

Поведенческий статус крыс при экспериментальной коморбидности хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга

© Б.И. ГЕЛЬЦЕР, В.Н. КОТЕЛЬНИКОВ, Ю.В. ЗАЯЦ

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнительная оценка поведенческих паттернов крыс с экспериментальной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), острой ишемией головного мозга (ОИГМ) и при сочетании этих патологий. **Материал и методы.** Исследование было выполнено на 70 лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, разделенных на пять групп. Представлены результаты сравнительной оценки неврологического и поведенческого статуса крыс. Экспериментальную ХОБЛ моделировали комбинацией индукторов (очищенный папаин и бактериальный липополисахарид), а ОИГМ — методом одномоментной билатеральной окклюзии общих сонных артерий. Неврологический статус оценивали по шкале NSS, а поведенческий — в батарее тестов: «открытое поле», «8-лучевой радиальный лабиринт», «О-образный приподнятый лабиринт». **Результаты и заключение.** При сочетании патологий зафиксированы минимальная (20%) выживаемость животных, максимальная выраженность неврологических и поведенческих расстройств. Последние характеризовались резким ограничением локомоторной и исследовательской активности, пространственной памяти, высокой тревожностью и нарастающим вегетативным дисбалансом. Выживаемость крыс с изолированной ОИГМ составила 35%, а нарушения их неврологического и поведенческого статуса были умеренно выраженными. У крыс с изолированной экспериментальной ХОБЛ неврологический дефицит соответствовал легкой степени. Поведенческие расстройства проявлялись умеренным ограничением локомоторной функции, незначительным повышением тревожности на фоне сохранной исследовательской активности и пространственной памяти. Результаты исследования свидетельствуют о релевантности модели респираторной и цереброваскулярной коморбидности для оценки изменений физиологических функций и их последующей коррекции.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, поведенческий статус.

Сведения об авторах:

Гельцер Б.И. — e-mail: boris.geltser@vvsu.ru

Котельников В.Н. — e-mail: 671235@mail.ru

Заяц Ю.В. — e-mail: yulia.zayats.1990@gmail.com

Как цитировать:

Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Поведенческий статус крыс при экспериментальной коморбидности хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(7):54–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907154>

The behavioral status of rats with experimental comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and acute cerebral ischemia

© B.I. GELTSEY, V.N. KOTELNIKOV, YU.V. ZAYATS

Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Abstract

Objective. To compare behavioral patterns of rats with experimental chronic obstructive pulmonary disease (ECOPD), acute cerebral ischemia (ACI) and a combination of these pathologies. **Material and methods.** The study included 70 male Wistar rats (weight 250–300 g) divided into 5 groups. ECOPD was modeled by a combination of inducers (purified papain and bacterial lipopolysaccharide), and ACI by a single-stage bilateral occlusion of common carotid arteries. The neurological status was assessed with NSS, and the behavioral status was assessed using the battery of tests including «open field», «radial eight-arm labyrinth», «O-shaped elevated labyrinth». **Results and conclusion.** With the combination of ECOPD and ACI, a minimal (20%) survival rate of animals and the maximum severity of neurological and behavioral disorders, were recorded. The latter were characterized by a sharp restriction of locomotor and research activity, spatial memory, high anxiety and increasing autonomic imbalance. Survival rate of rats with isolated ACI was 35%, and disturbances of their neurological and behavioral status were moderately expressed. In rats

Автор, ответственный за переписку: Котельников Владимир Николаевич — e-mail: 671235@mail.ru

Corresponding author: Kotelnikov V.N. — e-mail: 671235@mail.ru

with isolated ECOPD, the neurological deficit was mild. Behavioral disorders were manifested by a moderate limitation of locomotor function, a slight increase in anxiety with preserved research activity and spatial memory. The results of the study indicate the relevance of the respiratory and cerebrovascular comorbidity model for assessing changes in physiological functions and their subsequent correction.

Keywords: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, behavioral status.

Information about the authors:

Geltser B.I. — e-mail: boris.geltser@vvsu.ru

Kotelnikov V.N. — e-mail: 671235@mail.ru

Zayats Yu.V. — e-mail: yulia.zayats.1990@gmail.com

To cite this article:

Geltser BI, Kotelnikov VN, Zayats YuV. Behavioral status of rats with experimental comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and acute cerebral. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):54-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907154>

Коморбидность относится к одной из самых актуальных проблем современной медицины, а ее всестороннее изучение связано с выяснением фундаментальных механизмов и патофизиологических закономерностей «неслучайного» сочетания ряда болезней — синтропии [1, 2]. Классическим примером такого сочетания является коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемического инсульта (ИИ), при которой каждое из этих заболеваний имеет высокий риск неблагоприятного исхода. Так, летальность от ИИ в РФ составляет 35—40%, а ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смертности населения [3]. В ряде исследований было показано, что коморбидность ХОБЛ и ИИ существенно модифицирует клиническое течение этих заболеваний, отягощает их, ухудшая прогноз [2]. Наиболее характерными проявлениями респираторного и цереброваскулярного варианта коморбидности являются функционально-анатомические ограничения, индуцированные ИИ, что позволяет выделить отдельный фенотип ХОБЛ, который существенно отличает больных этой группы по совокупности нейрофизиологических признаков [4]. «Неслучайное» сочетание ХОБЛ и ИИ доказано в ряде исследований. Установлено, в частности, что распространенность ИИ среди больных ХОБЛ на 20% выше, чем в общей популяции, а в период обострения заболевания этот показатель резко возрастает [3]. По данным патоморфологических исследований, острые формы нарушений мозгового кровообращения на фоне мультифокального атеросклероза выявляются у 21% больных ХОБЛ, а хроническая ишемия головного мозга — у 40,2% [5, 6]. К предикторам развития ИИ у больных ХОБЛ относят снижение легочных функций, артериальную гипоксемию и гиперкапнию [1]. В ряде исследований была выявлена обратная линейная зависимость между инцидентами ИИ и значением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [2]. В патогенезе цереброваскулярных расстройств при ХОБЛ важная роль принадлежит формированию циркуляторно-гипоксемической или венозной энцефалопатии, хроническому системному воспалению, ускоренному атерогенезу и реализации других патологических процессов, продукты которых нарушают функционирование центральной нервной системы (ЦНС). К одним из важнейших проявлений дисфункции ЦНС при ХОБЛ относят когнитивные расстройства, значение которых неизбежно возрастает при ее сочетании с цереброваскулярной патологией.

При этом когнитивный дефицит рассматривают в качестве независимого предиктора инвалидизации и смертности больных ХОБЛ [7]. Несмотря на актуальность проблемы респираторной и цереброваскулярной коморбидности, в литературе недостаточно освещены вопросы, характеризующие особенности модификаций когнитивного статуса у больных при сочетании ХОБЛ и ИИ.

Цель исследования — сравнительная оценка поведенческих паттернов крыс с экспериментальной ХОБЛ, острой ишемией головного мозга (ОИГМ) и при сочетании этих патологий.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 70 лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250—300 г, разделенных на пять групп. В 1-ю группу вошли интактные животные ($n=10$), во 2-ю — ложнооперированные ($n=10$), в 3-ю — животные с экспериментальной ХОБЛ (ЭХОБЛ) ($n=10$), в 4-ю — с ОИГМ ($n=20$), в 5-ю — с ЭХОБЛ в сочетании с ОИГМ ($n=20$).

ЭХОБЛ моделировали, используя комбинацию индукторов, воспроизводящих протеолитическую деградацию легочной ткани и системное воспаление, что соответствует современным представлениям о патогенезе данного заболевания. Крысам, находящимся в стеклянном гермообъеме емкостью 500 мл, с помощью ультразвукового устройства (UN-231, США) ингалировали раствор очищенного папаина («Урееп», КНР) в концентрации 10 мг/мл в течение 3 нед, в суммарной дозе 480 мг. В течение этого же периода воспроизводили системное воспаление путем внутрибрюшинного введения животным бактериального ЛПС (ЛПС *Escherichia coli*, «Sigma», США) в суммарной дозе 400 мг. Прижизненную верификацию ЭХОБЛ проводили через 3 мес от начала эксперимента на рентгеновском микромографическом сканере сверхвысокого разрешения Skyscan-1176 («Bruker», США) в спиральном инспираторно-экспираторном режиме. Частоту дыхания контролировали с помощью подсистемы физиологического мониторинга. Оценивали объемные, денситометрические и визуальные характеристики сканограмм, характеризующие выраженность ремоделирования органов дыхания [8]. Сатурацию артериальной крови кислородом (SpO_2) исследовали на ветеринарном пульсоксиметре MouseOxPlus («Starr Life Sciences», США).

Таблица 1. Оценка выживаемости и неврологического дефицита у крыс с ЭХОБЛ и ОИГМ

Table 1. Evaluation of Survival and Neurological Deficiency in rats with ECOPE and ACI

Группа животных	Выживаемость животных						Шкала NSS, баллы		
	24 ч		48 ч		72 ч		24 ч	48 ч	72 ч
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1-я (n=10)	10	100	10	100	10	100	0,24±0,032	0,21±0,016	0,18±0,01
2-я (n=10)	10	100	10	100	10	100	0,37±0,012	0,28±0,013	0,24±0,07
3-я (n=10)	10	100	10	100	10	100	1,7±0,083*	2,1±0,12*	1,9±0,085*
4-я (n=20)	14	70	10	50	7	35	5,7±0,24* #	7,1±0,48* #	6,8±0,29* #
5-я (n=20)	10	50	8	40	4	20	7,8±0,27* # Δ	9,3±0,31* # Δ	8,8±0,37* # Δ

Примечание. Достоверность различий: * — по сравнению с 1-й группой; # — по сравнению с 3-й группой; Δ — между 4-й и 5-й группами.

Модель неполной глобальной ОИГМ была выполнена анестезированным животным (внутримышечное введение смеси золетил 100 + рометар в соотношении 1:4 из расчета 10 мг на 1 кг массы тела) методом одномоментной билатеральной окклюзии общих сонных артерий путем наложения лигатур. Неврологический и поведенческий статусы животных 3—5-й групп исследовали через 24, 48 и 72 ч после рентгенологической верификации ЭХОБЛ и моделирования ОИГМ. Выраженность неврологического дефицита оценивали с использованием 10-балльной шкалы NSS в модификации для крыс [7]. Тяжесть неврологических нарушений определяли по сумме баллов, характеризующих совокупность отдельных признаков поражения ЦНС. 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), «8-лучевой радиальный лабиринт» (ВРЛ), «О-образный приподнятый лабиринт» (ОПЛ). Исследования выполняли в соответствии со стандартными протоколами на оборудовании «Open Science», РФ. В тесте ОП анализировали локомоторную функцию животных (пройденная дистанция и общая вертикальная активность), исследовательскую активность (время обнюхивания норки), эмоциональное состояние (количество актов дефекации, число актов груминга: кратковременного — 1—2 быстрых круговых движений лап вокруг носа и небольшой области около него длительностью до 5 с и продолжительного — умывание области глаз с заведением лап за уши и переходом на умывание всей головы, лап, боков, туловища, аногенитальной области, хвоста более 10 с). В тесте ВРЛ оценивали параметры пространственной памяти, используя подсчет количества корректных (однократных) и некорректных (повторных) входов в рукава лабиринта. Уровень тревожности животных исследовали в тесте ОПЛ по количеству выходов в открытый сектор и времени, проведенному в нем. Видеофиксацию экспериментов проводили в режиме реального времени с использованием цифровой видеосистемы EthoVision XT (США) в специальном помещении при освещенности 500 Лк и уровне шума 30 дБ. Подсчет анализируемых показателей осуществляли в течение 5 мин после адаптации животных к условиям эксперимента.

Опыты были проведены в соответствии со статьей 11 Хельсинкской 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 19.06.03).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Excel 2016 («Microsoft Corporation», США). Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты микротомографического исследования респираторной системы у крыс с ЭХОБЛ демонстрировали ремоделирование ее отдельных элементов, которое проявлялось ограничением инспираторно-экспираторного воздушного потока и гиперинфляцией. Так, у крыс с ЭХОБЛ объем легких на вдохе был на 34% ниже, чем в контрольной группе (3224,6±118,3 и 4318,6±193,9 мм³ соответственно, $p=0,032$), а на выдохе он достоверно увеличивался (2538,6±79,3 и 2091,8±88,7 мм³ соответственно, $p=0,046$). Кроме того, повышенная воздушность легких иллюстрировалась снижением денситометрических показателей, рассчитанных в единицах Хаунсфилда: на вдохе (−674,2±27,4 и −531,1±21,1 соответственно, $p=0,0293$), на выдохе (−468,2±24,3 и −377,8±18,1 соответственно, $p=0,0346$). О развивающейся дыхательной недостаточности и артериальной гипоксемии у крыс с ЭХОБЛ свидетельствовала динамика изменений ее функциональных индикаторов — SpO₂ и частоты дыхания (ЧД) в 1 мин. SpO₂ снижался на 16% (при ЭХОБЛ 83,2±2,53%; в контроле 96,5±2,1%, $p=0,047$), ЧД увеличивалась на 42% (при ЭХОБЛ 118,6±3,84 в 1 мин, в контроле 83,7±3,8 в 1 мин, $p=0,0021$). Визуальная оценка сканограмм свидетельствовала об эмфизематозно-пневмосклеротическом варианте ремоделирования легочной ткани, связанном с ее эластолитической деструкцией и хроническим воспалением. Выраженность визуальных изменений, а также количественная оценка индикаторов ремоделирования позволяли отнести данный вариант ЭХОБЛ к среднетяжелой форме [8].

Реализация модели неполной глобальной ОИГМ у животных приводила в большинстве случаев к необратимому нарушению мозгового кровообращения и их гибели (табл. 1). Так, в группе крыс с сочетанной патологией через 72 ч смертность животных была максимальной и достигала 80%, а в группе с изолированной ОИГМ — 65%. При этом выживаемость крыс 1, 2 и 3-й групп составила 100%. Оценка неврологического статуса выживших животных показала, что его наиболее заметные изменения имеют место при комбинации ЭХОБЛ и ОИГМ. У крыс этой группы неврологический дефицит проявлялся резким ограничением подвижности, заторможенностью, дезориентацией, коорди-

Таблица 2. Поведенческие характеристики крыс с ЭХОБЛ и ОИГМ

Table 2. Behavioral characteristics of rats with ECOPD and ACI

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)	3-я группа (n=10)	4-я группа (n=20)	5-я группа (n=20)
Открытое поле					
Дистанция, см	439,1±34,6	440,1±36,6	340,2±9,2*	218,2±26,2*	125,3±11,1**
Вертикальная активность, с	19,6±1,4	20,8±1,5	16,4±1,2	12,7±0,8**	7,2±0,9***
Обнюхивание норок, с	10,1±0,5	10,2±0,5	12,2±0,4	5,3±0,3***	3,6±0,2***
Число болюсов помета, n	1,5±0,1	1,6±0,1	2,1±0,2	2,2±0,2	3,3±0,3**
Груминг, n/c	1,2±0,1 9,2±0,2	1,4±0,1 10,4±0,4	2,6±0,01* 7,4±0,3*	1,6±0,1* 5,8±0,3***	1,3±0,1 3,1±0,5***
ВРЛ					
Количество «корректных» входов в рукава, n	8,4±0,3	9,4±0,4	7,3±0,7	4,1±0,3***	2,5±0,1***
Количество повторных входов в рукава, n	0,4±0,02	0,5±0,02	0,4±0,02	0,7±0,1***	1,1±0,1***
ОПЛ					
Выходы в неограниченный участок, n	12,2±1,1	12,3±1,1	7,4±0,5**	4,6±0,3***	3,7±0,2***
Продолжительность нахождения в участке, с	4,8±0,2	5,1±0,3	4,1±0,3	3,1±0,1*	2,1±0,1***

Примечание. n — количество актов кратковременного груминга; с — продолжительность длительного груминга в секундах; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

наторными нарушениями, неспособностью удерживать равновесие на перекладине и осуществлять целенаправленные движения вдоль нее. У всех животных имели место нарушения глазодвигательной иннервации, мелко- или среднеамплитудный тремор головы, передних лап или хвоста, слабость мышц конечностей. Кроме того, у большинства из них снижались рефлексы вздрагивания, мигания, испуга при хлопке. Сумма баллов, характеризующая выраженность неврологического дефицита у животных этой группы, была максимальной через 48 ч после окклюзии общих сонных артерий и достоверно превышала данный показатель, зафиксированный через 24 ч после моделирования ОИГМ. При этом через 72 ч заметной динамики изменений неврологического статуса не наблюдали. При сочетании ЭХОБЛ и ОИГМ неврологический дефицит соответствовал тяжелому повреждению ЦНС, а при изолированной ОИГМ — умеренному. Это иллюстрировалось достоверными различиями в сумме баллов по шкале NSS у крыс 4-й и 5-й групп через 24—72 ч после моделирования ОИГМ. У животных с ЭХОБЛ без ОИГМ неврологические изменения были незначительно выраженными и не нарастали в течение всего периода наблюдения. Вместе с тем их неврологический статус достоверно отличался от интактных и ложнооперированных животных, что чаще проявлялось ограничением поискового поведения и сокращением дистанции, пройденной вдоль перекладины. Неврологический статус интактных и ложнооперированных крыс не отличался между собой.

Поведенческие паттерны крыс с изолированной ЭХОБЛ в сравнении с интактными и ложнооперированными животными характеризовались снижением локомоторной функции, что проявлялось сокращением на 25% пройденной дистанции при относительно стабильном показателе вертикальной активности. Среди животных этой группы не наблюдали снижения исследовательской актив-

ности и пространственной памяти, но фиксировали проявления тревожности, что иллюстрировалось увеличением количества актов кратковременного («тревожного») груминга, укорочением на 24% времени длительного («комфортного») груминга и снижением уровня показателей в тесте ОПЛ (табл. 2). Поведенческие реакции животных с ОИГМ проявлялись значительным сокращением пройденной дистанции (в 2 раза по отношению к контролю) и времени вертикальной активности, что свидетельствовало о резком ограничении локомоторной функции.

Кроме того, у крыс этой группы в 1,8 и 1,6 раза снижался уровень индикаторов пространственной памяти, зафиксированный в тесте ВРЛ. У этих животных на 54% сокращалось время длительного груминга, характеризующее комфортное эмоциональное состояние животных, при относительно стабильном по отношению к контролю количестве актов кратковременного груминга. У крыс с ОИГМ снижалась исследовательская активность продолжительного груминга, что проявлялось уменьшением времени обнюхивания норок на 64%. Усиление тревожности иллюстрировалось резким сокращением количества выходов крыс в открытый участок ОПЛ и времени нахождения в нем. Среди животных этой группы, как и среди крыс с ЭХОБЛ, была зафиксирована тенденция к увеличению числа болюсов помета, что также относят к индикаторам тревожного состояния и нестабильного статуса вегетативной нервной системы.

Расстройства поведения у крыс с сочетанной патологией значительно отличались от группы с изолированной ОИГМ. Так, эти животные по отношению к контролю демонстрировали резкое снижение уровня показателей горизонтальной (в 3,5 раза) и вертикальной (в 2,7 раза) активности, минимальные значения времени длительного груминга и обнюхивания норок. Отличительной особенностью поведенческого фенотипа крыс этой группы было

почти 2-кратное увеличение числа болоусов помета в тесте ОП, что может свидетельствовать о нарушении вегетативного обеспечения деятельности и тревожно-фобическом дисбалансе. Кроме того, имели место выраженные нарушения пространственной памяти, показатели которой в тесте ВРЛ имели максимальное отклонение от контрольных значений (в 3,3 и 2,6 раза). О резком возрастании тревожности свидетельствовали минимальные уровни показателей в тесте ОПЛ, что существенно отличало этих крыс от других групп животных. Показатели поведенческого статуса ложнооперированных и интактных крыс не имели достоверных различий.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие определенных паттернов поведенческих реакций у животных с ЭХОБЛ, ОИГМ и при комбинации этих патологий. Поведенческий фенотип крыс с ЭХОБЛ ассоциировался прежде всего с последствиями процессов ремоделирования респираторной системы, индуцированных избыточным протеолизом и системным воспалением, которые проявлялись ограничением легочной вентиляции и артериальной гипоксемией. В ряде работ было показано, что выраженность когнитивных расстройств при ХОБЛ тесно коррелирует со степенью насыщения крови кислородом. Эти изменения выявляют у 27% лиц с умеренной гипоксемией, у 62% — с тяжелой, а при снижении уровня сатурации ниже 88% частота когнитивных дисфункций возрастает в 2,4 раза [9]. К ключевым механизмам этих расстройств относят тканевую гипоксию, которая, помимо прямого действия на структуры головного мозга, оказывает существенное влияние на синтез ряда нейромедиаторов и ухудшает нейропластичность [10]. Со снижением когнитивных функций тесно взаимосвязана избыточная продукция медиаторов системного воспаления (С-реактивного протеина) и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов — 1 β , -6, фактора некроза опухоли- α и др.) [11]. Неврологические нарушения у крыс с изолированной ЭХОБЛ были выражены незначительно, а поведенческие расстройства проявлялись умеренным ограничением локомоторной функции, незначительным повышением тревожности на фоне сохраненной исследовательской активности и пространственной памяти. Полученные данные указывают на то, что даже при ЭХОБЛ средней степени тяжести имеют место экстрапульмональные проявления заболевания, которые в нашем исследовании проявлялись в поведенческих девиациях.

Неполная ОИГМ, вызванная необратимой билатеральной окклюзией общих сонных артерий, приводила к высокой (65%) смертности крыс в течение 72 ч наблюдения и сопровождалась умеренным неврологическим дефицитом у выживших животных. Их поведенческий паттерн характеризовался значительным ограничением локомоторной функции, исследовательской активности, пространственной памяти, усилением тревожности и появлением признаков вегетативной дисфункции. Указанные изменения демонстрировали известные эффекты ОИГМ, обусловленные нарушением метаболизма нейронов в результате рез-

кого ограничения кровоснабжения головного мозга. Показано, что окклюзия общих сонных артерий у крыс уже через 1 ч приводит к снижению мозгового кровотока с 55 до 37 мл/100 г/мин и развитию острой церебральной ишемии с последующим каскадом патофизиохимических реакций, индуцирующих повреждение нейронов и нейроглии [12]. Биомаркерами этих нарушений у животных являются неврологические и поведенческие расстройства.

Наиболее значительные изменения неврологического и поведенческого статусов имели место при моделировании ОИГМ у животных с ЭХОБЛ. В этом эксперименте наблюдали их самую высокую (80%) смертность, а выраженность неврологических нарушений была максимальной (птоз, тремор, вялость движений, дезориентация). Поведенческие реакции этих животных характеризовались минимальной локомоторной и исследовательской активностью, резким нарушением пространственной памяти, высокой тревожностью и нарастающим вегетативным дисбалансом. Неврологические и поведенческие расстройства у крыс этой группы развивались на фоне артериальной гипоксемии и системного воспаления, связанных с ЭХОБЛ, что создавало условия для исходной церебральной дисциркуляции и формирования более тяжелых последствий моделируемой ОИГМ. В ряде работ было показано, что при ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения за счет развития эндотелиальной дисфункции в пре- и интрацеребральных артериях, проявляющейся снижением их дилатационного резерва и усилением констрикторной активности [7]. Установлено, что по мере прогрессирования заболевания дисциркуляторные нарушения в церебральном сосудистом русле нарастают за счет ускорения процессов ремоделирования сосудистой системы мозга, увеличения ее жесткости и дальнейшего снижения скорости кровотока. Доказано, что эти изменения тесно связаны с выраженностью вентиляционных нарушений, артериальной гипоксемии и гиперкапнии [10]. По данным воксель-базированной морфометрии головного мозга, при ХОБЛ уменьшается объем серого вещества и большинства подкорковых ядер, что также находится в отрицательной корреляционной связи с парциальным напряжением кислорода в периферической крови и в положительной — с длительностью этого заболевания [12].

Данные литературы подтверждают наличие патофизиологических закономерностей «неслучайного» сочетания ХОБЛ и цереброваскулярной патологии, что определяется общими факторами риска этих заболеваний и системными эффектами хронического воспаления в респираторной системе [1, 9]. Результаты наших исследований доказывают, что экспериментальная модель коморбидности ЭХОБЛ и ОИГМ позволяет объективно оценить особенности нарушений неврологического и когнитивного статуса у животных с сочетанной патологией, что может быть полезным для уточнения механизмов патогенеза этих состояний и разработки персонализированных программ их фармакокоррекции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кутенко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Российский медицинский журнал*. 2014;22(5):389-392. Kutsenko MA, Chuchalin AG. The paradigm of comorbidity: the syndrome of COPD and IHD. *Rossiiskij Medicinskij Zhurnal*. 2014;22(5):389-392. (In Russ.).
2. Bernardo I, Bozinovski S, Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol Ther*. 2015;155:60-79. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.08.005>
3. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4-10. Stahovskaya LV, Klyuchihina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. The epidemiology of stroke in Russia based on the results of the territorial-population register. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4-10. (In Russ.).
4. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжюкова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Лечащий врач*. 2013;9:10-23. Vertkin AL, Skotnikov AS, Gubzhokova OM. Comorbidity in patients with the chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacological niches of roflumilast. *Lechashchij Vrach*. 2013;9:10-23. (In Russ.).
5. Portegies ML, Lahousse L, Joos GF. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251-258. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0962OC>
6. Chindhi S, Thakur S, Sarkar M, Negi PC. Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: Prospective hospital-based case control study. *Lung India*. 2015;32(2):137-341. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.152624>
7. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: a comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109(11):1371-1380. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.014>
8. Гельцер Б.И., Заяц Ю.В., Котельников В.Н. Прижизненная верификация экспериментальной хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(1):78-87. Geltser BI, Zayats YuV, Kotelnikov VN. Intravital verification of experimental chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018;104(1):78-87. (In Russ.).
9. Kazmierczak M, Ciebiada M, Pekala-Wojciechowska A, Pawlowski M, Nielepkowicz-Gozdzińska A, Antczak A. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities. *Heart lung circ*. 2015;24(8):817-823. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.019>
10. Уракова М.А., Брындына И.Г., Герасимов П.Н., Зеленина О.А., Кольева Э.И. Метаболическая активность легких при экспериментальной ишемии головного мозга в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(5):567-574. Urakova MA, Bryndina IG, Gerasimov PN, Zelenina OA, Kolyeva EI. Metabolic activity of the lungs under experimental cerebral ischemia in the conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016;102(5):567-574. (In Russ.).
11. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci*. 2016;130(13):1039-1050. <https://doi.org/10.1042/CS20160043>
12. Лобанова Н.Н., Медведев Н.И., Попов В.И., Мурашев А.Н. Моделирование глобальной ишемии головного мозга путем билатеральной окклюзии сонных артерий у бодрствующих гипертензивных крыс (SHR-SP). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;146(12):617-630. Lobanova NN, Medvedev NI, Popov VI, Murashev AN. Modeling of global cerebral ischemia by bilateral occlusion of carotid arteries in awake hypertensive rats (SHR-SP). *Byulleten Ehksperimentalnoj Biologii i Meditsiny*. 2008;146(12):617-630. (In Russ.).

Поступила 25.07.18

Received 25.07.18

Принята к печати 03.12.18

Accepted 03.12.18