

ЗАЯЦ ЮЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ
СТАТУС КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ЕЕ СОЧЕТАНИИ
С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.03.03- патологическая физиология (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Благовещенск, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Дальневосточном федеральном университете, Школе биомедицины

Научный руководитель:

Гельцер Борис Израйльевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Матвеева Наталья Юрьевна доктор медицинских наук, профессор, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, заведующая;

Гориков Игорь Николаевич кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_25_» декабря 2020 г. в 8:30 часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 999.199.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д.95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке на сайте Дальневосточного федерального университета по адресу: 690950, Приморский край, город Владивосток, Остров Русский, поселок Аякс д.10, <https://www.dvfu.ru/>
Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью от данной патологии. В РФ распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами – 21,8% (Авдеев С.Н., 2019)

Несмотря на впечатляющие достижения в исследовании различных клиничко-патофизиологических и фармакотерапевтических аспектов ХОБЛ, остаются нерешенными многие вопросы, связанные с выяснением некоторых механизмов ее патогенеза, решение которых возможно только на основе кооперации достижений фундаментальной и клинической медицины. В этом смысле ХОБЛ — яркий пример такого взаимодействия, а моделирование этой патологии является важным инструментом для приобретения новых знаний по данной проблеме. Вместе с тем, модели ХОБЛ лишь имитируют некоторые черты заболевания у человека, а выбор методов ее индукции, техник воспроизводства и спектра изучаемых параметров являются ключевым этапом в реализации конкретного исследовательского проекта. При этом особое значение принадлежит методам прижизненной верификации ХОБЛ на основе современных технологий визуализации (Tanabe N. et al., 2017).

Сочетание ХОБЛ с различными вариантами сердечно-сосудистой патологии существенно ухудшает клиническое течение этих заболеваний (Чучалин А.Г. и соавт., 2019, Колосов В.П. и соавт., 2020, Меньшикова И.Г. и соавт., 2020). Особое значение в этой проблеме принадлежит респираторной и цереброваскулярной коморбидности (Bernardo I. et al., 2015). Известно, что системные проявления ХОБЛ способствуют развитию структурно-функциональных изменений в тканях головного мозга, которые проявляются в микроструктурной перестройкой белого вещества, сокращением объема серого вещества, высокой распространенностью церебральных микрокровоизлияний, а также нейродинамическими нарушениями (Басанцова Н.Ю. и соавт., 2017). Частота выявления хронической ишемии головного мозга у больных ХОБЛ почти в 3 раза выше, чем в общей популяции. При этой патологии в 1,2 раза возрастает заболеваемость ишемическим инсультом, в 1,3 – геморрагическим инсультом и в 1,4 раза - субарахноидальными кровоизлияниями. При ХОБЛ формируется венозная энцефалопатия, которая способствует развитию когнитивных нарушений, патофизиологические механизмы которой до конца не изучены.

Исследование вегетативной регуляции сердца (ВРС) позволяет оценить функциональное состояние и эффективность адаптационно-приспособительных реакций целостного организма при экстремальных воздействиях. В ряде работ показано, что при ХОБЛ развиваются нарушения ВРС в виде изолированного снижения парасимпатической активности, а при ее сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями происходит усиление симпатических влияний (Уракова М.А., и соавт., 2016). Большинство исследований ВРС при ХОБЛ проведены в клинических условиях и лишь единичные – в экспериментальных,

что было обусловлено необходимостью стандартизировать методики, воспроизводящие ХОБЛ различной степени тяжести. Несмотря на большую клиническую значимость респираторно-сосудистой коморбидности многие патофизиологические аспекты этой проблемы остаются до конца не выясненными и требуют уточнения.

Степень разработанности темы. Несмотря на большой объем научной информации, посвященной различным клинико-патофизиологическим аспектам ХОБЛ, в литературе отсутствуют данные об экспериментальных моделях ХОБЛ, разработанных с учетом степени тяжести патологического процесса. Опубликованы лишь единичные исследования, в которых для моделирования ХОБЛ используются комбинации индукторов, имитирующих основные патогенетические факторы этого заболевания (протеолитическое ремоделирование легочной ткани и системное воспаление). Кроме того, в научной литературе имеется ограниченный объем информации об использовании рентгеновской микротомографии сверхвысокого разрешения для прижизненной верификации экспериментальной ХОБЛ. До настоящего времени остаются до конца не изученными патофизиологические закономерности сочетания ХОБЛ с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Воспроизведение экспериментальной коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга является полезным инструментом для более детального исследования данной проблемы.

Цель исследования. Установить патофизиологические закономерности развития вегетативной дисфункции сердца и поведенческих расстройств у животных с экспериментальной хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести и при ее сочетании с острой ишемией головного мозга.

Задачи исследования:

1. Разработать модель экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести на основе использования комбинаций индукторов системного воспаления и протеолитического ремоделирования органов дыхания.
2. По результатам компьютерной микротомографии органов дыхания экспериментальных животных разработать критерии прижизненной верификации экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести и сопоставить их с морфологическими изменениями легочной ткани.
3. Определить характер изменений вариабельности сердечного ритма при экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести и при ее сочетании с острой ишемией головного мозга.
4. Оценить неврологический и поведенческий статус животных при экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести и при ее сочетании с острой ишемией головного мозга, а также сопоставить их с морфологическими изменениями коры больших полушарий.

Научная новизна исследования. Впервые разработана оригинальная модель экспериментальной ХОБЛ с использованием комбинации индукторов протеолитического ремоделирования и системного воспаления в возрастающих

концентрациях и предложены индикаторы ее прижизненной верификации. К последним относили линейные, объемные, денситометрические характеристики легких, толщину и подвижность диафрагмы, а также сатурацию крови кислородом. Впервые показано, что изменения функциональной активности систем регуляции сердечного ритма при экспериментальной ХОБЛ тесно взаимосвязаны с тяжестью ремоделирования органов дыхания и выраженностью артериальной гипоксемии. У животных с экспериментальной ХОБЛ легкой степени симпатические влияния на миокард усиливаются, а вагусные ограничиваются. При экспериментальной ХОБЛ средней тяжести эти явления нарастают на фоне повышения систолического артериального давления. При экспериментальной ХОБЛ тяжелой степени фиксируется перенапряжение регуляторных систем и систоло-диастолическая артериальная гипертензия. У животных с экспериментальной коморбидностью ХОБЛ и острой ишемии головного мозга варибельность сердечного ритма характеризовалась декомпенсацией механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз, что иллюстрируется развитием систоло-диастолической артериальной гипотензии.

Впервые установлены особенности паттернов поведенческих реакций у животных в зависимости от тяжести экспериментальной ХОБЛ. У животных с экспериментальной ХОБЛ средней тяжести локомоторная функция умеренно ограничивалась и увеличивалась тревожность. Экспериментальная ХОБЛ тяжелой степени характеризовалась резкой девиацией всех анализируемых показателей. Установлена зависимость между поведенческими индикаторами и параметрами сатурации крови кислородом, объемом легких на вдохе и частотой дыханий в минуту, что указывало на роль дыхательной недостаточности в патогенезе когнитивных расстройств. Впервые определены особенности поведенческого статуса животных при экспериментальной коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга, а также его взаимосвязь с морфологическими изменениями коры головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы состоит в выяснении патофизиологических закономерностей, характеризующих взаимосвязь респираторных, сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений, инициированных ремоделированием органов дыхания и артериальной гипоксемией. Оценка ремоделирования органов дыхания *in vivo* с помощью рентгеновской микротомографии на основе предложенных количественных и качественных критериев позволяет стратифицировать экспериментальную ХОБЛ на легкую, среднюю и тяжелую формы. Данный метод может быть использован в различных областях экспериментальной медицины и фармакологии. Полученные результаты указывают также на особенности функционирования системы кровообращения и центральной нервной системы в условиях ремоделирования легочной ткани и системного воспаления. Экспериментальная модель коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга является информативным инструментом для изучения патофизиологических механизмов коморбидности.

Методология и методы исследования. Планирование и проведение исследований осуществляли согласно поставленной цели с использованием комплекса современных методов оценки физиологических функций на моделях экспериментальной ХОБЛ. В работе использовались инструментальные методы (компьютерная томография сверхвысокого разрешения, измерение артериального давления и сатурации крови кислородом, электрокардиография с анализом показателей variability сердечного ритма), оценка неврологического (шкала выраженности неврологического дефицита NSS в модификации для животных) и поведенческого статуса (тесты открытое поле, восьмилучевой радиальный лабиринт, приподнятый O-образный лабиринт), гистологические исследования и методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование комбинации индукторов системного воспаления и протеолитического ремоделирования органов дыхания в возрастающих концентрациях позволяет моделировать ХОБЛ с различным клиническим течением и прижизненно верифицировать ее с помощью линейных, объемных и денситометрических параметров легких, оценки морфометрического статуса диафрагмы и сатурации крови кислородом.

2. Variability сердечного ритма при экспериментальной ХОБЛ ассоциирована с выраженностью ремоделирования легких и артериальной гипоксемии. Дисбаланс симпатико-парасимпатических взаимодействий проявляется при легкой степени экспериментальной ХОБЛ усилением симпатических влияний, при экспериментальной ХОБЛ средней тяжести эти явления нарастают и сопровождаются повышением систолического артериального давления. Экспериментальная ХОБЛ тяжелой степени характеризуется перенапряжением регуляторных систем и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Вегетативная дисфункция наиболее заметна при экспериментальной коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга.

3. Поведенческие реакции животных с экспериментальной ХОБЛ зависят от ее тяжести. При экспериментальной коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга установлена зависимость неврологических и поведенческих девиаций от изменения морфологической структуры неокортекса.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов работы основана на результатах статистической обработки полученных данных с применением пакета прикладных программ Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc. 2003) и апробации научных материалов на международных и всероссийских конференциях.

Апробация работы и публикации. По теме диссертации было опубликовано 19 печатных работ, в том числе: 8 статей в изданиях, индексируемых базами Scopus и Web of Science, 4 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 7 работ в материалах и сборниках научных и научно-практических конференций.

Материалы диссертации доложены на следующих научных конференциях: Международной научно-практической конференции XXII (г. Белгород, 2017г.), V Научно-практической конференции молодых ученых Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток, 2017г.), XIV и XV Тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (г. Владивосток, 2017, 2018г.), XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2018г.), Научно-практической конференции «Инновации и технологии в биомедицине» Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток, 2019 г)

Работа прошла экспертную комиссию и рекомендована к защите на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Личный вклад автора. Соискатель проанализировал литературные сведения по теме исследования, провел основную часть экспериментов, выполнил обработку и анализ экспериментальных данных, участвовал в обсуждении полученных результатов и написании научных статей, подготовке материалов конференций, где выступал с докладами.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из Введения, пяти глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Прижизненная верификация экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести», «Вариабельность сердечного ритма у животных с экспериментальной хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с острой ишемией головного мозга», «Неврологический и поведенческий статус животных с экспериментальной хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с острой ишемией головного мозга», Заключение, Выводов и Списка цитируемой литературы. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 18 рисунков и 14 таблиц. Список литературы включает 256 публикаций, из них 108 отечественных авторов и 148 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для экспериментов использовались лабораторные крысы-самцы (линия Wistar, количество животных – 110, возраст – 3 месяца, масса – 250-300 г) в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1964)), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»). Исследование

одобрено комиссией по биомедицинской этике Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета (протокол № 2 от 14.11.2016).

Животные в количестве 6-8 особей содержались в стандартных условиях вивария (температура воздуха $21 \pm 1^\circ\text{C}$, 12-часовое искусственное освещение) при свободном доступе к воде и пище. Все животные перед началом эксперимента приучались по 5 минут в течение 5 дней.

Животные получали стандартную диету (корм для лабораторных мышей и крыс ЗАО «БиоПро», Россия), включающую следующие компоненты в процентном отношении: протеин – 21,5, клетчатка – 4, метионин + цистеин – 0,8, Са – 1, Р – 0,4, NaCl – 0,35. Общая калорийность – 13,2 МДж/кг.

Дизайн исследования

Исследование было разделено на 4 этапа.

На первом из них на 40 лабораторных крысах-самцах моделировали ХОБЛ с различной степенью тяжести путем предъявления патогенной нагрузки различной степени интенсивности. Для этой цели животные были ранжированы на 4 группы: интактные (контроль, 1 группа, n=10), с экспериментальной ХОБЛ легкой (2 группа, n=10), средней (3 группа, n=10) и тяжелой (4 группа, n=10) степени.

На втором этапе у этих животных проводили исследование ВСР, а на третьем – исследование неврологического и поведенческого статуса. На четвертом этапе у 70 животных моделировали экспериментальную коморбидность ХОБЛ и острой ишемии головного мозга для изучения особенностей ВСР, неврологического и поведенческого статуса в сопоставлении с аналогичными характеристиками при изолированных формах этих патологий. Для реализации данного этапа животные были ранжированы на 5 групп: интактные (контроль, 1 группа, n=10), ложнооперированные (2 группа, n=10), с экспериментальной ХОБЛ средней тяжести (3 группа, n=10), с острой ишемией головного мозга (4 группа, n=20), с острой ишемией головного мозга на фоне экспериментальной ХОБЛ средней тяжести (5 группа, n=20). После выведения животных из эксперимента изучались морфологические изменения головного мозга и органов дыхания.

Моделирование экспериментальной хронической обструктивной болезни легких. Животным, находящимся в гермообъеме емкостью 500 мл, с помощью ультразвукового небулайзера UN - 231 («AND», США) ингалировали раствор очищенного папаина («Ureap», КНР) в концентрации 10 мг/мл в течение 3-х недель. По интенсивности предъявляемых воздействий на респираторную систему животные были ранжированы на 3 группы. Суммарная доза ингалированного папаина для животных первой группы составила 160 мг, второй – 480 мг, третьей – 1120 мг. Системное воспаление воспроизводили путем внутрибрюшинного введения животным бактериального липополисахарида (ЛПС *Escherichia coli*, «Sigma», США) в суммарной дозе для животных первой группы – 200 мг/кг, второй – 400 мг/кг, третьей – 600 мг/кг. Компьютерную томографию легких проводили через 3 месяца от начала эксперимента на рентгеновском микротомографе сверхвысокого разрешения (КТСВР) «Skyscan-

1176» («Bruker», США). Частоту дыхания контролировали с помощью подсистемы физиологического мониторинга. КТСВР синхронизировали с дыхательным циклом. Исследование проводилось в спиральном режиме, толщина срезов составляла 35 мкм, напряжение генерирования рентгеновского излучения – 90 кВ, сила тока – 278 нА. По результатам инспираторно-экспираторной КТСВР определяли линейные размеры правого и левого легкого, площадь и толщину диафрагмы, амплитуду ее движений. Расчет объемов легких проводился методом стереометрического моделирования с учетом динамики изменений их линейных размеров на вдохе и выдохе. Плотность легочной ткани оценивали по денситометрической шкале Хаунсфилда.

Моделирование острой ишемии головного мозга. Для реализации эксперимента была использована модель неполной глобальной острой ишемии головного мозга, которая производилась путем окклюзии общих сонных артерий при помощи наложения лигатур. Методика выполнялась анестезированным животным после внутримышечного введения смеси Золетил 100 + Рометар в соотношении 1:4 из расчета 10 мг/кг массы тела.

Исследование variability сердечного ритма. Variability сердечного ритма (BCP) оценивали на ветеринарном электрокардиографе Поли-Спектр-8/В (НейроСофт, Россия), используя временные показатели вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому. Кроме стандартных индикаторов сердечного ритма (CP), определяли вегетативный показатель ритма (BIP), индекс вегетативного равновесия (IBP), а также индекс напряжения (IH), коэффициент variability (CV), стандартное отклонение временного ряда кардиоинтервалов (SDNN), показатель RMSSD. Спектральный анализ variability ряда RR-интервалов проводили на основе алгоритма быстрого преобразования Фурье с использованием всех точек без сглаживания. Оценивали общую мощность спектра колебаний CP (TP) (0,003 - 2,5 Гц); мощность высокочастотной составляющей – HF (0,78 - 2,5 Гц); мощность в диапазоне низких частот – LF (0,195 - 0,74 Гц); мощность в диапазоне очень низких частот – VLF (0,003 - 0,195 Гц), соотношение LF /HF.

Исследование неврологического и поведенческого статуса проводили через 24, 48 и 72 часа после рентгенологической верификации экспериментальной ХОБЛ и моделирования острой ишемии головного мозга. Неврологический дефицит определяли с использованием 10 балльной шкалы оценки выраженности неврологического дефицита NSS (Neurological Severity Scores) в модификации для животных. Легкая степень неврологического дефицита соответствовала сумме баллов от 1 до 3, умеренная - от 4 до 6, тяжелая - от 7 до 10. Поведенческие реакции оценивали в тестах «Открытое поле» (ОП), «Восьмилучевой радиальный лабиринт» (ВРЛ), «О-образный приподнятый лабиринт» (ОПЛ). Исследования выполнялись в соответствии со стандартными протоколами на оборудовании «OpenScience», РФ.

Измерения систолического и диастолического артериального давления проводили неинвазивным методом хвостовой манжеты на анализаторе ML U/4 C501 (MedLab, КНР).

Сатурацию артериальной крови кислородом (SpO₂) измеряли путем наложения измерительной манжеты на хвостовую артерию. Исследование проводили на ветеринарном пульсоксиметре MouseOxPlus (StarrLifeSciences, США).

Гистологическое исследование головного мозга крысы. Образцы тканей фиксировали в 10% забуференном формалине (Россия, БиоВитрум), проводили стандартное обезвоживание материала в этиловом спирте, затем образцы заключали в парафиновые блоки (парафин Histomix (Россия, БиоВитрум)). Срезы, включавшие кору извилин мозга с покрывающей ее паутинной оболочкой, подлежащий субкортикальный отдел белого вещества, а также субэпендимарные участки боковых желудочков с прилежащими участками белого вещества, толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме Leica RM2125RT (Германия). Изучение препаратов проводилось на серийных срезах, окрашенных гематоксилином Эрлиха (Россия, БиоВитрум) и эозином водно-спиртовым раствором (Россия, БиоВитрум) и по методу Ниссля. Анализ проводили на микроскопе CX41(Olympus, Япония), оснащенный цифровой камерой U-TV0.35XC-2 (Olympus, Япония). Морфометрическую обработку полученных изображений осуществляли с помощью программы CellSens (Olympus, Япония).

Гистологические исследования выполнены в ЦНИЛ ФГБОУ ВО Тихоокеанского государственного медицинского университета (заведующая, д.б.н., профессор Н.Г. Плехова).

Результаты собственных исследований

1. Прижизненная верификация экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести.

В настоящем исследовании была реализована модель ХОБЛ, в которой были учтены ведущие патогенетические факторы данного заболевания: протеолитическое ремоделирование паренхимы легких и системное воспаление, индуцированное бактериальной эндотоксемией. При этом индукторы патологического процесса (растительная цистеиновая протеиназа папаин и ЛПС) применялись в возрастающих концентрациях, а результатом их взаимодействия явилось формирование ЭХОБЛ различной степени тяжести, верифицированное с помощью микро-КТСВР через 3 месяца от начала эксперимента с использованием количественных и визуальных характеристик. Анализ полученных результатов свидетельствовал о наличии дозозависимых отношений между индикаторами морфофункционального состояния легочной ткани и степенью патогенной нагрузки на органы дыхания (рисунок 1, рисунок 2)

Результаты микротомографического исследования респираторной системы животных показали ограничение инспираторно-эспираторного воздушного потока и наличие гиперинфляции. Развитие дыхательной недостаточности и артериальной гипоксемии сопровождалось изменением ее функциональных индикаторов: снижением SpO₂ и повышением частоты дыханий в минуту. Наиболее значительное снижение вертикального размера легких на вдохе и его увеличение

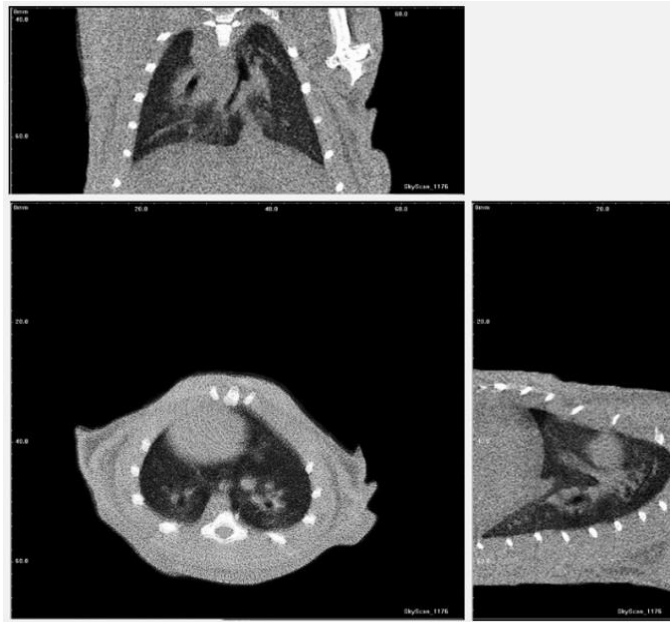


Рисунок 1- Компьютерная томография органов грудной клетки животного. Экспериментальная ХОБЛ средней степени тяжести. В нижних отделах обоих легких определяется утолщение и нечеткость контуров перибронховаскулярного интерстиция, участки повышенной плотности легочной паренхимы.

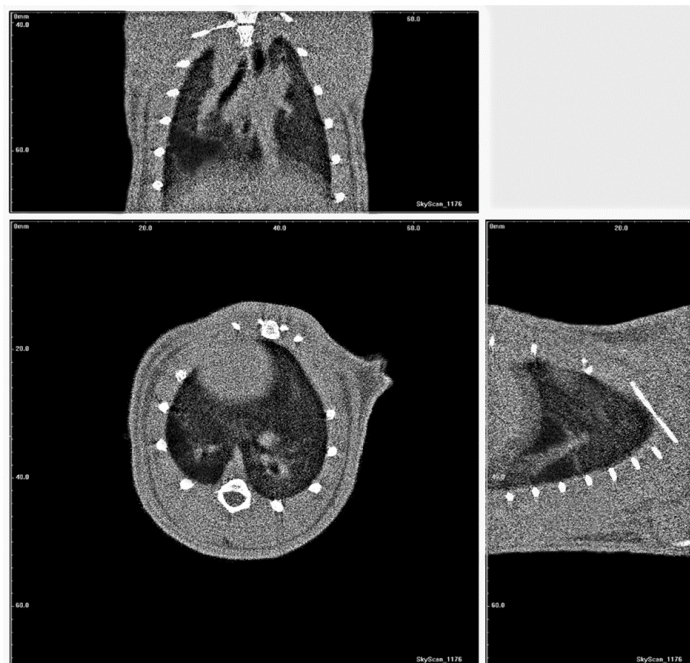


Рисунок 2 - Компьютерная томография органов грудной клетки животного. Экспериментальная ХОБЛ тяжелой степени. В нижней доле правого легкого фиксируются обширные участки повышенной прозрачности. На сагиттальном срезе – зона фиброателектаза треугольной формы.

на выдохе было зафиксировано у животных с максимальной концентрацией инкорпорированных индукторов экспериментальной ХОБЛ.

Таблица 1 - Морфофункциональная характеристика органов дыхания у крыс с экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести (M+m)

Показатель	Контроль n = 10	ЭХОБЛ		
		легкой степени n = 10	средней тяжести n = 10	тяжелая n = 10
Вертикальный размер легких, мм	<u>27,17±1,11</u>	<u>23,83 ± 0,78</u>	<u>23,37 ± 0,89</u>	<u>22,56 ± 0,48 (p < 0,05)</u>
	20,26±0,62	22,09 ± 0,71	23,68 ± 1,07	25,55 ± 0,49 (p < 0,05)
Горизонтальный размер легких, мм	<u>17,42 ± 1,31</u>	<u>16,11 ± 0,81</u>	<u>15,45 ± 0,76</u>	<u>11,46 ± 0,78</u>
	12,93 ± 0,82	12,2 2± 0,58	11,83 ± 0,52	(p < 0,01) 10,24 ± 0,66
Объем легких, мм3	<u>4219,12 ± 213,45</u>	<u>3390,38 ± 124,54</u>	<u>3138,23 ± 117,62</u>	<u>3041,26 ± 111,34</u>
	2113,21 ± 78,74	(p < 0,01) 2343,16 ± 94,22	(p < 0,01) 2390,33 ± 88,41	(p < 0,01) 2606,13 ± 74,54 (p < 0,05)
Плотность легочной ткани, единицы Хаунсфилда	<u>-524,51 ± 21,83</u>	<u>-562,14 ± 18,42</u>	<u>-663,73 ± 31,65</u>	<u>-720,81 ± 37,82</u>
	-368,82 ± 19,63	-405,65 ± 23,13	(p < 0,01) -471,57 ± 17,68 (p < 0,01)	(p < 0,001) -492,73 ± 19,73 (p < 0,01)
Число дыханий в мин.	83,71±3,82	101,42 ± 5,61 (p < 0,05)	116,51 ± 4,81 (p < 0,001)	137,32±9,23 (p < 0,001)
Сатурация артериальной крови кислородом, %	96,54±2,12	90,63±2,73	84,1±1,82 (p < 0,05)	82,3±1,92 (p < 0,05)

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой контроля (в числителе приведены показатели на вдохе, в знаменателе – показатели на выдохе).

Эта же зависимость отражалась в сокращении инспираторного и возрастании экспираторного объемов легких, а также в снижении их плотности в обе фазы дыхательного цикла. Указанные изменения свидетельствовали об усугубляющихся нарушениях биомеханики дыхания при нарастании тяжести экспериментальной ХОБЛ, что подтверждалось тахипноэ у животных с наиболее выраженной структурной деформацией органов дыхания. Разнонаправленные изменения линейных, объемных и денситометрических показателей свидетельствовали о смешанном (эмфизематозно-пневмосклеротическом) характере поражения легочной ткани, что подтверждалось результатами визуальной оценки сканограмм. Патологические последствия морфофункциональной перестройки органов дыхания связаны с ограничением экспираторного воздушного потока, неполным опорожнением альвеол на выдохе, снижением емкости вдоха и легочной гиперинфляцией. Одним из маркеров ремоделирования респираторной системы

является уплощение диафрагмы, что иллюстрировалось в нашем исследовании возрастанием ее площади на вдохе и выдохе (таблица 2). На дистрофические изменения в диафрагме указывало также уменьшение толщины ее мышечной части и амплитуды движений при экспериментальной ХОБЛ тяжелой степени.

Таблица 2 – Площадь диафрагмы (мм²), ее толщина и амплитуда движений (мм) у животных с экспериментальной ХОБЛ

Группы животных	Площадь	Толщина	Амплитуда движений
Контроль	$\frac{377,42 \pm 17,44}{386,51 \pm 14,22}$	$0,51 \pm 0,03$	$2,23 \pm 0,11$
Экспериментальная ХОБЛ легкой степени	$\frac{392,54 \pm 21,33}{412,62 \pm 13,85}$	$0,65 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)	$2,11 \pm 0,13$
средней степени	$\frac{452,87 \pm 16,44(p < 0,05)}{515,43 \pm 15,63}$	$0,58 \pm 0,04$	$1,76 \pm 0,15$ ($p < 0,05$)
тяжелой степени	$\frac{512,82 \pm 26,71(p < 0,001)}{573,42 \pm 18,61 (p < 0,05)}$	$0,38 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)	$1,17 \pm 0,09$ ($p < 0,01$)

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой контроля (в числителе приведены показатели на вдохе, в знаменателе – показатели на выдохе).

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о том, что использование для моделирования экспериментальной ХОБЛ комбинации протеолитических ферментов и индукторов системного воспаления в возрастающих концентрациях приводит к развитию у животных патологического процесса различной степени тяжести. Использование микро-КТСВР для прижизненной верификации различных вариантов экспериментальной ХОБЛ позволяет объективизировать выраженность морфофункциональных изменений в органах дыхания, что важно учитывать при исследовании патофизиологических механизмов развития данного заболевания.

2. Вариабельность сердечного ритма у животных с экспериментальной ХОБЛ и ее сочетании с острой ишемией головного мозга

В современной концепции ХОБЛ подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз этого заболевания часто определяются его внелегочными проявлениями, обусловленными различными вариантами коморбидности. При этом особого внимания заслуживает сердечно-сосудистая, в том числе цереброваскулярная коморбидность.

В настоящем исследовании оценку функционального состояния аппарата кровообращения у экспериментальных животных проводили по результатам вариационной пульсометрии и спектрального анализа СР, а также регистрации артериального давления (таблица 3). Проведенные исследования показали, что

динамика вегетативных реакций при нарастании экспериментальной ХОБЛ была тесно взаимосвязана с выраженностью артериальной гипоксемии. Так, незначительное снижение оксигенации артериальной крови при экспериментальной ХОБЛ легкой степени вызывало адаптационные реакции ВСР, характеризующиеся повышением активности эрготропного звена центрального отдела ВНС и централизацией управления ритмом сердца. Нарастающее ограничение сатурации крови кислородом при экспериментальной ХОБЛ средней тяжести проявлялось ослаблением симпатических влияний за счет возможной блокады адренорецепторного аппарата сердца (прирост variability SDNN и CV на фоне сокращения ИВР), что может быть связано с защитной «деиннервацией» сердца при сохраняющейся мобилизации адаптационных резервов центрального контура ВНС. Эти процессы развивались на фоне увеличения активности гуморального канала регуляции, что иллюстрировалось нарастающей тахикардией и изолированным повышением систолического артериального давления. Экспериментальная ХОБЛ тяжелой степени сопровождалась признаками перенапряжения вегетативного обеспечения адаптационных реакций, что проявлялось минимальным значением показателей спектральной мощности, тахикардией и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Роль дыхательной недостаточности, обусловленной ремоделированием легких подтверждалось результатами корреляционного анализа. Так, у животных с экспериментальной ХОБЛ прямой связи средней интенсивности между SpO₂ и SDNN, а также обратной – с LF/HF ($r=0,71$ и $r=-0,62$, соответственно; $p<0,05$). Среди животных с экспериментальной ХОБЛ и группы животных с экспериментальной ХОБЛ и острой ишемией головного мозга, ЧД имела обратные корреляции средней силы с показателями RMSSD и CV ($r=-0,52$ и $r=-0,67$, соответственно; $p<0,05$) и прямые – с ИВР и ИН ($r=0,74$ и $r=0,66$; $p<0,05$).

Таким образом, зарегистрированные в нашем исследовании ограничения флуктуаций показателей ритма сердца развивались в результате перенапряжения вегетативного механизма его регуляции и повышения активности гуморального канала.

Одним из актуальных направлений фундаментальной медицины является экспериментальное воспроизведение различных вариантов коморбидности соматических патологий. В этих случаях определенную проблему составляет создание релевантных моделей этих состояний. Сочетание ХОБЛ и ишемического инсульта относится к наиболее частым вариантам «неслучайной» коморбидности – синтропии.

В нашем исследовании моделирование изолированной острой ишемии головного мозга и ее экспериментальной коморбидности с ХОБЛ у части животных приводило к необратимому нарушению мозгового кровообращения и их гибели. У животных с сочетанием экспериментальной ХОБЛ и острой ишемии головного мозга смертность была максимальной и на 5-7 сутки составила 80 %, а у животных с изолированной острой ишемией головного мозга - 65 %. У выживших животных нарушения ВРС при сочетании экспериментальной ХОБЛ и острой ишемии головного мозга были наиболее выраженными и проявлялись перенапряжением и

Таблица 3 – Показатели ВСР при экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести

Показатель	Контроль	Экспериментальная ХОБЛ		
		легкая степень	средней тяжести	тяжелая степень
ЧСС, уд/м	395,31 ± 21,12	415,13 ± 16,11	468,74 ± 12,75 (p < 0,05)	489,35 ± 29,41(p < 0,05)
SDNN, мс	9,23 ± 0,62	2,94 ± 0,25 (p < 0,05)	3,57 ± 0,33(p < 0,05)	2,21 ± 0,13 (p < 0,01)
RMSSD, мс	13,72 ± 1,15	3,91 ± 0,42 (p < 0,05)	5,14 ± 0,56(p < 0,05)	2,77 ± 0,25 (p < 0,01)
CV, %	6,51± 0,35	2,03 ± 0,15 (p < 0,05)	2,32 ± 0,27 (p < 0,05)	1,72 ± 0,06 (p < 0,01)
TP, мс ²	177,36 ± 12,24	75,78 ± 4,35 (p < 0,05)	126,15 ± 10,52(p < 0,05)	121,11 ± 9,92 (p < 0,05)
VLF, мс ²	18,46 ± 1,22	34,15 ± 1,93 (p < 0,05)	67,12 ± 4,43 (p < 0,05)	85,15 ± 6,33 (p < 0,05)
LF, мс ²	70,93 ± 4,17	31,14 ± 1,18 (p < 0,05)	22,15 ± 1,17 (p < 0,01)	52,18 ± 3,19 (p < 0,05)
HF, мс ²	88,92 ± 6,77	13,44 ± 9,61 (p < 0,05)	20,13± 0,95(p < 0,01)	25,11 ± 1,73 (p < 0,05)
LF/HF	0,65 ± 0,17	1,66 ± 0,12(p < 0,01)	2,26 ± 0,17(p < 0,01)	5,05 ± 0,16(p < 0,01)
ИВР, у.е.	3494,75 ± 121,73	12943,74 ± 174,25 (p < 0,05)	10318,56 ± 134,74 (p < 0,05)	14885,36 ± 187,32(p < 0,05)
ПАПР, у.е.	640,37 ± 31,89	513,95 ± 32,26 (p < 0,05)	476,17 ± 30,63 (p < 0,05)	483,34 ± 31,78 (p < 0,05)
ВПР, у.е.	227,95 ± 20,55	653,44 ± 40,42 (p < 0,05)	473,66 ± 37,73 (p < 0,05)	702,77 ± 51,51(p < 0,05)
ИН, у.е.	11375,23±124,34	32663,44 ± 402,45(p<0,05)	23675,67 ± 112,15(p < 0,05)	35129,26± 557,51(p < 0,05)
САД, мм рт.ст.	121,88 ± 9,45	128,87 ± 9,72	146,16 ± 5,12 (p < 0,05)	152,47 ± 5,23 (p < 0,05)
ДАД, мм рт.ст.	80,17 ± 4,74	82,73 ± 3,96	70,11 ± 3,21	98,84 ± 4,78 (p < 0,05)

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой контроля

декомпенсацией механизмов регуляции сердечной деятельности и систоло-диастолической артериальной гипотензией. Это иллюстрировалось минимальным уровнем TP и максимальным снижением активности симпатического (LF) и парасимпатического (HF) отделов ВНС у крыс с экспериментальной коморбидностью. При этом доля низкочастотной составляющей в суммарной мощности спектра превышала в 1,7 ($p < 0,01$) раза контрольный уровень, тогда как сверхнизкочастотной компонент был достоверно снижен. Указанный дисбаланс структуры спектральной мощности может свидетельствовать об усилении активности гуморально-эндокринного канала регуляции сердечной деятельности на фоне нарастающего ограничения ВСР.

3. Поведенческий статус животных с экспериментальной ХОБЛ и ее сочетании с острой ишемией головного мозга

Результаты комплексного исследования поведенческого репертуара животных демонстрировали определенную вариабельность его отдельных компонентов в зависимости от тяжести экспериментальной ХОБЛ (таблица 4). Паттерн поведенческих реакций при экспериментальной ХОБЛ легкой степени характеризовался достоверным увеличением на 22,7 % ($p < 0,01$) дистанции пройденного пути и времени обнюхивания отверстий, что свидетельствовало об усилении локомоторной и исследовательской активности. У животных с экспериментальной ХОБЛ средней тяжести зафиксировано снижение локомоторной функции, что проявлялось в сокращении на 30% ($p < 0,01$) пройденного пути при относительно стабильном показателе вертикальной активности. Среди животных этой группы не наблюдалось снижения исследовательской активности и пространственной памяти, но «дебютировали» проявления тревожности, что иллюстрировалось увеличением времени груминга и показателей теста ОПЛ. Поведенческие реакции животных с экспериментальной ХОБЛ тяжелой степени проявлялись дальнейшим сокращением пройденной дистанции (в 2 раза по отношению к контролю) и времени вертикальной активности, что свидетельствовало о резком ограничении локомоторной функции. Кроме того, у животных этой группы на 60 % ($p < 0,01$) снижался уровень индикаторов пространственной памяти в тесте ВРЛ и на 53 % ($p < 0,01$) увеличивалось время груминга, характеризующее возрастание тревожности животных. Кроме того, у этих животных подавлялась исследовательская активность, двукратно увеличивалось количество болюсов помета в тесте ОП, что свидетельствовало о нарушении вегетативного обеспечения деятельности и тревожно-фобическом дисбалансе (таблица 4).

Наиболее выраженные изменения неврологического статуса имели место у выживших животных с комбинацией экспериментальной ХОБЛ и острой ишемией головного мозга, которые включали резкое ограничение подвижности, заторможенность, дезориентацию, координаторные нарушения и неспособность удерживать равновесие на перекладине. Также определялись нарушения глазодвигательной иннервации, мелко- или среднеамплитудный тремор головы, передних лап или хвоста по шкале NSS.

Таблица 4 - Поведенческие характеристики животных с экспериментальной ХОБЛ различной степени тяжести

Показатели	Контроль	Экспериментальная ХОБЛ		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Открытое поле				
Дистанция, см	427,12±32,61	524,18±8,5 (p< 0,05)	332,23±22,18 (p< 0,05)	220,36±13,12 (p< 0,001)
Вертикальная активность, с	17,90±1,38	19,34±1,21	15,62±1,36	12,14±0,8 (p< 0,01)
Обнюхивание отверстий, с	11,26±0,68	14,42±0,53	9,81±0,44	7,43 ± 0,51 (p< 0,05)
Число болюсов помета, п	1,75±0,21	2,16±0,12	1,91±0,18	3,28 ±0,27 (p< 0,01)
Груминг, с	5,12±0,38	5,82±0,56	6,77±0,34 (p< 0,05)	7,84±0,52 (p< 0,01)
Восьмирукавный радиальный лабиринт				
Количество «корректных» входов в рукава, п	8,62±0,54	7,34±0,53	6,37±0,38 (p< 0,05)	5,28±0,26 (p< 0,001)
Количество повторных входов в рукава, п	0,54±0,04	0,58±0,05	0,63±0,08	0,92±0,12 (p< 0,001)
О-образный приподнятый лабиринт				
Выходы в неограниченный участок, п	11,25±0,56	9,36±0,83	8,40±0,62 (p< 0,05)	5,56±0,38 (p< 0,001)
Продолжительность нахождения в участке, с	4,63±0,38	4,22±0,32	3,25±0,18 (p< 0,05)	2,13±0,12 (p< 0,001)

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контролем.

Поведенческий фенотип у животных с экспериментальной коморбидностью демонстрировал резкое снижение уровня показателей горизонтальной (в 3,5 раза (p<0,01)) и вертикальной (в 2,7 раза (p<0,01)) активности по сравнению с животными с изолированной острой ишемией головного мозга, а также минимальные показатели времени длительного груминга и обнюхивания отверстий. В тесте ОП у крыс этой группы фиксировались наиболее заметные нарушения вегетативного обеспечения деятельности и тревожно-фобический дисбаланс с выраженными ограничениями пространственной памяти. В тесте ВРЛ выявлены максимальные отклонения индикаторов от контрольных значений (в 3,3 и 2,6 (p<0,01) раза).

В условиях экспериментального моделирования ХОБЛ и острой ишемии головного мозга было показано, что выраженность нарушений неврологического и поведенческого статуса животных зависит от структурных изменений микрососудистого русла и нейронов ГМ (рисунок 3). В ГМ животных с сочетанием ХОБЛ и острой ишемии головного мозга преобладали клетки отекающего типа во всех цитоархитектонических слоях неокортекса. В гиперхромных ядрах нейронов

наблюдались мелкие, нечетко оконтуренные, прилежащие к кариолемме ядрышки. Морфометрический анализ показал достоверное различие количественных показателей, характеризующих дистрофические изменения нейронов и микроглии между животными с изолированной острой ишемией головного мозга и при ее сочетании с ХОБЛ, что указывало на изменение соотношения между компонентами нейроглиососудистых комплексов (таблица 5).

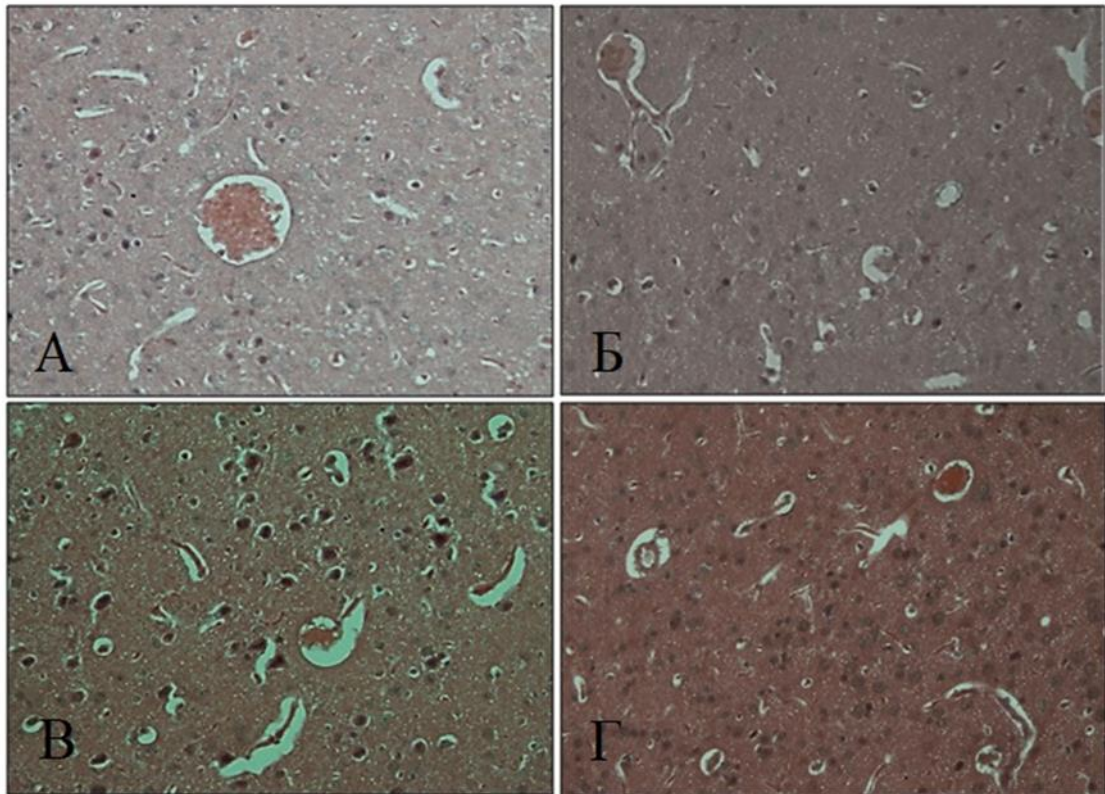


Рисунок 3 - Сосудистый компонент головного мозга животных при моделировании коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга. А. Стенка капилляров, отграниченная свободным пространством от нервной ткани; Б. Неполное наполнение и уменьшение диаметра просвета извилистых капилляров; В. Клетки с вакуолизированной цитоплазмой, гипохромными ядрами и неравномерно распределенным хроматином, по периферии очага некроза скопление клеток; Г. Однорядно расположенные эритроциты в суженых просветах капилляров, заполненных плазмой крови. Ув. 200. Окраска гематоксилин-эозином.

При оценке состояния сосудистого компонента ГМ наблюдался выраженный спазм прекапилляров диаметром (>5 мкм), капилляров (<5 мкм) у животных с изолированной экспериментальной ХОБЛ и при ее коморбидности с острой ишемией головного мозга. В 95% капиллярах ГМ животных последней группы наблюдалось однорядное расположение эритроцитов с наличием суженых просветов в участках, заполненных плазмой крови. Форма капилляров была измененной, извилистой с неполным наполнением и достоверным снижением диаметра просвета.

Таблица 5 - Морфометрическая характеристика сосудов головного мозга животных.

Группа	Диаметр просвета артериол, мкм	Диаметр просвета, прекапилляров, мкм	Диаметр просвета «полуплазматических» капилляров, мкм	Диаметр просвета посткапилляров, мкм	Диаметр просвета венул, мкм	Индекс Керногана
Контроль	34,51 ± 2,63	17,97 ± 0,83	4,62 ± 0,17	12,78 ± 0,49	55,88 ± 2,48	9,59 ± 0,38
Экспериментальная ХОБЛ	32,42 ± 1,67	13,01 ± 0,74 (p < 0,01)	2,96 ± 0,53 (p < 0,01)	9,75 ± 0,32 (p < 0,05)	52,57 ± 8,54	11,68 ± 0,22
Острая ишемия головного мозга	34,15 ± 1,95	17,54 ± 1,22	3,73 ± 0,22 (p < 0,05)	10,24 ± 0,36 (p < 0,05)	49,16 ± 3,45	14,15 ± 0,33
Экспериментальная ХОБЛ и острая ишемия головного мозга	27,16 ± 0,71 (p < 0,05)	13,05 ± 0,74 (p < 0,01)	2,73 ± 0,32 (p < 0,01)	9,54 ± 0,55 (p < 0,05)	68,27 ± 2,54 (p < 0,05)	6,35 ± 0,08

Примечание: p - достоверность различий по сравнению с контролем:

Стенка капилляров была отграничена от нервной ткани свободным пространством, которое отделяло адвентиций сосудов от нервной ткани. Индекс Керногана артериол ГМ повышался у животных с экспериментальной коморбидностью ХОБЛ и острой ишемией головного мозга, тогда как при изолированной острой ишемии головного мозга существенного снижения морфометрических параметров артериол не отмечалось.

Таким образом, результаты проведенных исследований расширяют представления о патофизиологических механизмах дисфункции аппарата кровообращения и ЦНС при ХОБЛ различной степени тяжести и ее коморбидности с острой ишемией головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация индукторов протеолитического ремоделирования и системного воспаления в возрастающих концентрациях позволяет моделировать ХОБЛ с различным клиническим течением, что подтверждается результатами рентгеновской микротомографии органов дыхания и морфологическими исследованиями. К индикаторам тяжести экспериментальной ХОБЛ относятся линейные и объемные размеры легких, их денситометрические показатели, морфофункциональный статус диафрагмы и степень насыщения кислородом артериальной крови.

2. У животных с экспериментальной ХОБЛ легкой степени симпатические влияния на миокард усиливаются, а вагусные ограничиваются. При экспериментальной ХОБЛ средней тяжести эти явления нарастают и сопровождаются повышением систолического артериального давления. При экспериментальной ХОБЛ тяжелой степени происходит перенапряжение регуляторных систем на фоне систоло-диастолической артериальной гипертензии.

3. У животных с экспериментальной коморбидностью ХОБЛ и острой ишемией головного мозга вегетативная дисфункция характеризуется резким ограничением вариабельности сердечного ритма и систоло-диастолической гипотензией, что указывает на срыв компенсаторных механизмов регуляции кровообращения.

4. Поведенческий статус животных с экспериментальной ХОБЛ легкой степени характеризуется увеличением локомоторной и исследовательской активности, что ассоциируется с усилением симпатических влияний ВНС. У животных с экспериментальной ХОБЛ средней степени тяжести локомоторная активность снижается на фоне увеличения уровня тревожности. У животных с экспериментальной ХОБЛ тяжелой степени резко уменьшаются показатели локомоторной активности и пространственной памяти на фоне развития тревожно-фобического и вегетативного дисбаланса.

5. Для экспериментальной коморбидности ХОБЛ и острой ишемии головного мозга характерно тяжелое повреждение ЦНС, которое проявляется более выраженным снижением локомоторной и исследовательской активности, нарастанием тревожности и вегетативной дисфункции. Структурные изменения неокортекса у этих животных были представлены гипохромными нейронами, сужением артериоло-капиллярного русла и расширением венул.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Заяц Ю.В. Оценка вегетативной регуляции сердца при острой экзогенной нормобарической гипоксии различной степени тяжести в эксперименте/ В.Н. Котельников, И.О. Осипов, Ю.В. Заяц, Б.И. Гельцер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, - 2017.-N 11.-С.541-546.

2. Заяц Ю.В. Вегетативная регуляция сердца при экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести/ В.Н. Котельников, Ю.В. Заяц, И.О. Осипов, Б.И. Гельцер // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, - 2018.-Т. 104,№5. - С.573-580.

3. Заяц Ю.В. Прижизненная верификация экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести/ Б.И. Гельцер Ю.В. Заяц., В.Н. Котельников. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, - 2018. - Т.104, №1. - С. 78-86.

4. Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности/ Б.И. Гельцер, И.Г. Курпатов, В.Н. Котельников, Ю.В. Заяц. // Терапевтический архив. - 2018. -№03. - С. 81-88.

5. Заяц Ю.В. Вегетативная регуляция сердца при экспериментальной коморбидности хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга/ В.Н. Котельников, Ю.В. Заяц, И.О. Осипов, О.В. Топильская, Б.И. Гельцер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, - 2018. – Т.166, №12. - С.684-689.
6. Заяц Ю.В. Поведенческие и когнитивные реакции крыс при экспериментальной хронической обструктивной болезни легких разной степени тяжести/ Ю.В. Заяц, В.Н., Котельников, Б.И. Гельцер, Н.Г. Плехова. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2018. – Т.166,№11. – С. 541-545.
7. Заяц Ю.В. Экспериментальные модели хронической обструктивной болезни легких: методические подходы и обоснование выбора/ В.Н. Котельников, Э.В. Слабенко, Ю.В. Заяц, Б.И. Гельцер // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2018. - Т.104, №4. - С. 396-411.
8. Заяц Ю.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и ишемического инсульта/ Б.И. Гельцер, И.Г. Курпатов, В.Н. Котельников, Заяц Ю.В. // Клиническая медицина.- 2018. - №1. – С.5-12.
9. Zayats Y. Correlation of Remodeling Brain and Phenotype Behavior in the Comorbidity of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Cerebral Ischemia in Animal Model/ Natalia G. Plekhova, Boris I. Geltser , Sergey V. Zinoviev, Yulia V. Zayats.// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. - №10(2). - P.1588-1597.
10. Заяц Ю.В. Методы моделирования острой ишемии головного мозга: патофизиологическое обоснование выбора и значение для клинической практики/ Гельцер Б.И., Слабенко Э.В., Заяц Ю.В., Котельников В.Н. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - №2. – С.142-152.
11. Заяц Ю.В. Поведенческий статус крыс при экспериментальной коморбидности хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга/ В.Н., Котельников, Б.И. Гельцер, Ю.В. Заяц. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. –Т.119,№7. – С. 54-59.
12. Заяц Ю.В. Морфофункциональные особенности коры больших полушарий мозга при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемического инсульта/ Н.Г. Плехова, Б.И. Гельцер, С.В. Зиновьев, Ю.В. Заяц //Архив патологии. – 2019. – Т.81, №3. – С. 19-26.
13. Заяц Ю.В. Тестирование экспериментальной модели глобальной неполной ишемии головного мозга у крыс// V Научно – практическая конференция молодых ученых и студентов (По итогам научно-исследовательской работы Школы биомедицины ДВФУ за 2016–2017 годы) Сборник материалов.- С.241-243.
14. Заяц Ю.В. Сравнительная оценка структурно-функциональных изменений головного мозга при гипоксическом стрессе и цереброваскулярной ишемии/ В.И. Котельников, Ю.В. Заяц, Осипов И.О, Курпатов И.Г. // РИНЦ. Сборник. Современные тенденции развития науки и технологий. - 2017. - №1-3. – С.55-56.

15. Заяц Ю.В. Оценка тяжести экспериментальной хронической обструктивной болезни легких *in vivo*/ Ю.В. Заяц, Б.И. Гельцер, В.И. Котельников. //XIV Тихоокеанский медицинский конгресс. Сборник материалов – 2017. - №3. – С.41.

16. Заяц Ю.В. Морфофункциональные и поведенческие корреляты при экспериментальной коморбидности хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга/ Ю.В. Заяц, Б.И. Гельцер, С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова // XV Тихоокеанский медицинский конгресс. Сборник материалов - 2018. - №3. – С.46.

17. Заяц Ю. В. Оценка регуляции сердечного ритма при экспериментальной хронической обструктивной болезни легких/ Ю. В. Заяц, И. О.Осипов, В. Н. Котельников, Б. И. Гельцер // XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник материалов. - 2018. - С.9-10.

18. Заяц Ю. В. Неврологические и поведенческие расстройства у крыс с экспериментальной коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга/ Заяц Ю. В., Гельцер Б. И. // XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник материалов. - 2018. - С. 10.

19. Заяц Ю.В. Экспериментальная хроническая обструктивная болезнь легких различной степени тяжести/Заяц Ю.В.//Научно-практическая конференция (Инновации и технологии в биомедицине) ШБМ, ДВФУ. Сборник материалов. - 2019. - С.16.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВПР – вегетативный показатель ритма

ВРЛ – восьмилучевой радиальный лабиринт

ВРС – вегетативная регуляция сердца

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГМ – головной мозг

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИВР – индекс вегетативного равновесия

ИН – индекс напряжения

КТ – компьютерная томография

КТСВР – компьютерная томография сверхвысокого разрешения

ЛПС – липополисахарид

ОП – открытое поле

ОПЛ – О-образный приподнятый лабиринт

САД – систолическое артериальное давление

СР – сердечный ритм

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

CV – коэффициент вариабельности

HF - мощность высокочастотной составляющей

LF – мощность в диапазоне низких частот

LF/HF – симпатико-парасимпатическое взаимодействие

RMSSD – индикатор активности парасимпатической регуляции

RRNN – среднее значение временного ряда кардиоинтервалов

SDNN – стандартное отклонение временного ряда кардиоинтервалов

SpO₂ – сатурация крови кислородом

TP – показатель общей мощности

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот