activity of the sympathetic nervous system occur already with unilateral hyperactivation or inactivation of carotid bodies.

Keywords: carotid bodies, sympathetic nervous system, rats, chronotropic baroreflex