

*ФИЗИОЛОГИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ*

**ПРИЖИЗНЕННАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

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

<sup>1</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия  
E-mail: boris.geltser@vvsu.ru

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

В работе представлены результаты оценки морфофункционального статуса органов дыхания у крыс с экспериментальной хронической обструктивной болезнью (ЭХОБЛ), реализованной на основе сочетания ингаляций животным раствора очищенного папаина и парентерального введения бактериального липополисахарида. Комбинацию индукторов ЭХОБЛ использовали в возрастающих концентрациях для 3 групп животных с целью моделирования заболевания легкой, средней и тяжелой степени. Прижизненная верификация ЭХОБЛ осуществлялась через 3 месяца от начала эксперимента с помощью микротомографа сверхвысокого разрешения. Анализировались линейные, объемные, денситометрические и визуальные характеристики органов дыхания, а также площадь, толщина и амплитуда движений диафрагмы. Установлено, что выраженность морфофункциональных изменений легких, характеризующих нарастающее ограничение экспираторного воздушного потока и гиперинфляцию, была тесно связана с интенсивностью патогенной нагрузки на респираторную систему. Полученные данные позволили ранжировать ЭХОБЛ по степени тяжести, что важно учитывать при исследовании патофизиологических механизмов развития заболевания и тестировании новых лекарственных средств.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, модель, компьютерная томография.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 1. С. 78—87. 2018

*B. I. Geltser,<sup>1</sup> Yu. V. Zayats,<sup>1</sup> V. N. Kotelnikov.<sup>1, 2</sup> EXPERIMENTAL VERIFICATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF VARYING SEVERITY IN VIVO.*

<sup>1</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, e-mail: boris.geltser@vvsu.ru; <sup>2</sup> Far Eastern Branch of the State Research and Test Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia; e-mail: 671235@mail.ru.

The results of the evaluation of the morfo-functional status of respiratory organs in rats with experimental chronic obstructive pulmonary disease (ECOPD), implemented on the basis of a combination of inhalations of purified papain solution and parenteral administration of bacterial lipopolysaccharide, are presented. The combination of inducers of ECOPD was used in increasing concentrations for 3 groups of animals to model a mild, moderate and severe disease. In vivo ECOPD verification was performed 3 months after the start of the experiment using an ultra-high

resolution microscope. Linear, volume, densitometric and visual characteristics of the respiratory organs, as well as the area, the thickness and amplitude of the diaphragm movements were analyzed. It was established that the severity of the morpho-functional changes in the lungs, characterizing the increasing limitation of the expiratory air flow and hyperinflation, was closely related to the intensity of the pathogenic load on the respiratory system. The data obtained allowed to rank the ECOPD in terms of severity, which is important to take into account in the study of the pathophysiological mechanisms of disease development and testing of new drugs.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, model, computed tomography.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 1. P. 78—87. 2018

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из самых актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и значительными экономическими потерями для государства и общества [1, 6]. Несмотря на впечатляющие научные достижения в изучении различных клинико-патофизиологических аспектов данной патологии, остаются нерешенными многие вопросы, связанные с выяснением молекулярно-клеточных механизмов ремоделирования легочной ткани, разработкой методов ранней диагностики ее повреждения и эффективных средств фармакокоррекции [2, 16]. Решение большинства из них возможно только на основе кооперации достижений фундаментальной науки и клинической практики. В этом смысле проблема ХОБЛ является ярким примером такого взаимодействия.

Воспроизведение ХОБЛ в экспериментальных условиях должно базироваться на современных представлениях о патогенезе данного заболевания и использовании новых технологий ее верификации [11]. В настоящее время не существует «идеальных» моделей ХОБЛ, которые учитывали бы многообразие и вариабельность клинических проявлений этого заболевания у человека, стадию и тяжесть патологического процесса, выраженность бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности [8, 14]. Кроме того, отсутствуют стандартные протоколы экспериментального моделирования ХОБЛ [9]. Моделирование этой патологии обычно осуществляют путем ингаляции экспериментальным животным токсических веществ (табачный дым, диоксид азота, диоксид серы, хлорид кадмия, неорганическая пыль и др.), интратрахеального введения тканевых деградирующих ферментов (растительная протеиназа папаин, панкреатическая и нейтрофильная эластаза, протеиназа-3 и др.) и биологических агентов (бактерии, вирусы, бактериальный липополисахарид — ЛПС) [12, 16]. Для моделирования ХОБЛ используют также трансгенных животных с избыточной экспрессией специфических генов или их селективным подавлением, индукцию апоптоза, аутоиммунные модели, комбинации методов [7, 10]. Результаты воздействия на органы дыхания патогенных факторов оценивают, как правило, по данным морфологических исследований [3]. Вместе с тем анализ изменений в респираторной системе при экспериментальной ХОБЛ (ЭХОБЛ) может осуществляться по результатам рентгенологических исследований *in vivo*. Компьютерная томография (КТ) органов и тканей лабораторных животных является одним из наиболее информативных методов прижизненной диагностики, позволяющих в режиме реального времени оценивать динамику патологического процесса и эффективность различных средств фармакокоррекции [14]. Кроме того, использование этого метода отвечает современным требованиям гуманного обращения с животными.

КТ сверхвысокого разрешения (КТСВР) относится к наиболее информативным методам диагностики ХОБЛ в клинической практике. Использование данного метода в режиме инспираторно-эспираторного сканирования существенно повышает его диагностическую ценность и позволяет выявлять морфологические изменения в легочной ткани уже на ранних стадиях заболевания [8]. В литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных прижизненной оценке морфофункционального состояния респираторной системы при ЭХОБЛ.

При этом особый интерес могут представлять данные, характеризующие возможную зависимость изменений в отдельных элементах этой системы от интенсивности патогенных воздействий индукторов ЭХОБЛ.

Цель исследования состояла в оценке морфофункционального статуса органов дыхания при ЭХОБЛ различной степени тяжести по результатам инспираторно-экспираторной микроКТСВР.

## 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 были проведены в соответствии со статьей 11 Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г.) 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 [13]. Животным, находящимся в стеклянном гермообъеме емкостью 500 мл, с помощью ультразвукового устройства (UN-231, 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 1-й группы составила 160 мг, 2-й — 480 мг, 3-й — 1120 мг. Системное воспаление воспроизводили путем внутрибрюшинного введения животным бактериального ЛПС (ЛПС *Escherichia coli*, «Sigma», США) в суммарной дозе для животных 1-й группы — 200 мг/кг, 2-й — 400 мг/кг, 3-й — 600 мг/кг. КТСВР 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 («Biovet», 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. 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. Срезы анализировали в аксиальной проекции и мультипланарной реконструкции с едиными значениями уровня и ширины окна. По результатам инспираторно-экспираторного КТСВР определяли линейные размеры правого и левого легкого, площадь диафрагмы, ее толщину, а также амплитуду 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. Помимо расчетных показателей визуально фиксировали наличие участков с повышенной воздушностью легочной ткани, деформацией архитектоники перибронхиального интерстиция, очагов «мозаичной» плотности и другие признаки ЭХОБЛ. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Межгрупповой сравнительный анализ проводили по *t*-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что пролонгированное воздействие на респираторную систему аэрозоля, содержащего протеолитические ферменты, в сочетании с индуцированным системным воспалением существенно изменяет «геометрический портрет» легких, а выраженность этих изменений зависит от интенсивности патогенной респираторной нагрузки. Это иллюстрировалось различиями в некоторых линейных параметрах легких у экспериментальных животных по сравнению с контролем. В большей степени это было характерным для их вертикального размера, который достоверно снижался на вдохе и увеличивался на выдохе в третьей группе ЭХОБЛ (табл. 1). У этих животных уменьшался также горизонтальный размер легких на вдохе, а сагиттальный оставался прежним. Общей тенденцией изменений линейных характеристик легких при ЭХОБЛ было сокращение различий между показателями, зафиксированными на вдохе и выдохе. При этом вертикальный размер легких на выдохе у животных 3-й группы даже превышал его уровень на вдохе.

Анализ объемных параметров легких показал, что при ЭХОБЛ имеет место достоверное их снижение на вдохе и увеличение на выдохе, особенно заметное у животных 3-й группы (табл. 2). При этом существенно снижалось и соотношение инспираторно-экспираторных показателей: у интактных животных оно составляло 2.05, а во 2-й и 3-й группах — 1.45 и 1.25 соответственно. У этих животных денситометрические показатели легочной ткани были существенно ниже, чем в контроле: на вдохе в 1.56 и 1.7 раза, а на выдохе — в 1.28 и 1.34 раза (табл. 3).

При оценке морфофункционального статуса диафрагмы было установлено, что при ЭХОБЛ ее площадь на вдохе и выдохе заметно увеличивается, и в максимальной степени это было выражено у животных 3-й группы (табл. 4). При этом толщина мышечной части диафрагмы возрастала у крыс 2-й группы, а ее минимальные значения фиксировались в 3-й. Амплитуда движений диафрагмы в процессе дыхательного цикла имела однонаправленный вектор изменений, указывающий на ее нарастающее ограничение при ЭХОБЛ: от 1-й к 3-й группе животных. Мониторинг частоты дыханий демонстрировал ее увеличение у крыс с ЭХОБЛ: в контроле она составляла  $83.7 \pm 3.8$ , в 1-й группе —  $101.4 \pm 5.6$ , во 2-й —  $116.5 \pm 4.8$ , в 3-й —  $137.3 \pm 9.2$  в мин ( $p < 0.05$ ).

Визуальная оценка сканограмм показала, что для ЭХОБЛ было характерным наличие зон с повышенной воздушностью легочной ткани, а также участков с

Т а б л и ц а 1

Линейные размеры легких крыс при ЭХОБЛ

Группы животных (n = 10)	Размеры правого легкого, мм			Размеры левого легкого, мм		
	Вертикальный	Горизонтальный	Сагиттальный	Вертикальный	Горизонтальный	Сагиттальный
Контроль	$27.2 \pm 1.1$	$17.4 \pm 1.3$	$17.1 \pm 0.5$	$26.7 \pm 1.2$	$16.2 \pm 0.8$	$18.6 \pm 0.9$
	$20.3 \pm 0.6$	$12.9 \pm 0.8$	$15.7 \pm 0.8$	$20.8 \pm 0.7$	$11.3 \pm 0.3$	$16.5 \pm 0.8$
ЭХОБЛ-1	$23.8 \pm 0.8$	$16.1 \pm 0.8$	$19.3 \pm 1.1$	$24.4 \pm 1.1$	$14.4 \pm 0.7$	$20.5 \pm 1.1$
	$22.1 \pm 0.7$	$12.2 \pm 0.5$	$17.8 \pm 0.9$	$23.7 \pm 1.2$	$11.6 \pm 0.4$	$18.7 \pm 0.8$
ЭХОБЛ-2	$23.4 \pm 0.9$	$15.4 \pm 0.7$	$18.8 \pm 0.8$	$23.4 \pm 1.3$	$10.6 \pm 0.5$	$19.4 \pm 0.9$
	$23.7 \pm 1.1$	$11.8 \pm 0.5$	$17.7 \pm 0.7$	$25.2 \pm 0.8$	$9.9 \pm 0.3$	$19.8 \pm 1.1$
ЭХОБЛ-3	$22.6 \pm 0.5^*$	$11.4 \pm 0.7^{**}$	$19.2 \pm 1.3$	$21.2 \pm 0.5^{**}$	$11.3 \pm 0.7^*$	$21.6 \pm 1.3$
	$25.6 \pm 0.5^*$	$10.2 \pm 0.6$	$17.3 \pm 1.1$	$26.7 \pm 0.7^*$	$11.4 \pm 0.5$	$20.1 \pm 0.7$

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: в числителе — показатели на вдохе, в знаменателе — на выдохе. Достоверность различий по сравнению с контролем: \* < 0.05; \*\* < 0.01; \*\*\* < 0.001.

Т а б л и ц а 2

Инспираторный и экспираторный объем легких у крыс с ЭХОБЛ

Группы животных (n = 10)	Объем правого легкого, мм <sup>3</sup>	Объем левого легкого, мм <sup>3</sup>
Контроль	<u>4219.1 ± 213.4</u>	<u>4418.1 ± 174.3</u>
	2113.2 ± 78.7	2070.1 ± 98.7
ЭХОБЛ-1	<u>3390.3 ± 124.5**</u>	<u>3540.2 ± 108.6**</u>
	2343.1 ± 94.2	2205.1 ± 94.3
ЭХОБЛ-2	<u>3138.2 ± 117.6**</u>	<u>3243.1 ± 124.8**</u>
	2390.3 ± 88.4	2118.1 ± 73.5
ЭХОБЛ-3	<u>3041.2 ± 111.3**</u>	<u>3108.2 ± 87.3***</u>
	2606.1 ± 74.5*	2576.4 ± 88.6*

Т а б л и ц а 3

Денситометрические показатели легочной ткани у крыс с ЭХОБЛ

Группы животных (n = 10)	Плотность легочной ткани, единицы Хаунсфилда	
	Правое легкое	Левое легкое
Контроль	<u>-524.5 ± 21.8</u>	<u>-537.6 ± 20.4</u>
	-368.8 ± 19.6	-386.7 ± 16.5
ЭХОБЛ-1	<u>-562.1 ± 18.4</u>	<u>-574 ± 34.2</u>
	-405.6 ± 23.1	-418.8 ± 26.1
ЭХОБЛ-2	<u>-663.7 ± 31.6**</u>	<u>-672.4 ± 40.7**</u>
	-471.5 ± 17.8**	-432.5 ± 28.3
ЭХОБЛ-3	<u>-720.8 ± 37.8***</u>	<u>-706.8 ± 38.4***</u>
	-492.7 ± 19.7**	-489.6 ± 20.5**

Т а б л и ц а 4

Площадь диафрагмы, ее толщина и амплитуда движений у крыс с ЭХОБЛ

Группы животных (n = 10)	Площадь диафрагмы, мм <sup>2</sup>	Толщина диафрагмы, мм	Амплитуда движений диафрагмы, мм
Контроль	<u>377.4 ± 17.4</u>	0.51 ± 0.03	2.23 ± 0.11
	0.5 ± 0.03		
ЭХОБЛ-1	<u>392.5 ± 21.3</u>	0.65 ± 0.02*	2.11 ± 0.13
	0.6 ± 0.02*		
ЭХОБЛ-2	<u>452.8 ± 16.4**</u>	0.58 ± 0.04	1.76 ± 0.15*
	0.58 ± 0.04		
ЭХОБЛ-3	<u>512.8 ± 26.7***</u>	0.38 ± 0.05*	1.17 ± 0.09**
	0.38 ± 0.05*		

усилением и деформацией легочного рисунка, утолщением и нечеткостью контуров перибронховаскулярного интерстиция, особенно выраженное в нижних отделах легких. Указанные изменения легочной ткани в большей степени проявлялись у животных 2-й и 3-й групп, что существенно отличало их от интактных

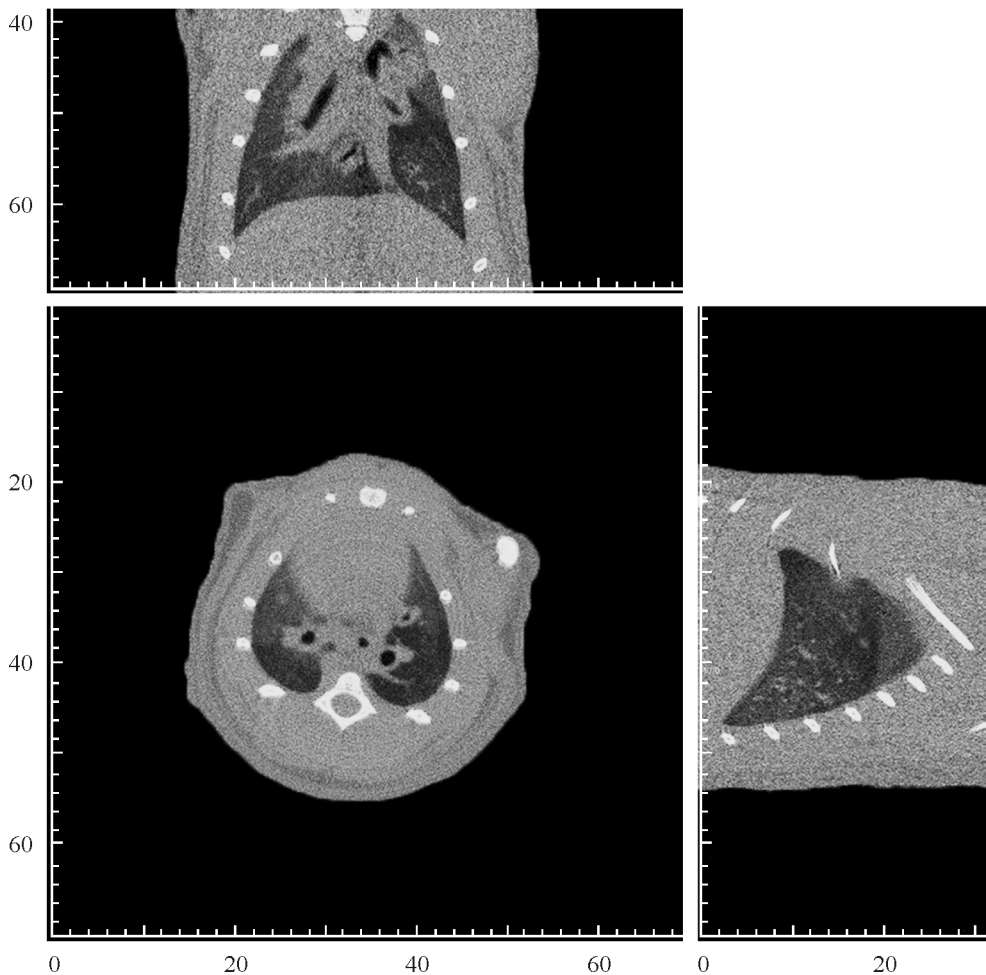


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки интактной крысы.

крыс (рис. 1). Кроме того, по визуальным рентгенологическим признакам можно было выделить животных с преобладанием эмфизематозного (рис. 2) или пневмосклеротического (рис. 3) типов поражения легких. Вместе с тем сопоставление расчетных характеристик легких у животных с различными КТ-признаками ЭХОБЛ не выявило достоверных отличий между ними, что свидетельствовало о смешанном характере повреждений респираторной системы.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании была реализована модель ЭХОБЛ, 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 микроКТСВР и использования количественных и визуальных характеристик.

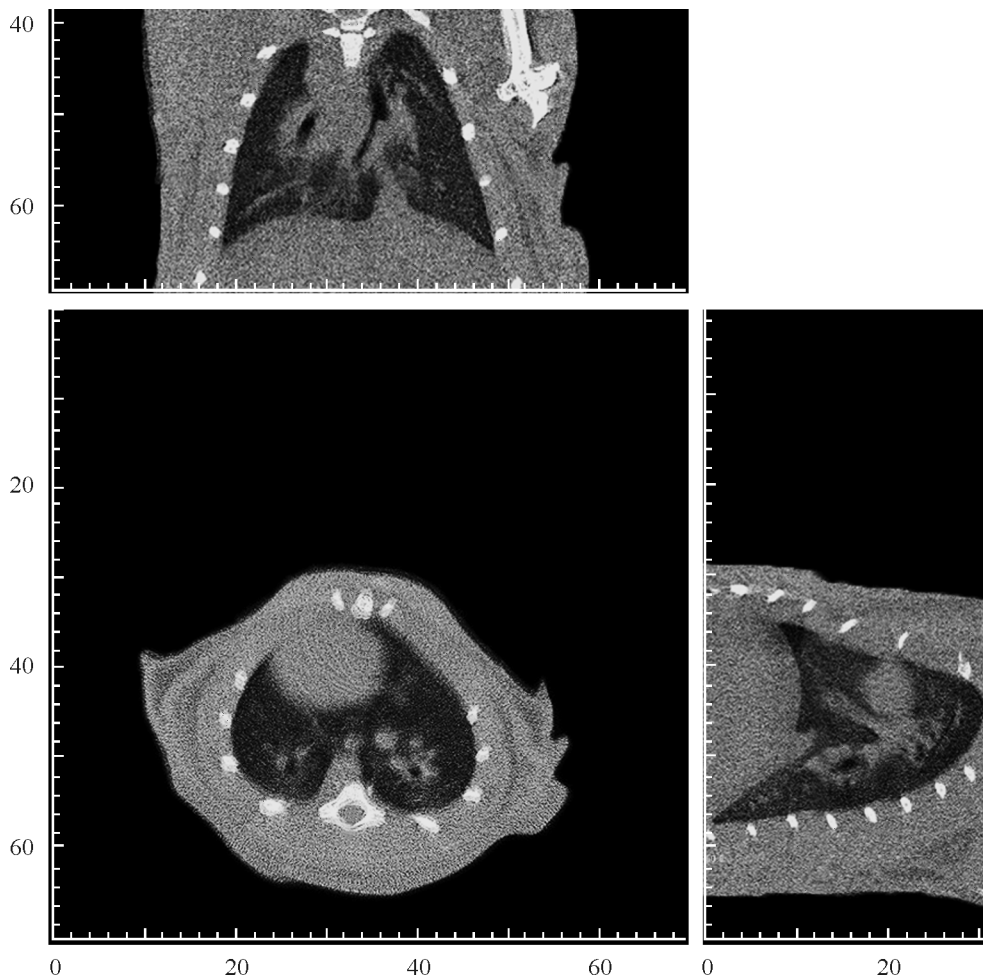


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки крысы с ЭХОБЛ.

В нижней доле правого легкого обширные участки повышенной прозрачности. На сагиттальном срезе — зона фиброэлектаза треугольной формы.

Анализ полученных результатов свидетельствовал о наличии дозозависимых отношений между индикаторами морфофункционального состояния легочной ткани и степенью патогенной нагрузки на органы дыхания. Так, наиболее значительное снижение вертикального размера легких на вдохе и его увеличение на выдохе было зафиксировано у животных с максимальной концентрацией инкорпорированных индукторов ЭХОБЛ. Эта же зависимость отражалась в сокращении инспираторного и возрастании экспираторного объема легких, а также в снижении их плотности в обе фазы дыхательного цикла. Указанные изменения свидетельствовали об усугубляющихся нарушениях биомеханики дыхания при ЭХОБЛ различной степени тяжести, что подтверждалось нарастанием 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. Преобладание тех или иных изменений у отдель-

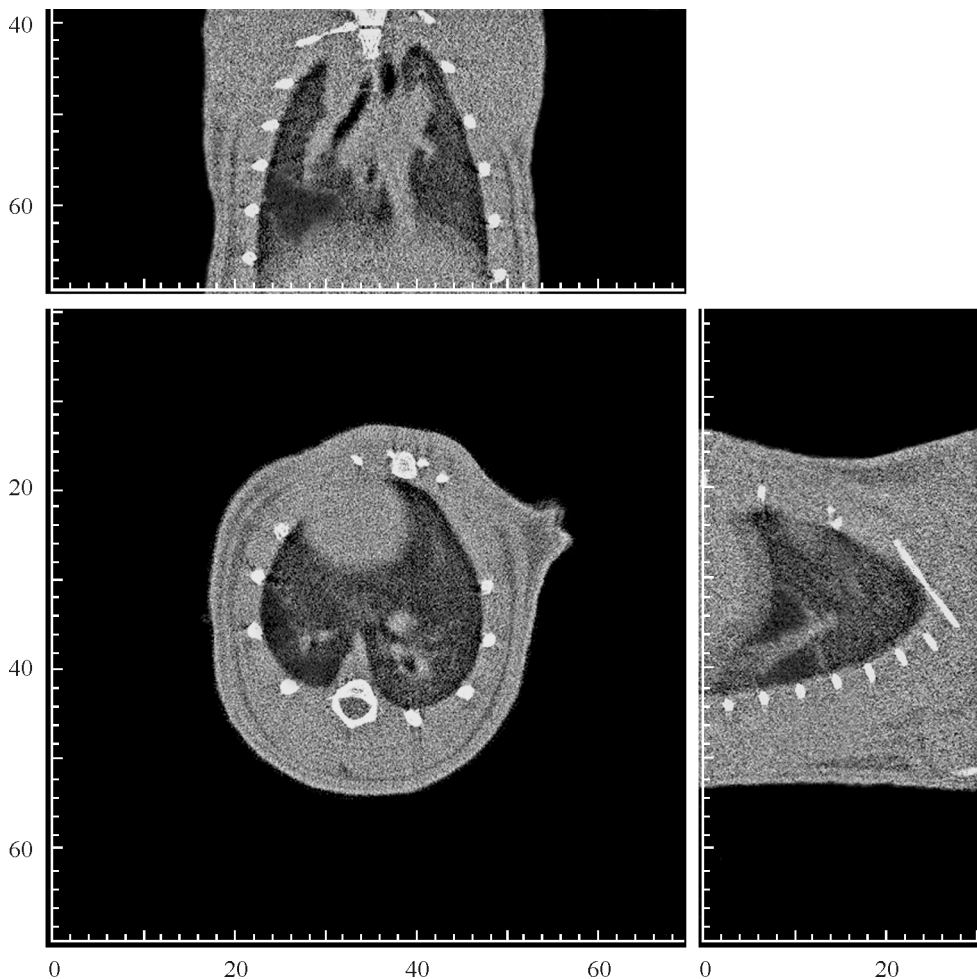


Рис. 3 Компьютерная томография органов грудной клетки крысы с ЭХОБЛ.

В нижних отделах обоих легких утолщение и нечеткость контуров перибронховаскулярного интерстиция с участками повышенной плотности легочной паренхимы.

ных животных демонстрирует их индивидуальную чувствительность к воздействию различных индукторов ЭХОБЛ или их комбинаций [8]. Патофизиологические последствия морфофункциональной перестройки органов дыхания связаны с ограничением экспираторного воздушного потока, неполным опорожнением альвеол на выдохе, снижением емкости вдоха и легочной гиперинфляцией [5]. Одним из маркеров ремоделирования респираторной системы является уплотнение диафрагмы, что иллюстрировалось в нашем исследовании возрастом ее площади на вдохе и выдохе. При этом фиксировалось увеличение диаметра мышечной части диафрагмы у животных с легкой формой ЭХОБЛ и его снижение — при тяжелой. Указанные изменения могут свидетельствовать о гипертрофии или атрофии диафрагмы в зависимости от тяжести легочного поражения, что было также отмечено в ранее проведенных исследованиях [15]. На наличие взаимосвязи между функциональной активностью диафрагмы и тяжестью ЭХОБЛ указывало и значительное ограничение амплитуды движения главного инспиратора, которое в максимальной степени было выражено у животных 3-й группы.



Снижение силовых характеристик диафрагмы является одним из проявлений нарастающей дыхательной недостаточности и индикатором тяжести патологического процесса [4].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что использование для моделирования ЭХОБЛ 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 ЭХОБЛ позволяет объективизировать выраженность морфофункциональных изменений в органах дыхания, что важно учитывать при исследовании патофизиологических механизмов развития данного заболевания и тестировании новых лекарственных средств.

#### 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. Клини. мед. 92 (9) : 16—22. 2014.
- [3] *Двораковская И. В., Золотницкая В. П., Нутфуллина Г. М., Лебедева Е. С., Кузубова Н. А.* Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 25 (2) : 157—162. 2015.
- [4] *Barreiro E., Bustamante V., Cejudo P., Galdiz J. B., Gea J., de Lucas P., Martínez-Llorens J., Ortega F., Puente-Maestu L., Roca J., Gonzalez-Moro J. M. R.* Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Bronconeumol. 51 (8) : 384—395. 2015.
- [5] *Clanton T. L., Levine S.* Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? J. Appl. Physiol. 107 (1) : 324—335. 2009.
- [6] *Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J. M., Doyle-Waters M. M., Sadatsafavi M.* The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Internat. J. Tuberculosis and Lung Disease. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 20 (1) : 11—23. 2016.
- [7] *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. 1; 312 (4) : L500—L509. 2017.
- [8] *Ghorani V., Boskabady M. H., Khazdair M. R., Kianmeher M.* Experimental animal models for COPD: a methodological review. Tob. Induc. Dis. 15 : 25. 2017.
- [9] *Jones B., Donovan C., Liu G., Gomez H. M., Chimankar V., Harrison C. L.* Animal models of COPD: What do they tell us? Respirology. 22 (1) : 21—32. 2017.
- [10] *Lee K. Y., Park S. Y., Park S., Hong G. H., Moon K. A., Kim Y. S.* Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis. Respirology. 22 (6) : 1140—1148. 2017.
- [11] *Lumb A. B.* Nunn's Applied Respiratory Physiology eBook. Elsevier Health Sciences. Edinburgh, London, N. Y. Churchill Livingstone. 2016.
- [12] *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.
- [13] *O'Donnell D. E., Laveneziana P., Webb K., Neder J. A.* Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. Clin. Chest Med. 35 (1) : 51—69. 2014.
- [14] *Oliveira M. V., Silva P. L., Rocco P. R., M.* Animal models of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a review of the current status. J. Biomedical. Sci. 5 : 1. 2016.
- [15] *Remels A., Gosker H. D., Schols A. M.* The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. J. Appl. Physiol. 114 (9) : 1253—1262. 2013.
- [16] *Shi Z., Chen Y., Cao J., Zeng H., Yang Y., Chen P., Luo H., Peng H., Cai S., Guan C.* Intratracheal transplantation of endothelial progenitor cells attenuates smoking-induced COPD in mice. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 20 (12) : 947—960. 2017.

Поступила 4 X 2017