

**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЦА  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

© В. Н. Котельников,<sup>1,2</sup> Ю. В. Заяц,<sup>1</sup> И. О. Осипов,<sup>3</sup> Б. И. Гельцер<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный федеральный университет,  
Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского  
испытательного института военной медицины,  
Владивосток, Россия  
E-mail: 671235@mail.ru

<sup>3</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет,  
Владивосток, Россия

Изучали вегетативную регуляцию сердца у крыс линии Вистар с экспериментальной хронической обструктивной болезнью легких (ЭХОБЛ) различной степени тяжести, индуцированной комбинацией ингалированного очищенного папаина и внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида в возрастающих концентрациях для 3 групп животных. Прижизненную верификацию ЭХОБЛ проводили по данным рентгеновской микротомографии сверхвысокого разрешения и мониторинга насыщения артериальной крови кислородом. Изменения функциональной активности систем регуляции ритма сердца при ЭХОБЛ были тесно взаимосвязаны со снижением оксигенации артериальной крови. Так, при ЭХОБЛ 1-й степени происходит физиологическая активация эрготропного звена центрального контура вегетативной нервной системы, а при 2-й степени — усиление холинергических и ослабление адренергических влияний при сохраняющейся мобилизации центрального контура вегетативной регуляции и повышение систолического артериального давления. ЭХОБЛ 3-й степени характеризуется чрезмерной централизацией управлением ритмом сердца, перенапряжением регуляторных систем и систолодиастолической артериальной гипертензией.

*Ключевые слова:* экспериментальная хроническая обструктивная болезнь легких, вегетативная регуляция сердца.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 5. С. 573—580. 2018

*V. N. Kotelnikov,<sup>1,2</sup> Yu. V. Zayats,<sup>1</sup> I. O. Osipov,<sup>3</sup> B. I. Geltser.<sup>1</sup> AUTONOMIC REGULATION OF THE HEART AT VARIOUS DEGREE OF SEVERITY OF THE EXPERIMENTAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. <sup>1</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Far Eastern Branch of the State Research and Test Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia, e-mail: 671235@mail.ru; <sup>3</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.*

Autonomic regulation of the heart was studied in experimental chronic obstructive pulmonary disease (ECOPD) in Wistar rats induced by a combination of inhaled purified papain and intrape-

ritoneal injection of bacterial lipopolysaccharide in increasing concentrations for 3 groups of animals. In vivo verification of the severity of ECOPD was performed according to X-ray microtomography of ultrahigh resolution and monitoring of saturation of arterial blood with oxygen. Changes in the functional activity of cardiac rhythm regulation systems in echocardiography were closely interrelated with a decrease in oxygenation of arterial blood. Thus, with ECOPD 1 degree, physiological activation of the ergotropic link of the central contour of the autonomic nervous system occurs, and at 2 degrees — intensification of cholinergic links and weakening of adrenergic influences with continued mobilization of the central contour of vegetative regulation and an increase in systolic blood pressure. ECOPD of the third degree is characterized by excessive centralization of cardiac rhythm control, overstrain of regulatory systems and systolic-diastolic arterial hypertension.

*Key words:* experimental chronic obstructive pulmonary disease, vegetative regulation of the heart.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 5. P. 573—580. 2018

В экспериментальных и клинических исследованиях значительный интерес представляют исследования вегетативной регуляции сердца (ВРС), позволяющие оценить деятельность вегетативной нервной системы (ВНС) при различных патологических состояниях и определить эффективность адаптационно-приспособительной деятельности организма при экстремальных воздействиях [5, 7]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью от данной патологии [1, 9]. Особое значение в этой проблеме принадлежит респираторно-сосудистой коморбидности, обусловленной частым сочетанием ХОБЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и различных вариантов цереброваскулярной патологии. В ряде работ отмечены патофизиологические закономерности «неслучайного» сочетания этих болезней — синтропии [1]. Анализ ВРС в этих случаях приобретает особое значение в связи с высоким риском развития ишемических инсультов, фатальных аритмий и внезапной смерти [9]. В ряде работ были обнаружены взаимосвязи между выраженностью бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемии и отдельными показателями ВРС [8, 11]. В некоторых исследованиях отмечено, что при ХОБЛ происходит ограничение влияний ВНС на сердечный ритм и усиление активности гуморального канала его регуляции, которое нарастает у больных с тяжелыми формами заболевания. Показано, что при ХОБЛ развивается вегетативный дисбаланс в виде изолированного снижения парасимпатической активности ВНС, а при сочетании ХОБЛ с АГ и ИБС происходит усиление симпатических влияний [9]. Большинство исследований ВРС при ХОБЛ проведено в клинических условиях и лишь единичные — в экспериментальных [8]. Это связано в первую очередь с проблемами моделирования ХОБЛ с учетом современных представлений о патогенезе данного заболевания, а также с необходимостью стандартизировать методики, позволяющие воспроизводить ХОБЛ различной степени тяжести. Важнейшим индикатором, объективизирующим тяжесть поражения респираторной системы, в том числе при ХОБЛ, является степень сатурации артериальной крови кислородом, который все чаще используется в экспериментальных исследованиях [2, 3].

Оценка изменений в органах дыхания при экспериментальной ХОБЛ (ЭХОБЛ) обычно проводится по результатам морфологических исследований, но может осуществляться и по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) легких. КТ органов и тканей лабораторных животных является одним из наиболее информативных методов прижизненной диагностики, позволяющей *in vivo* оценивать динамику патологического процесса [4, 12].

Цель исследования состояла в оценке вегетативной регуляции сердца у крыс с ЭХОБЛ различной степени тяжести.

## МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на 40 лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой 250—300 г, разделенных на 4 группы по 10 голов в каждой, включая контроль. Опыты проведены в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

ХОБЛ моделировали, используя комбинацию методов, воспроизводящих протеолитическую деградацию легочной ткани и системное воспаление, что соответствует современным представлениям о патогенезе данного заболевания. Животным, находящимся в гермообъеме емкостью 500 мл, с помощью ультразвукового небулайзера UN-231 («AND», США) ингалировали раствор очищенного папаина («Ureep», КНР) в концентрации 10 мг/мл в течение 3 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. КТ легких проводили через 3 месяца от начала эксперимента на рентгеновском микротомографе сверхвысокого разрешения «Skyscan-1176» («Bruker», США). Перед исследованием животных иммобилизовали внутрибрюшинным введением смеси золетила-100 («Virbac Sante Animale», Франция) и рометара («Bioveta», Чешская Республика) в соотношении 1:4 из расчета 10 мг/кг массы тела животного с последующим их размещением в камере для сканирования. Частоту дыхания контролировали с помощью подсистемы физиологического мониторинга. КТ синхронизировали с дыхательным циклом. Исследование проводилось в спиральном режиме с толщиной срезов 35 мкм. По результатам инспираторно-экспираторного КТ определяли линейные размеры и объемы легких на вдохе и выдохе. Плотность легочной ткани оценивали по денситометрической шкале Хаунсфилда [4].

Исследовали показатели сатурации артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) на ветеринарном пульсоксиметре MouseOxPlus (StarrLifeSciences, США), электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали на ветеринарном электрокардиографе Поли-Спектр-8/В (НейроСофт, Россия). Запись ЭКГ проводили в трех стандартных отведениях. Продолжительность записи составляла 1 мин в положении животного на правом боку. Перед проведением измерений животных иммобилизовали легким эфирным наркозом в течение 3 мин. Анализу подвергали участок ЭКГ, содержащий не менее 100 кардиоциклов. Запись и обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного модуля к прибору «Поли-Спектр—Анализ/В». Систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) измеряли неинвазивным методом хвостовой манжеты на анализаторе ML U/4 C501 (MedLab, КНР). Исследование физиологических функций проводили до моделирования ЭХОБЛ и через 3 месяца после него.

ВРС оценивали, используя временные показатели вариационной пульсометрии по Р. М. Баевскому [5]. Кроме стандартных индикаторов сердечного ритма (СР) определяли вегетативный показатель ритма (ВПР), который отражает уровень парасимпатической активности; индекс вегетативного равновесия (ИВР), свидетельствующий о соотношении симпатических и вагусных влияний, а также индекс напряжения (ИН), указывающий на степень централизации управления водителем СР. Кроме того, анализ ВРС проводили по стандартам Европейского кардиологического и Североамериканского электрофизиологического обществ (2007). Определяли коэффициент варибельности (CV), характеризующий сим-

патическую активность; стандартное отклонение временного ряда кардиоинтервалов (SDNN), отражающее общий тонус ВНС; показатель RMSSD — индикатор активности парасимпатической регуляции. Спектральный анализ вариабельности ряда RR-интервалов проводили на основе алгоритма быстрого преобразования Фурье с использованием всех точек без сглаживания. Оценивали следующие показатели: общую мощность спектра колебаний СР (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). Кроме того, определяли симпатико-парасимпатическое взаимодействие по отношению спектральной мощности СР в диапазоне LF и HF (LF/HF).

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Microsoft Excel, вычисляли среднюю величину и ошибку средней регистрируемых показателей. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень SpO<sub>2</sub> у интактных крыс составил 96.5 ± 1.3 %. Анализ показателей вариационной пульсометрии у животных с нормоксемией показал наличие 3 физиологических вариантов ВРС, что позволило определить референсные значения для каждого из них (табл. 1).

Для 80 % животных с физиологической эйтонией было характерным сбалансированное нормотоническое состояние ВНС. Незначительное преобладание симпатической и парасимпатической активности отмечено у 20 % животных (по 10 % в каждой группе). Во всех случаях параметры ВНС нормоксемических животных находились в пределах физиологической нормы [5].

Результаты исследования показали, что у крыс с ЭХОБЛ различной степени тяжести уровень SpO<sub>2</sub> находился в диапазоне 94—80 % (табл. 2). При этом гипоксемический «ответ» животных на процессы ремоделирования органов дыхания, индуцированных комплексом патогенных факторов различной интенсивно-

Т а б л и ц а 1

Референсные значения показателей ВРС у животных с нормоксемией

Показатель	Физиологическая ваготония	Вегетативная эйтония	Физиологическая симпатикотония
ЧСС	381—390	391—401	402—420
АМо, %	89—90	91—94	95—98
ВР, с	0.16—0.15	0.15—0.15	0.15—0.14
ИВР, усл. ед.	2034—2086	2087—2146	2147—2248
ВПР, усл. ед.	164—155	156—152	151—148
ИН, усл. ед.	7307—7498	7499—7711	7712—8076
RRNN, мс	149—143	142—138	137—135
SDNN, мс	60—58	57—55	54—52
RMSSD, мс	75—71	70—69	68—66
pNN5, %	1.39—1.34	1.33—1.30	1.29—1.27
CV, %	33—32	32—31	31—30
TP, мс <sup>2</sup>	256—244	243—237	236—231
VLF, мс <sup>2</sup>	15—14	14—13	12—11
LF, мс <sup>2</sup>	104—107	108—110	111—115
HF, мс <sup>2</sup>	125—119	118—116	117—113
LF/HF	0.84—0.87	0.88—0.93	0.94—1.01

Т а б л и ц а 2

Морфофункциональная характеристика ЭХОБЛ различной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль, $n = 10$	ЭХОБЛ ( $n = 10$ )		
		1-я степень	2-я степень	3-я степень
Вертикальный размер легких, мм	$26.9 \pm 1.1$	$24.1 \pm 0.7$	$23.4 \pm 1.1$	$21.9 \pm 0.5^{**}$
	$20.5 \pm 0.5$	$22.9 \pm 0.8$	$24.4 \pm 0.7^{**}$	$26.2 \pm 0.6^{**}$
Горизонтальный размер легких, мм	$16.8 \pm 1.1$	$15.2 \pm 0.7$	$13.1 \pm 0.6^*$	$11.4 \pm 0.7^{**}$
	$12.1 \pm 0.5$	$11.9 \pm 0.4$	$10.8 \pm 0.4$	$10.7 \pm 0.5$
Объем легких, мм <sup>3</sup>	$4318.6 \pm 193.9$	$3465.3 \pm 116.6^*$	$3190.7 \pm 121.2^{**}$	$3074.7 \pm 99.3^{***}$
	$2091.7 \pm 88.7$	$2274.1 \pm 94.3$	$2254.2 \pm 81.0$	$2591.3 \pm 81.6^{**}$
Плотность легоч- ной ткани, едини- цы Хаунсфилда	$-531.1 \pm 21.1$	$-568.1 \pm 26.3$	$-668.1 \pm 6.2^{**}$	$-713.8 \pm 38.1^{**}$
	$-377.8 \pm 18.1$	$-412.2 \pm 24.6$	$-452.0 \pm 23.1^*$	$-491.2 \pm 20.1^{**}$
Число дыханий в минуту	$83.7 \pm 3.8$	$101.4 \pm 5.6^*$	$116.5 \pm 4.8^{***}$	$137.3 \pm 9.2^{***}$
Сатурация артери- альной крови кислородом, %	$96.5 \pm 2.1$	$90.6 \pm 2.7$	$84.1 \pm 1.8^*$	$82.3 \pm 1.9^*$

Примечание. Представлены усредненные данные для правого и левого легкого. В числителе — показатели на вдохе, в знаменателе — на выдохе. Достоверность различий по сравнению с контролем: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

сти, свидетельствовал об однонаправленной реакции респираторной системы на предъявляемые воздействия, проявляющиеся в нарастающем ухудшении альвеолярной вентиляции и газообмена. В этих случаях динамика изменений пульсоксиметрических показателей полностью соответствовала тяжести патологического процесса, маркерами которого являлись также нарастающее тахипноэ и структурно-морфологические признаки ремоделирования легких (табл. 2).

Как видно из представленных данных, патологическая трансформация легочной ткани при ЭХОБЛ была в большей степени связана с изменением их вертикального размера, величина которого достоверно снижалась на вдохе и увеличивалась на выдохе, что максимально проявлялось в третьей группе ЭХОБЛ. У этих животных уменьшался также горизонтальный размер легких на вдохе. Общей тенденцией изменений линейных характеристик легких при ЭХОБЛ было сокращение различий между показателями, зафиксированными на вдохе и выдохе. Анализ объемных параметров легких показал, что при ЭХОБЛ имеет место достоверное их снижение на вдохе и увеличение на выдохе, особенно заметное у животных третьей группы. У этих животных денситометрические показатели легочной ткани были существенно ниже, чем в контроле: на вдохе в 1.7 раза, а на выдохе — в 1.4 раза, что свидетельствовало о преимущественно эмфизематозном типе поражения легочной ткани и гиперинфляции.

У животных с ЭХОБЛ первой группы выявлены достоверные изменения показателей ВРС (табл. 3), которые проявлялись снижением показателя краткосрочной вариабельности RMSSD (на 77.1 %) и циркадного показателя SDNN (на 75.6 %).

Эти изменения развивались на фоне снижения общей вариабельности ряда последовательных кардиоинтервалов CV на 81.5 %, что указывало на ослабление вагусных влияний на миокард. Показатели спектрограммы характеризовались резким падением показателя TP и значительным приростом величины LF/HF. Динамика изменений электрофизиологических параметров свидетельствовала о смещении вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, главным образом за

Т а б л и ц а 3

Показатели ВРС при ЭХОБЛ у крыс (М ± m)

Показатель	Контроль	ЭХОБЛ		
		1-я степень	2-я степень	3-я степень
ЧСС	395.3 ± 21.1	415.1 ± 16.1	468.7 ± 12.7*	489.3 ± 29.4*
SDNN, мс	8.2 ± 0.6	1.9 ± 0.2*	2.5 ± 0.3*	1.2 ± 0.1**
RMSSD, мс	12.7 ± 1.1	2.9 ± 0.4*	4.1 ± 0.5*	1.7 ± 0.2**
CV, %	5.4 ± 0.2	1.0 ± 0.1*	1.3 ± 0.2*	0.6 ± 0.4**
TP, мс <sup>2</sup>	175.2 ± 11.2	74.7 ± 4.3*	125.1 ± 10.5*	120.1 ± 9.9*
VLF, мс <sup>2</sup>	17.4 ± 1.1	33.1 ± 1.9*	66.1 ± 4.4*	84.1 ± 6.3*
LF, мс <sup>2</sup>	69.9 ± 4.1	30.1 ± 1.1*	21.1 ± 1.1**	51.1 ± 3.1*
HF, мс <sup>2</sup>	87.9 ± 5.7	12.4 ± 9.6*	19.1 ± 0.9**	24.1 ± 1.7*
LF/HF	0.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1**	2.2 ± 0.1**	5.0 ± 0.1**
ИВР, усл. ед.	3494.7 ± 121.7	12943.7 ± 174.2*	10318.5 ± 134.7*	14885.3 ± 187.3*
ПАПР, усл. ед.	640.3 ± 31.8	513.9 ± 32.2*	476.1 ± 30.6*	483.3 ± 31.7*
ВПР, усл. ед.	227.9 ± 20.5	653.4 ± 40.4*	473.6 ± 37.7*	702.7 ± 51.5*
ИН, усл. ед.	11375.2 ± 124.3	32663.4 ± 402.4*	23675.6 ± 112.1*	35129.2 ± 557.5*
САД, мм рт. ст.	121.8 ± 9.4	128.8 ± 9.7	146.1 ± 5.1*	152.4 ± 5.2*
ДАД, мм рт. ст.	80.1 ± 4.7	82.7 ± 3.9	70.1 ± 3.2	98.8 ± 4.7*

Примечание. САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. Звездочка означает, что различия по сравнению с контролем достоверны: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

счет увеличения HF компонента. При этом расчетные показатели ритмограммы характеризовались приростом ИВР, ВПР и ИН в 2.9—3.7 раза, что указывало на мобилизацию высших вегетативных центров, индуцированную гипоксическим стрессом и системным воспалением. При этом у большинства животных данной группы регистрировалась артериальная нормотензия.

У животных с ЭХОБЛ второй группы изменения ВРС характеризовались снижением величины SDNN и CV, а также повышением отношения LF/HF в 3.5 раза по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе. По сравнению с ЭХОБЛ 1-й степени наблюдались более низкие значения ВПР и ИН, однако их уровень оставался выше соответствующих показателей в контроле. При этом реакция АД на патологический процесс проявлялась изолированным повышением систолического АД.

У крыс с ЭХОБЛ третьей группы величины SDNN и CV достигали минимальных значений по сравнению с интактными животными (в обоих случаях  $p < 0.01$ ). В то же время на фоне сохраняющегося снижения показателя TP величина отношения LF/HF была максимальной и превышала уровень контроля в 8.2 раза. В этой группе показатели ВПР и ИН имели максимальные значения, а уровень систолического и диастолического АД был максимальным.

Корреляционный анализ показал наличие у крыс с ЭХОБЛ прямой положительной связи средней интенсивности SpO<sub>2</sub> с SDNN и обратной — с LF/HF ( $r = 0.71$  и  $r = -0.62$ ;  $p < 0.05$ ). Во всех группах животных SpO<sub>2</sub> имела прямые корреляции средней интенсивности с показателями RMSSD и CV ( $r = 0.52$  и  $r = 0.67$ ;  $p < 0.05$ ) и обратные — с ИВР и ИН ( $r = -0.74$  и  $r = -0.66$ ;  $p < 0.05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время протеолитическое ремоделирование органов дыхания и системное воспаление рассматриваются как типовые патологические процессы, имеющие ключевое значение в патогенезе ХОБЛ [2, 6, 10]. Именно поэтому для



моделирования данной патологии в представленной работе была использована комбинация индукторов ЭХОБЛ (растительная цистеиновая протеиназа папаин и бактериальный ЛПС). Как показало наше исследование, прижизненная верификация данного заболевания с помощью КТ органов дыхания свидетельствует о нарастающих морфофункциональных изменениях в легких по мере усиления интенсивности патогенной нагрузки на респираторную систему.

Общеизвестно, что при различных патологических состояниях организма развивается дисфункция ВНС, в том числе относящаяся к регуляции сердечной деятельности [1]. Ригидный сердечный ритм обычно является следствием усиления симпатических или снижения парасимпатических влияний на миокард, либо со стороны высших отделов ВНС, либо за счет измененной чувствительности его рецепторного аппарата [11]. Данные последних лет свидетельствуют о том, что вегетативный дисбаланс при ЭХОБЛ может провоцировать развитие сердечных аритмий и быть предиктором неблагоприятных исходов заболевания [9]. В литературе имеются данные о взаимосвязи показателя SDNN и объема форсированного выдоха за первую секунду у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, что важно учитывать при прогнозе течения обоих заболеваний. У больных ХОБЛ установлена положительная корреляция между RMSSD и толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий, что позволяет рассматривать этот показатель в качестве диагностического маркера доклинического атеросклероза [11].

Выявленная в нашем исследовании гетерогенность вегетативных реакций при ЭХОБЛ различной степени тяжести была тесно взаимосвязана с тяжестью артериальной гипоксемии. Так, незначительное снижение оксигенации артериальной крови при ЭХОБЛ легкой степени вызывало адаптационные реакции ВРС, характеризующиеся повышением активности эрготропной системы центрального отдела ВНС и централизацией управления ритмом сердца. Нарастающее падение сатурации крови кислородом при ЭХОБЛ средней тяжести проявлялось ослаблением симпатических влияний за счет возможной блокады адренорецепторного аппарата сердца (прирост вариабельности SDNN и CV на фоне сокращения ИВР), что может быть связано с его защитной «деиннервацией» при сохраняющейся мобилизации адаптационных резервов центрального контура ВНС. Эти изменения развивались на фоне увеличения активности гуморального канала регуляции, что иллюстрировалось нарастающей тахикардией и изолированным повышением систолического АД. ЭХОБЛ тяжелой степени сопровождалась признаками перенапряжения вегетативного обеспечения адаптационных реакций, что проявлялось минимальным значением показателей спектральной мощности, тахикардией и систолодиастолической артериальной гипертензией. Известно, что в генезе «пульмоногенной» артериальной гипертензии ключевая роль принадлежит артериальной гипоксемии и избыточной активации симпатоадреналовой системы [9]. Зарегистрированные в нашем исследовании ограничения флуктуаций показателей ритма сердца развивались в результате перенапряжения вегетативного механизма его регуляции, повышения активности нейрогуморального канала и структурно-функциональных изменений миокарда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка ЭХОБЛ, по данным инспираторно-эспираторной микроКТ сверхвысокого разрешения и пульсоксиметрии, позволяет стандартизировать методы индукции этого заболевания с учетом его степени тяжести.

Исследование вегетативной регуляции сердца и артериального давления при ЭХОБЛ различной степени тяжести является важным инструментом в оценке функционального состояния аппарата кровообращения *in vivo*, что может быть полезным для анализа экстрапульмональных проявлений данного заболевания и эффективности средств фармакотерапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Авдеев С. Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 25 (3): 469—476. 2015.
- [2] Будневский А. В., Овсянников Е. С., Чернов А. В., Дробышева Е. С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Клин. мед. 92 (9): 16—22. 2014.
- [3] Кузубова Н. А., Федин А. Н., Лебедева Е. С., Титова О. Н. Изменение дилатационного резерва легочных артерий на этапах формирования модели хронической обструктивной болезни легких. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 99 (2): 230—237. 2013.
- [4] Гельцер Б. И., Заяц Ю. В., Котельников В. Н. Прижизненная верификация экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 104 (1): 78—87. 2018.
- [5] Котельников В. Н., Осипов И. О., Заяц Ю. В., Гельцер Б. И. Оценка вегетативной регуляции сердца при острой нормобарической гипоксии различной степени тяжести в эксперименте. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 164 (11): 541—546. 2017.
- [6] Geraghty P., Hadas E., Kim B. H., Dabo A. J., Volsky D. J., Foronjy R. HIV infection model of chronic obstructive pulmonary disease in mice. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 312(4): L500—L509. 2017.
- [7] Ghorani V., Boskabady M. H., Khazdair M. R., Kianmehr M. Experimental animal models for COPD: a methodological review. Tob. Induc. Dis. 15: 25. 2017.
- [8] Jones B., Donovan C., Liu G., Gomez H. M., Chimankar V., Harrison C. L., Wiegman C. H., Adcock I. M., Knight D. A., Hirota I. A., Hansbro P. M. Animal models of COPD: What do they tell us? Respirology. 22(1): 21—32. 2017. doi: 10.1111/resp.
- [9] Lumb A. B. Nunn's applied respiratory physiology eBook. Elsevier Health Sciences. Edinburgh, London, New York. Churchill Livingstone. 2016.
- [10] Machado M. N., Figueiroa S. F., Mazzoli-Rocha F., Valenca Sdos S., Zin W. A. Papain-induced experimental pulmonary emphysema in male and female mice. Respir. Physiol. Neurobiol. 15(200): 90—96. 2014.
- [11] O'Donnell D. E., Laveneziana P., Webb K., Neder J. A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. Clinics. Chest Med. 35(1): 51—69. 2014.
- [12] Oliveira M. V. de., Silva P. L., Rocco P. R. M. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a review of the current status. J. Biomed. Sci. 5: 1. 2016.

Поступила 28 II 2018