

На правах рукописи

ТИМОФЕЕВА

Марина Рудольфовна

**ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ
НЕГАЗООБМЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ ПРИ
ДИСФУНКЦИИ НИГРОСТРИАТНЫХ
СТРУКТУР МОЗГА И ИХ МЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ
(экспериментальное исследование)**

14.03.03 — Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Екатеринбург — 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент **Лукина Светлана Александровна**

Официальные оппоненты:

Юшков Борис Германович – член–корр. РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно–Ясенецкого» Минздрава России, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии

Руднов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно–исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

Защита состоится «_____» _____ 2018г. в «__» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора медицинских наук Д 208.102.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета <http://www.usma.ru>, а с авторефератом на сайте ВАК при Минобрнауки России: www.vak3.ed.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2018г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



**Базарный
Владимир Викторович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Значимым достижением современной науки является определение генетически детерминированной структурно–функциональной общности нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Одним из проявлений нарушений функций каждой из интегративных систем выступают дисрегуляторные висцеропатии (Г.Н. Крыжановский и соавт., 2010; А.А. Кубатиев, В.Б. Симоненко, 2014; М.А. Самотруева и соавт., 2017).

Согласно теории генераторных и системных механизмов нервных расстройств дисрегуляторная патология возникает как при выпадении контролирующих механизмов, так и при их патологическом изменении и усилении, являясь основой формирования нейропатологических синдромов. Кроме того, в контексте данной теории нейрогенные расстройства могут быть результатом хронического и усиленного воздействия нейромедиаторов, а также следствием недостаточности органических механизмов ауторегуляции и резистентности и их взаимодействия (Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский, 2009).

По данным литературы, патология мозга характеризуется высокой степенью вовлечённости в нейропатологический процесс системы внешнего дыхания (Р.В. Трушникова и соавт., 2017; Ю.А. Чурляев, Л.Ю. Редкокаша, 2006; A. Salim et al., 2008; J. Sedy et al., 2015; C.F. Su et al., 2012). Учитывая зависимость эффективности работы системы внешнего дыхания как от газообменной, так и негазообменных функций легких, актуальность и практическую значимость приобретают исследования, связанные с изучением патогенеза дисрегуляторных пневмопатий.

При дисфункции нигростриатных структур мозга дыхательные расстройства могут быть связаны с изменением эфферентных потоков от чёрной субстанции и стриатума к ядрам бульбарного дыхательного центра (Л.В. Глущенко и соавт., 1999; Н.А. Меркулова и соавт., 2004). Регуляторные стриатонигральные ГАМКергические влияния, по мнению ученых, модулируют активность

нигростриатной дофаминергической и кортикостриатной глутаматергической систем (Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский, 2009; J.M. Tepper, C.R. Lee., 2007). Чёрная субстанция, как отмечено, является одним из основных источников ГАМК миндалевидного комплекса, аксоны ГАМК нейронов структуры формируют нигроталамические и нигроретикулярные проекции (А.И. Горбачевская, 2016; А.И. Горбачевская, О.Г. Чивилёва, 2003; M. Antal et al., 2014; E. Rinvik et al., 1976). Вместе с тем, исследований, позволяющих определить приоритетные направления нарушений негазообменных функций легких при дисфункции чёрной субстанции, стриатума и ГАМК медиации структур нигрального эфферента ранее не проводилось.

В силу высокой функциональной активности и уникальной нейромедиаторной организации нейроны чёрной субстанции и стриатума обладают особой чувствительностью к гипоксии и окислительному стрессу (Ю.Г. Васильев и соавт., 2008; H. Ming-Yan et al., 2012; H. Uchida et al., 2010). Однако остается неясным, как отразится ишемическое повреждение головного мозга на негазообменных функциях легких при дисфункции нигростриатных структур. Неизбежным результатом церебральной гипоксии является изменение содержания в нервной ткани и ликворе тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров (В.А. Сафонов, 2006; T.R. Anju et al., 2011; E. Hernández-Andrade et al., 2015; M. Ramanathan et al., 2012) и формирование патологических типов дыхания (М.А. Лебедева и соавт., 2013; И.А. Тараканов и соавт., 2003 и 2013; E. Cinelli et al., 2014; H. Kazemi, B. Hoop, 1991). Тем не менее, вопрос о состоянии метаболических функций легких при нейромедиаторном дисбалансе ГАМК и глутамата до настоящего времени не изучен.

Дизрегуляция нигростриатных структур и нейромедиаторных систем, прежде всего, проявляется развитием болезни Паркинсона (Г.Н. Крыжановский и соавт., 2002). В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит селективное повреждение и прогрессирующая гибель дофаминсинтезирующих нейронов чёрной субстанции (В.Г. Кучеряну и соавт., 2012; D.W. Dickson, 2012; C. Rangel-Barajas et al., 2015; Q.S. Zhang et al., 2017). Критическое снижение

нейротрансмиссии дофамина в стриатуме выступает триггерным механизмом дезинтеграции холин-, глутамат-, ГАМКергической систем. Известно, что клиническая картина заболевания включает в себя не только характерные моторные симптомы, но и комплекс немоторных расстройств (А.М. Вейн, 2003; S. Sveinbjornsdottir, 2016). Со стороны системы внешнего дыхания отмечается развитие пневмоний; висцеральные дисфункции проявляются в изменениях биомеханики дыхания (О.С. Левин, Н.В. Федорова, 2012; J.H. Friedman et al., 2011; S.M. Todryk et al., 2014). Однако вопрос о сопряженности нейродегенерации чёрной субстанции и нарушений нереспираторных функций легких на сегодняшний день остается открытым. Серьезной проблемой является развитие вторичного паркинсонизма у больных при приеме нейролептиков (M. Parksepp et al., 2016). Считается, что антипсихотическое действие галоперидола связано с блокадой дофаминовых рецепторов лимбических структур мозга, тогда как двигательные проявления недостаточности экстрапирамидной системы обусловлены ингибированием D₂-рецепторов нигростриатных нейронов (К.С. Раевский и соавт., 1996). Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют об участии дофаминергических механизмов в регуляции внешнего дыхания (I. Güner et al., 2002; Y.G. Jiao et al., 2013; N. Tsuchiya et al., 2012). Поэтому важное практическое значение приобретает комплексный анализ негазообменных функций легких с признаками дисрегуляционной пневмопатии при дисфункции нигростриатной дофаминергической системы.

В современной литературе представлен фактический материал о существовании многозвеновой иерархической системы нейрогуморального контроля метаболизма сурфактанта и водного баланса легких, в которой уровни регуляции представлены гипоталамусом и лимбическими структурами мозга (В.И. Крючкова и соавт., 1993 и 2001; С.А. Лукина, 2007; М.А. Уракова и соавт., 2004). Особенностью их нейронной организации является высокая конвергентная и дивергентная емкость с наличием множества афферентных и эфферентных проекций, что обуславливает включение лимбических структур не только в межсистемную координацию и регуляцию висцеральных функций,

но и тесное взаимодействие с чёрной субстанцией и стриатумом. Кроме того, установлена «роль лимбико–диэнцефальной дизрегуляции в патогенезе расстройств метаболических функций легких» (С.А. Лукина, 2011). В связи с этим, изучение патогенетических аспектов нарушений негазообменных функций легких при дисфункции нигростриатных структур и дофамин–, ГАМК–, глутаматергической систем, безусловно, важно не только для развития теоретической базы фундаментальных исследований по проблеме дизрегуляционной патологии, но и для понимания механизмов дизрегуляторных висцеропатий при паркинсонизме с целью дальнейшей разработки практических рекомендаций по коррекции дыхательной недостаточности в генезе заболевания, что и определило проблематику нашей работы.

Цель исследования

Целью комплексного экспериментального исследования явилось установить закономерности дизрегуляторных расстройств негазообменных функций легких при дисфункции нигростриатных структур мозга, нейромедиаторных дофамин–, ГАМК–, глутаматергической систем и их сочетании с анализом эффективности механизмов компенсации нарушенных функций.

Задачи исследования:

1. Установить роль дисфункции чёрной субстанции и дисфункции стриатума в механизмах формирования дизрегуляторной пневмопатии.
2. Выяснить значение ГАМК медиации в амигдалярных, таламических и стволовых структурах нигрального эфферента в патогенезе расстройств негазообменных функций легких.
3. Определить роль ишемии головного мозга в патогенезе нарушений негазообменных функций легких при дисфункции нигростриатных структур.
4. Изучить изменения негазообменных функций легких в условиях дисбаланса ГАМК–, глутамат–, дофаминергической систем.

5. Провести сравнительный анализ нарушений негазообменных функций легких в условиях дисфункции дофаминергической nigростриатной системы.

6. Оценить особенности интеграции негазообменных функций легких при дисфункции nigростриатных структур и их дофамин-, ГАМК-, глутаматергической систем.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка метаболизма и биофизических свойств сурфактанта, водного баланса и кровенаполнения легких, параметров коагуляционного гемостаза и фибринолитической активности крови, свободно-радикальных процессов в легочной ткани при дизрегуляции nigростриатных структур мозга и разномодальной медиаторной нейротрансмиссии. Раскрыты звенья патогенеза, лежащие в основе расстройств негазообменных функций легких при дисфункции чёрной субстанции, стриатума и дофамин-, ГАМК-, глутаматергической систем. Сформулирована концепция формирования дизрегуляционной пневмопатии с анализом эффективности саногенетических механизмов, реализуемых в легких, при дисфункции nigростриатных структур мозга и их медиаторных систем.

Впервые детально изучена роль чёрной субстанции и стриатума в патогенезе дизрегуляционной пневмопатии. Показана однотипность нарушений и выявлены ведущие факторы, определяющие изменения негазообменных функций легких при дисфункции nigростриатных структур мозга. Установлено, что при патологической активации чёрной субстанции приоритетным является формирование сурфактантопатии. Выявлена сопряженность перестройки метаболизма фосфолипидов, органной гипергидратации, повышения коагуляционного потенциала артериальной крови с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани. Определено, что при дисфункции стриатума ведущим звеном патогенеза выступает развитие гипергидратации легких.

Впервые показано, что введение ГАМК в центральное ядро амигдалы, дорсомедиальное ядро таламуса и ретикулярное гигантоклеточное ядро ограни-

чивает расстройства негазообменных функций легких, индуцированные активацией чёрной субстанции с сохранением дизрегуляции коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения. Повышение дофаминергической нейротрансмиссии в условиях системного введения амантадина устраняет гипергидратацию легких при сохранении дизрегуляционных нарушений метаболизма сурфактанта, индуцированных дисфункцией стриатума.

Впервые определено, что ишемия головного мозга усугубляет дизрегуляционные расстройства негазообменных функций легких, индуцированные активацией чёрной субстанции. Снижается поверхностная активность выстилающего комплекса альвеол, возрастает интенсивность процессов липопероксидации и фосфолипидного гидролиза, повышается коагуляционный потенциал артериальной крови при низкой способности макрофагов к фагоцитозу.

Впервые доказано, что нейромедиаторный дисбаланс, индуцированный многократным введением ГАМК и глутамата в боковой желудочек мозга, проявляется в противоположно направленных изменениях негазообменных функций легких и в разной эффективности механизмов компенсации нарушенных функций. Повышение нейротрансмиссии ГАМК приводит к снижению продукции фосфолипидов и поверхностной активности сурфактанта, восстановлению коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при сохранении баланса про- и антиоксидантов в легочной ткани. В условиях нейротрансмиссии глутамата увеличивается продукция поверхностно-активных фосфолипидов при сбалансированности высокого коагуляционного и фибринолитического потенциала артериальной крови. При церебровентрикулярном введении допамина гипоперфузия и гипогидратация легочной ткани сопровождаются гиперкоагуляцией артериальной крови, модификацией спектра фосфолипидов и ухудшением биофизических свойств сурфактанта.

Впервые установлено, что при нейродегенерации чёрной субстанции мозга нейропатологический синдром проявляется в изменении интегративного оптимума негазообменных функций легких. Спецификой дизрегуляционной пневмопатии явилось ухудшение поверхностной активности альвеолярного

комплекса, снижение количества фосфолипидов и холестерина, фракционный дисбаланс с уменьшением фосфатидилхолина, повышением лизофосфатидилхолина, сфингомиелина в составе сурфактанта в условиях сочетанной активации фосфолипазного гидролиза и интенсификации процессов перекисного окисления липидов, гиперкоагуляция артериальной крови и угнетение системы фибринолиза.

Научная и практическая значимость

Полученные новые данные о механизмах и общих закономерностях расстройств негaзообменных функций легких при дисфункции нигростриатных структур мозга и их дофамин-, ГАМК-, глутаматергической систем позволили сформулировать целостное представление о роли чёрной субстанции, стриатума и нейромедиаторных систем в патогенезе нарушений негaзообменных функций легких, что углубляет и расширяет современные представления о системных механизмах формирования дизрегуляционных пневмопатий и вносит значительный вклад в фундаментальные исследования по изучению проблемы дизрегуляционной патологии и механизмах её компенсации.

Выявленные закономерности нарушений негaзообменных функций легких закладывают фундамент для обоснования комплексной патогенетической терапии расстройств функции внешнего дыхания у пациентов с болезнью Паркинсона и нейролептическим паркинсонизмом, а также являются теоретической базой для разработки практических рекомендаций по проведению научно-обоснованных мер коррекции и профилактики дыхательной недостаточности при вовлечении в патологический процесс нигростриатных структур мозга. Результаты исследований открывают путь для оптимизации подходов к фармакологической коррекции расстройств метаболических функций легких при нейросоматической патологии, включающей основным звеном патогенеза дисбаланс дофамин-, ГАМК- и глутаматергической систем.

Способы моделирования нейропатологических процессов при воздействиях на чёрную субстанцию, стриатум и нейромедиаторные системы могут

быть использованы в качестве экспериментальных моделей для изучения вегетативно–висцеральных расстройств при дисфункции нигростриатных структур, дофамин–, ГАМК–, глутаматергической систем и их сочетании в практике дальнейших научных изысканий.

Внедрение в практику

Данные об особенностях расстройств негazoобменных функций легких при дисфункции нигростриатных структур мозга и их медиаторных систем внедрены в учебный процесс на кафедрах ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»: патологической физиологии; нормальной физиологии; психиатрии, наркологии и медицинской психологии; неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, а также на кафедре нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». Нейротоксическая модель, основанная на введении в чёрную субстанцию мозга 6–ОНДА, моделирование нейролептического паркинсонизма и нейроиммунной патологии, способы фармакологического воздействия на нейромедиаторные системы, используемые в экспериментальных исследованиях, внедрены в научную работу кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России и научно–исследовательскую работу магистрантов в Институте естественных наук ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Дисфункция чёрной субстанции и дисфункция стриатума при формировании очага патологической активности сопровождаются увеличением продукции и дисбалансом фосфолипидов сурфактанта с ухудшением его поверхностно–активных свойств, гипергидратацией легких, разнонаправленными изменениями коагуляционного потенциала крови и процессов свободно–радикального окисления в легочной ткани.

2. ГАМК медиация структур нигрального эфферента ограничивает продукцию фосфолипидов и оптимизирует поверхностную активность выстилающего комплекса альвеол с сохранением дизрегуляции коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения. Введение амантадина, по сравнению с активацией стриатума без фармакологических воздействий, приводит к гипогидратации легких, повышению коагуляционного и фибринолитического потенциала артериальной крови.

3. Расстройства негазообменных функций легких, индуцированные дисфункцией нигростриатных структур, усугубляются в условиях ишемии головного мозга, что проявляется в ухудшении поверхностно-активных свойств сурфактанта, гиперкоагуляции артериальной крови, интенсификации фосфолипазного гидролиза и процессов липопероксидации в легочной ткани.

4. Дисбаланс ГАМК-, глутамат-, дофаминергической систем вызывает расстройства негазообменных функций легких с противоположно направленными изменениями метаболизма сурфактанта, водного баланса и гемостазконтролирующей активности легких при церебровентрикулярном введении ГАМК и глутамата.

5. Нейродегенерация чёрной субстанции характеризуется формированием нейропатологического синдрома, проявлениями которого выступают расстройства метаболизма сурфактанта и динамического равновесия коагуляционной и фибринолитической активности крови, дисбаланс про- и антиоксидантов с нарушением интегративного оптимума негазообменных функций легких. При введении галоперидола уменьшение продукции фосфолипидов сурфактанта сочетается с гипогидратацией и гипоперфузией легочной ткани.

6. Дисфункция нигростриатных структур мозга и их нейромедиаторных механизмов сопровождается дизрегуляционными нарушениями негазообменных функций легких с различной эффективностью реализуемых саногенетических программ.

Достоверность полученных результатов, личное участие автора

Достоверность полученных научных результатов и обоснованность выводов базируются на достаточном объеме экспериментальных исследований, использовании методов, адекватных поставленным целям и задачам, обработкой результатов современными методами многомерного статистического анализа на основе программ Statistica 6.0, SPSS 19 for Windows. Представленные в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии во всех этапах исследований, а также аналитической обработки и анализа результатов, отраженных в написанных статьях. Автором самостоятельно проанализирована литература по профилю диссертационной работы и единолично написана диссертация.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждены и представлены на II Международной конференции «Патофизиология и современная медицина» (Москва, РУДН, 2004), IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005), VI Российской конференции «Нейроиммунопатология» (Москва, 2010), иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга» (Санкт–Петербург, 2014), VIII Российской конференции «Нейроиммунопатология» с международным участием (Москва, 2014), 4th European Conference on Biology and Medical Sciences «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH (Vienna, 2015), VIII, IX, X и XI международных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак: 2012, 2013, 2014, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе (Санкт–Петербург, 2015), международной конференции «Системные механизмы регуляции функций организма: норма и патология» (Ижевск, 2015), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем» (Санкт–Петербург, 2015), XIII Всероссий-

ской школе–семинаре с международным участием «Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт–Петербург, 2016), 3 Всемирном конгрессе "Controversies in Thrombosis and Hemostasis" (Москва, 2016), Российской научно–практической конференции «Фундаментальные и клинические аспекты нейродегенеративных заболеваний» (Ижевск, 2017).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 44 научные работы, в том числе 19 – в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 2 – в иностранных изданиях.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 286 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований (5 глав), обсуждения полученных результатов и выводов, приложения. Список литературы включает 210 отечественных и 308 зарубежных источников. Иллюстрации представлены 30 таблицами и 38 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 305 нелинейных половозрелых крысах–самцах массой 250–280г и 4 кроликах в соответствии с международным этическим кодексом, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Выполнение экспериментов одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА (протокол № 514/1 от 25.10.16.). Животных содержали в стационарных условиях вивария на стандартном пищевом рационе в условиях свободного поведения. Опыты осуществляли в осенне–зимний период, в первой половине дня. Операции выполнены на наркотизированных крысах (этаминал–натрия, 50 мг/кг, в/брюшинно) с соблюдением правил асептики.

Экспериментальные модели нейропатологических процессов

В работе были использованы следующие способы воздействия на структуры мозга и нейромедиаторные системы:

1. Модель активации. Активацию структур осуществляли посредством интрацеребральной унилатеральной имплантации металлического кобальта («Cobalt met.», Berlin), прошедшего механоактивацию в шаровой планетарной мельнице АГО–2С в течение одного часа в атмосфере аргона. Структурно–фазовый анализ, проведенный на рентгеновском дифрактометре ДРОН–3 с $\text{CoK}\alpha$ –излучением, показал, что механоактивированные частицы сохранили кристаллическую структуру $\alpha\text{-Co}$ и порошок состоит из пластинчатых частиц толщиной 100–200 нм, собранных в агломераты размером 1–2 микрон¹ (рис. 1).

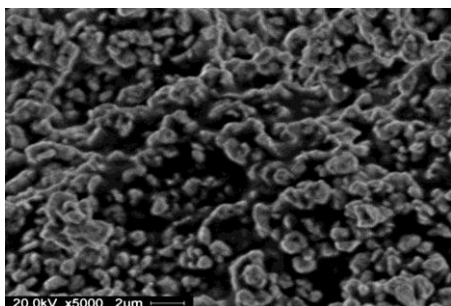


Рисунок 1 — Изображение нанокристаллического кобальта, выполненного с помощью растрового электронного микроскопа Philips SEM–515.

Нанопорошок кобальта имплантировали в соответствии со стереотаксическими координатами атласа мозга крыс G. Paxinos, C. Watson (1998) в ретикулярную часть чёрной субстанции: $R = 5,8$; $L = 2$; $V = 8,1$ или в область стриатума: $A = 1,7$; $L = 2,5$; $V = 5,5$ (рис. 2). Индуцирование очага патологической активности связано со способностью имплантированного кобальта вызывать изменения структуры нейронов, их мембранной возбудимости и медиаторной активности. Зеркальный очаг усиленного возбуждения со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов формируется в гомологичной структуре контралатерального полушария на 7–10 сутки от начала воздействия (Г.Н. Авакян и соавт., 2010; Т.А. Воронина и соавт., 2002; В.А. Осьминкин и соавт., 1991; А.В. Суворов, 2013; J.H. Chang et al., 2004).

¹Обработка и анализ образцов кобальта выполнены доктором физ–мат. наук О.М. Канунниковой, ведущим научным сотрудником отдела структурно–фазовых превращений ФГБУН Физико–технический институт УрО РАН, г. Ижевск.

Индукцию иммунологического очага осуществляли введением в чёрную субстанцию мозга поликлональных антинигральных антител, полученных путем иммунизации кроликов гомологичными крысиными тканевыми антигенами. Активную иммунизацию кролика проводили по стандартной схеме: возрастающими дозами антигена с полным адъювантом Фрейнда (1мл; сухая вакцина BCG – 5мг/мл на 1 кг веса кролика), из расчета 100 мг гомогената чёрной субстанции крыс на 1 животное (В.А. Евсеев, 2007; Г. Фримель, 1987). Реакция преципитации сыворотки, полученной из крови иммунизированных кроликов, была положительна в разведении 1/480 – 1/580 (у неиммунных кроликов – 1/12). У иммунизированного кролика из сыворотки выделяли γ -глобулиновые фракции методом переосаждения сульфатом аммония, очищали и вводили двукратно через имплантированные канюли 3 мкл в SN_R.

2. Модель ишемии головного мозга. С этой целью производили одностороннюю необратимую окклюзию общей сонной артерии, что согласно исследованиям Taniguchi H. et al. (2008), Vannucci R.C. et al. (1999) приводит к снижению напряжения кислорода и скорости церебрального кровотока в ипсилатеральном полушарии и обуславливает гипоксически–ишемическое повреждение мозга на стороне окклюзии.

3. Модель нейродегенерации. Воспроизводили дегенерацию нейронов чёрной субстанции по методике Р.М. Худоеркова и соавт. (2012) посредством одностороннего введения 6 мкг 6–гидроксидофамина (6–ОНДА, Sigma) в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты в компактную зону структуры: Р = 5,3; L = 2,3; V = 7,6, что сопровождается гибелью 77% дофаминсинтезирующих нейронов чёрной субстанции, снижением ферментативной активности тирозингидроксилазы в функционирующих нейронах и увеличением на 32% глионейронального показателя в стриатуме. По данным Г.Н. Крыжановского и соавт. (2002), А. I. Bernstein et al. (2011) нейротоксин обладает селективной тропностью к нейромеланину и способностью индуцировать свободно–радикальное окисление, апоптоз дофаминергических нейронов структуры.

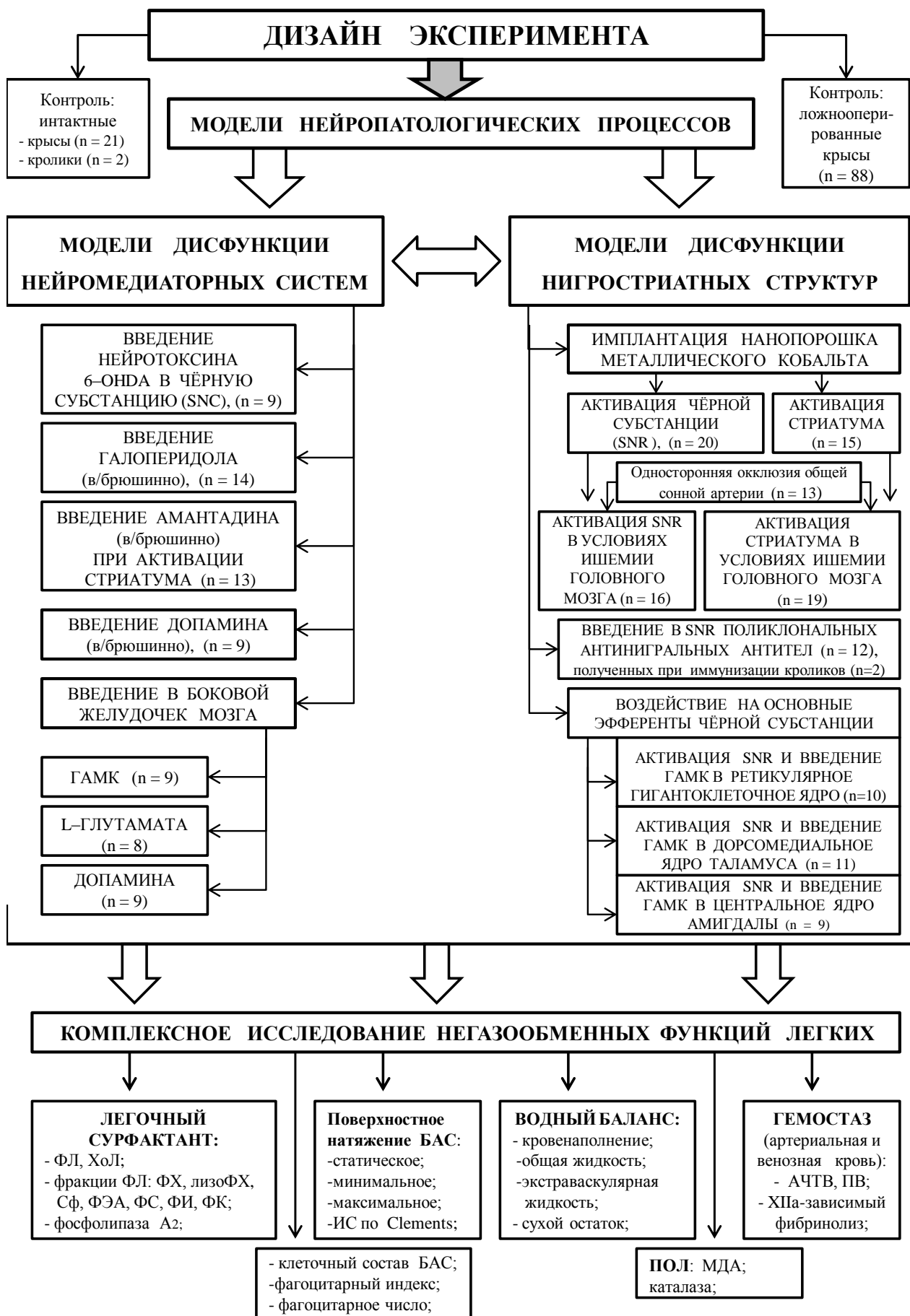


Рисунок 2 — Структура экспериментального исследования.

При оценке локомоторной активности у опытных животных были выявлены признаки дофаминовой недостаточности, что проявилось в уменьшении на 87% числа локомоций и вертикальных стоек у крыс через 30 дней после интранигрального введения 6-OHDA и расценивалось нами как проявление симптомов экспериментального паркинсонизма.

4. Селективную блокаду дофаминовых D_2 -рецепторов осуществляли введением галоперидола (Гедеон Рихтер, Венгрия): ежедневно, 2 недели, 0,5 мг/кг, в/брюшинно. Нейролептическую каталепсию оценивали по времени нахождения крысы в положении на опоре, с удержанием передних лап на горизонтальной перекладине (Э.А. Манвелян, М.Д. Булгакова, 2011; А.С. Colombo et al., 2013). Средняя продолжительность каталепсии у крыс составила: в 1 сутки 55 ± 7 сек, на 7 сутки – 210 ± 10 сек и 14 сутки – 260 ± 8 сек, что отражало развитие нейролептического паркинсонизма в эксперименте.

5. Стимуляцию дофаминовых рецепторов и блокаду NMDA-рецепторов глутамата выполняли введением амантадина (amantadine, ПК-Мерц, Мерц Фарма, Германия. Справочник Видаль, 2015): через день, в течение двух недель, в/брюшинно, в дозе 1 мг/кг.

6. Дисбаланс нейромедиаторных систем моделировали введением в боковой желудочек мозга в 5 мкл изотонического раствора натрия хлорида ГАМК (4- γ -aminobutyric acid, Acros) в дозе 20 мкМ или L- глутамата (L-Glutamic acid, Switzerland, Fluka) в дозе 10 мкМ, через день, две недели посредством имплантированных канюль по стереотаксическим координатам: Р = 0,8; L = 1,5; V = 3,6.

7. В качестве агониста дофаминовых рецепторов и их эндогенного лиганда использовали допамин (Dopamine; Биохимик, Россия), который вводили в дозе 1,6 мкМ в 5 мкл изотонического раствора натрия хлорида церебровентрикулярно через день, три недели или в/брюшинно в 1 мл – ежедневно, две недели.

Контрольные группы составили интактные (n = 21) и ложнооперированные (n = 88) крысы, интактные кролики (n = 2). По окончании опытов проводили гистологический контроль локализации кобальта и канюль в структурах мозга.

Комплексное исследование негазообменных функций легких

1. Исследования сурфактантной системы легких. После экспериментальных воздействий наркотизированным крысам выполняли торакотомию и извлекали бронхо–легочный комплекс, предварительно наложив зажим на трахею для исключения попадания крови в дыхательные пути. О состоянии сурфактантной системы судили по исследованию бронхоальвеолярной жидкости. Легкие промывали изотоническим раствором натрия хлорида, получали бронхоальвеолярные смывы (БАС) в объеме 28 – 31мл и проводили их центрифугирование.

Биофизические методы. Поверхностную активность БАС оценивали методом Вильгельми. Смыв помещали в тefлоновую кювету с подвижным барьером для формирования монослоя сурфактанта на границе раздела фаз жидкость–воздух и способом отрыва пластинки измеряли статическое поверхностное натяжение (ПН). Далее в динамике сжатия и растяжения поверхности мономолекулярной пленки от 20% до 100% первоначальной площади определяли минимальное ПН и максимальное ПН с последующим расчетом индекса стабильности (ИС) альвеол по J. Clements (В.А. Березовский, В.Ю. Горчаков, 1982).

Биохимические методы. Количество фосфолипидов (ФЛ) определяли по уровню неорганического фосфора (Ф.И. Комаров и соавт., 1981), холестерина (ХоЛ) – энзиматическим колориметрическим методом (диагностикум Холестерин–11/21/31–Витал, СПб). Липиды экстрагировали смесью Блора – для выделения общих фосфолипидов или реактивом Фолча – для анализа их фракций. Фракционирование ФЛ проводили методом тонкослойной хроматографии в стеклянных камерах в системе растворителей: хлороформ: метанол: уксусная кислота: вода (60:50:1:4) на пластинах с УФ индикатором (Merck, Германия), (И.П. Кондрахин, 2004; S.A. Bhawani et al., 2010). Хроматограммы проявляли парами кристаллического йода, отдельные фракции идентифицировали с помощью «свидетелей» – стандартных растворов фосфолипидов (Sigma) и сканировали на денситометре «Сорбфил» (Россия). Денситограммы обрабатывали на базе программного обеспечения «Sorbfil TLC Videodensitometer» и определяли процентное соотношение фосфатидилхолина (ФХ), лизофосфати-

дилхолина (лизоФХ), сфингомиелина (Сф), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидной кислоты (ФК); рассчитывали индексы ФХ/лизоФХ и ФХ/Сф. Активность фосфолипазы A_2 (Фл A_2) исследовали по количеству жирных кислот, отщепившихся в результате фосфолипазного гидролиза (С.А. Тужилин и соавт., 1975).

Цитологические методы. Изучали клеточный состав БАС и фагоцитарную активность макрофагов в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе (К.С. Голохваст, В.В. Чайка, 2011; Е.С. Лебедева и соавт., 2015). В качестве объекта фагоцитоза использовали частицы монодисперсного латекса ($\varnothing 1,5\mu\text{м}$) в виде 10% полистирольной суспензии (Россия).

2. Исследование водного баланса и кровенаполнения легких. Водный баланс оценивали гравиметрическим методом Gaar К.А. в модификации А.В. Бобрикова (1999). Определяли содержание гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (навеска 100 мг) гемиглобинцианидным методом (Диагем–Т, диагностикум НПО «Ренам», Москва), а также вес сердца, влажных и высушенных легких с последующим расчетом кровенаполнения легких, содержания общей и экстраваскулярной жидкости, «сухого остатка».

3. Методы исследования системы гемостаза. Гемостазиологические параметры исследовали в притекающей к легким венозной и оттекающей от них артериальной крови с использованием диагностических наборов реагентов НПО «Ренам» (Москва). Отбор проб крови осуществляли в вакутейнеры путем пункции правых и левых отделов сердца (А.Г. Васильев и соавт., 2014). На турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 “Solar” (Беларусь) серией тестов (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2008) определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ–тест) и протромбиновое время (ПВ; Тромбопластин, Диагем–П). Фибринолитический потенциал крови изучали в тесте ХПа–зависимый фибринолиз. По каждому параметру рассчитывали артерио–венозный коэффициент.

4. Методы исследования свободно–радикальных процессов. Интенсивность процессов свободно–радикального окисления оценивали в гомогенате ткани

легкого по концентрации вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА; реагенты ТБК Агат, «Агат–Мед», Москва), определяемого в реакции с тиобарбитуровой кислотой (К. Kikugawa et al., 1992) и по активности каталазы (М.А. Королюк и соавт., 1988).

Методы статистического анализа

Аналитическая обработка полученных результатов выполнена на основе пакета программ Statistica 6.0, SPSS 19 for Windows (С. Гланц, 1998; А. Наследов, 2013). Первоначальную оценку характера распределения параметров устанавливали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрического критерия U–Манна–Уитни, а также процедуры Тьюки. Центральные параметры групп сравнивали с помощью H – критерия Краскела–Уоллиса ANOVA. Взаимосвязь между парами дискретных количественных признаков устанавливали в зависимости от нормальности распределения, используя ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) и метод факторного анализа. Процедура факторного анализа включила анализ главных компонент с полной, объясненной дисперсией параметров и вращение методом Варимакс с нормализацией Кайзера. Для анализа взаимосвязи между одним признаком, выступающим в роли зависимого, и множеством независимых переменных, использовали множественный регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (25 и 75 процентиля) – (Median (Q_1 – Q_3)) и «среднего арифметического и стандартной ошибки среднего» – ($M \pm m$), (Т.А. Ланг, М. Сесик, 2016). Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Негазообменные функции легких при дисфункции нигростриатных структур мозга. Учитывая то, что одним из вариантов дизрегуляторной патологии является нарушение морфофункциональной и нейромедиаторной

организации нигростриатных структур мозга, были проведены исследования негазообменных функций легких при дисфункции чёрной субстанции и дисфункции стриатума.

Установлено, что моделирование очага патологической активности в ретикулярной части чёрной субстанции (SN_R) через 14 дней после имплантации нанокобальта сопровождалось повышением продукции ФЛ сурфактанта, гипергидратацией легочной ткани и изменением в ней баланса про- и антиоксидантов, гиперкоагуляцией крови в системе малого круга кровообращения ($p < 0,05$). Анализ компонентов сурфактантной системы легких показал низкую эффективность процессов катаболизма и реутилизации липидов, о чем свидетельствовало уменьшение интенсивности фосфолипидного гидролиза ($p = 0,001$) и снижение фагоцитарной активности макрофагов ($p = 0,01$), а также отрицательная корреляционная связь между числом альвеолярных макрофагов и количеством ФЛ ($r_s = -0,56$; $p < 0,05$), (табл. 1). Значимость изменений процессов катаболизма отработанного сурфактанта подтвердил коэффициент

Таблица 1 — Показатели негазообменных функций легких при имплантации нанокобальта в чёрную субстанцию (SN_R) и в область стриатума

Показатели	Контроль (n = 29) (M ± m)	Имплантация нанокобальта	
		SN_R (n = 20) (M ± m)	стриатум (n = 15) (M ± m)
Фосфолипиды, мкмоль/г	143,89 ± 7,71	481,43 ± 21,12**	248,72 ± 22,41**
ПН минимальное, мН/м	17,09 ± 0,11	22,95 ± 0,62**	20,96 ± 0,25**
Индекс стабильности, усл.ед.	0,71 ± 0,01	0,49 ± 0,03**	0,54 ± 0,01**
Фосфолипаза, Ед.	35,32 ± 3,06	20,10 ± 1,28**	57,34 ± 3,66**
Фагоцитарный индекс, %	48,55 ± 1,02	25,50 ± 0,50**	56,0 ± 2,27**
Фагоцитарное число, усл.ед.	2,09 ± 0,06	1,80 ± 0,06*	3,01 ± 0,28**
Общая жидкость, %	105,61 ± 3,81	119,48 ± 4,67*	122,75 ± 6,28*
Кровенаполнение, %	5,55 ± 0,58	8,14 ± 0,67*	8,27 ± 0,85*
Экстравакуляр. жидкость, %	101,0 ± 3,62	112,72 ± 4,78*	115,88 ± 5,70*
АЧТВ венозной крови, с	21,39 ± 0,61	21,90 ± 0,76	30,85 ± 3,45**
АЧТВ артериальной крови, с	34,33 ± 0,88	24,05 ± 1,76**	38,57 ± 4,40
ПВ венозной крови, с	16,60 ± 0,81	8,33 ± 0,52**	44,10 ± 2,99**
ПВ артериальной крови, с	30,06 ± 1,65	14,23 ± 0,49**	39,85 ± 4,75
Каталаза, мМ/мин/сух.ост.	11,60 ± 1,35	30,07 ± 1,22**	9,03 ± 1,47
МДА, мкмоль/сух.ост.	0,21 ± 0,04	0,52 ± 0,08**	0,23 ± 0,08

Примечание: n – количество животных;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

множественной регрессии. В модели «дисфункция чёрной субстанции» 92% дисперсии зависимой переменной «фосфолипиды сурфактанта» объясняли два предиктора: число макрофагов ($\beta = -0,82$; $p = 0,007$) и активность ФЛА₂ ($\beta = -0,54$; $p = 0,002$). Повышение содержания ФЛ ($p = 0,001$) не обеспечило оптимума функциональной активности сурфактанта: ИС альвеол снизился ($p = 0,001$). По данным Васильевой Н.Н. и соавт. (2014), Данилова Г.Е. и соавт. (2004), Goerke J. (1998), Lopez-Rodriguez E., Pérez-Gil J. (2014), Veldhuizen R. et al. (1998), биофизические свойства сурфактанта в значительной мере определяются биохимическим составом ФЛ. Его изучение в наших исследованиях показало, что абсолютное количество ФЛ возросло за счет увеличения фракции лизоФХ ($p = 0,004$), обладающего детергентными свойствами в отношении выстилающего комплекса альвеол (R.D. Hite et al., 2005), Сф ($p = 0,003$) и ФЭА ($p = 0,004$) – фракций с низкой поверхностной активностью, (табл. 2). Перестройка

Таблица 2 — Фракции фосфолипидов сурфактанта при имплантации нанокобальта в чёрную субстанцию мозга (SN_R)

Показатели	Контроль (Median (Q ₁ – Q ₃))	Опыт (Median (Q ₁ – Q ₃))
ФХ, мкмоль/г	74,14 (69,63 – 76,55)	64,39 (54,17 – 84,83)
лизоФХ, мкмоль/г	2,51 (1,87 – 2,88)	74,61 (67,20 – 91,47)**
Сф, мкмоль/г	14,11 (10,07 – 15,83)	64,91 (59,28 – 96,07)**
ФЭА, мкмоль/г	15,89 (12,95 – 18,14)	66,96 (52,89 – 93,26)**
ФС, мкмоль/г	12,23 (11,51 – 12,95)	45,99 (25,33 – 50,59)**
ФИ, мкмоль/г	16,55 (15,80 – 18,70)	68,47 (63,88 – 71,54)**
ФК, мкмоль/г	5,01 (4,90 – 5,05)	96,58 (82,71 – 107,8)**

Примечание: ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем.

метаболизма ФЛ происходила в условиях интенсификации процессов ПОЛ ($p = 0,003$). Высокая активность ПОЛ, как известно, инициирует дезорганизацию легочного сурфактанта (В.П. Михайлов и соавт., 2007; S. Hammerschmidt et al., 2003). В опытах это нашло подтверждение в отрицательной корреляционной связи параметров МДА и ИС ($r_s = -0,62$; $p < 0,05$). Кроме того, избыточное образование свободных радикалов является одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции (Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова, 2015; P. Santus et al., 2014; N.F. Voelkel, S. Rounds., 2009), проявлением её тромбофилической формы выступил высокий КП артериальной крови ($p < 0,01$) у эксперименталь-

ных животных. Особенностью водного баланса явилась гипергидратация легких с перераспределением жидкости в экстраваскулярный сектор ($p = 0,03$), что обусловлено повышением органного кровенаполнения ($p = 0,014$) или увеличением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в связи с накоплением лизоФХ и сфингомиелина в составе сурфактанта (Н.Н. Васильева, И.Г. Брындина, 2012; J. Tibboel et al., 2014).

Результаты факторного анализа подтвердили, что основной вектор расстройств негазообменных функций легких в условиях усиления дизрегуляторных влияний чёрной субстанции проявился в формировании сурфактантопатии, при ведущей роли процессов ПОЛ в дисфункции как легочного эндотелия, так и альвеолярного выстилающего комплекса. Структура главной компоненты (36,58% из 96,74% совокупной дисперсии) включила максимальные факторные нагрузки показателей, характеризующих поверхностно-активные свойства легочного сурфактанта (ПН стат. ($f = 0,99$); ПН мин ($f = 0,83$); ИС ($f = -0,78$)), активность фосфолипазы ($f = -0,82$) и процессов ПОЛ (МДА ($f = 0,97$)), гемостазиологические переменные (ПВ артериальной крови ($f = 0,96$) и АЧТВ венозной крови ($f = -0,92$)).

В развитии дизрегуляторной патологии важное место отводится изменению активности структур мозга, в том числе, вследствие их иммунного повреждения, стимуляции или блокады. Причиной дизрегуляторных расстройств могут выступать нейроиммунопатологические процессы, связанные с продукцией аутоантител различной нейроспецифичности (Т.В. Давыдова и соавт., 2012; А.В. Саватеев и соавт., 2003). В условиях индуцирования иммунологического очага введением поликлональных антинигральных антител в SN_R , как и при имплантации кобальта в SN_R , выявили увеличение альвеолярных ФЛ ($p = 0,002$), гипергидратацию легочной ткани с преимущественным перераспределением жидкости в экстраваскулярный сектор ($p = 0,001$). Анализ исследуемых показателей в экспериментальных группах с использованием «стягивающего сравнения» показал, что между моделями неспецифической и специфической активации SN_R отсутствуют статистически значимые различия по

критерию Данна ($Q = 1,2$). Поскольку механизмы иммунологической индукции генератора подчиняются общим закономерностям образования типового патологического механизма, а церебральное введение антител в одноименные отделы мозга приводит к пароксизмальной гиперактивности их нейронов и формированию генератора патологически усиленного возбуждения (Г.Н. Крыжановский и соавт., 2003), то полученные результаты позволяют предположить активацию чёрной субстанции при введении в структуру антенигральных антител.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что при имплантации нанокобальта в область стриатума через 14 дней изменения параметров со стороны сурфактантной системы и водного баланса легких были сопоставимы с показателями, полученными при воздействии на чёрную субстанцию (табл. 1). Как и при дисфункции SN_R , продукция ФЛ увеличилась ($p = 0,001$), но повышение активности ФЛ A_2 ($p = 0,001$) свидетельствовало о высоком обороте липидов в метаболическом цикле. ИС альвеол оставался низким ($p = 0,001$), минимальное ПН возросло ($p = 0,001$). В легочной ткани увеличилось содержание общей ($p = 0,02$) и экстраваскулярной жидкости ($p = 0,012$). В системе малого круга кровообращения КП артериальной крови не изменился в условиях сохранения баланса про- и антиоксидантов. Процедура факторного анализа позволила установить, что основным вектором расстройств при усилении дисрегуляторных влияний стриатума, в отличие от чёрной субстанции, является нарушение водного баланса легких. Структура главной компоненты (34,6% из 86,2% дисперсии) включила факторные нагрузки параметров, характеризующих содержание общей ($f = 0,90$) и экстраваскулярной ($f = 0,90$) жидкости, кровенаполнение легких ($f = 0,91$), ФЛ ($f = -0,68$), Хол ($f = -0,71$), ФЧ ($f = 0,67$). Оценка приоритетного направления регуляторных механизмов методом множественного регрессионного анализа подтвердила, что первым предиктором в модели «дисфункция стриатума» выступил показатель экстраваскулярной жидкости ($\beta = 0,91$; $p = 0,001$), объясняющий 99% дисперсии зависимой переменной «общая жидкость». Увеличение объема внесосудистого сектора, как и при воздействии на чёрную субстанцию, могло быть связано с гидродинамическим

($p = 0,02$) или мембраногенным фактором, ведущим к дестабилизации альвеолокапиллярной мембраны. Известна способность Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 катализировать реакцию деацилирования фосфатидилхолина с образованием лизоФХ, ингибирующего поверхностную активность сурфактанта (D. Machado –Aranda et al., 2013), и снижающего градиент противоотечной безопасности для альвеолярного пространства (В.П. Михайлов, 2002).

Таким образом, дисфункция чёрной субстанции и дисфункция стриатума сопровождаются формированием сурфактантопатии и развитием гипергидратации легочной ткани, что выступает проявлением дизрегуляционной пневмопатии. Однонаправленность нарушений негазообменных функций легких может быть детерминирована морфофункциональным объединением структур в стриатонигральную систему мозга с единым принципом нейромедиаторной организации, что отражено в работах Базяна А.С. (2016), Отеллина В.А., Арушаняна Э.Б. (1989), Guatteo E. et al. (2009), Tepper J.M., Lee C.R. (2007).

Негазообменные функции легких при дисфункции чёрной субстанции в условиях ГАМКергической медиации структур нигрального эфферента. Опираясь на факты, свидетельствующие о том, что из структур мозга, обеспечивающих реализацию эфферентных влияний чёрной субстанции, определяющая роль в межсистемной интеграции принадлежит миндалевидному комплексу, таламусу и ретикулярной формации, а введение ГАМК в амигдаллярные и стволовые структуры мозга приводит к изменению ритмогенеза и режима вентиляции легких (О.А. Ведясова и соавт., 2010; Р.А. Зайнулин и соавт., 2007), были исследованы негазообменные функции легких при активации чёрной субстанции и введении ГАМК в структуры нигрального эфферента. С этой целью одностороннюю имплантацию нанокобальта в SN_R сочетали с билатеральным микроинъектированием ГАМК в дозе 40 нмоль в 1мкл 0,9% раствора натрия хлорида с 7 по 14-й день эксперимента в условиях сформированного в структуре очага патологической активности в центральное ядро амигдалы, ретикулярное гигантоклеточное ядро и дорсомедиальное ядро таламуса, которые моносинаптически связаны с чёрной субстанцией.

В исследованиях установили, что при имплантации кобальта в SN_R и введении ГАМК в центральное ядро (CE) амигдалы: $P = 2,1$; $L = 4,0$; $V = 8,0$ перестройка метаболизма сурфактанта проявилась в изменении параметров ФЛ [Н (2, N = 38) = 29,15; $p = 0,001$], ХоЛ [Н (2, N = 38) = 30,41; $p = 0,001$], ИС [Н (2, N = 38) = 24,26; $p = 0,001$]. Содержание ФЛ, увеличенное при патологической активации SN_R , на фоне имплантации ГАМК в CE уменьшилось ($p = 0,001$), а содержание ХоЛ, напротив, возросло ($p = 0,001$), (табл. 3). Повышение ИС как интегративного показателя функциональной активности сурфактанта относительно его величины при активации структуры ($p = 0,005$) и восстановление положительной частной корреляционной связи, утраченной при дисфункции SN_R , между ИС и ФЛ сурфактанта ($r = 0,57$), свидетельствовало об оптимизации поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол. Изменения водного баланса легких не проявились на фоне введения ГАМК в амигдалу, кровенаполнение легких восстановилось ($p > 0,05$). В системе гемостаза гиперкоагуляция артериальной крови, наблюдаемая при дисфункции SN_R , в условиях сочетанного воздействия сменилась гипокоагуляцией с сохранением вектора направленности артерио–венозной разницы по АЧТВ [Н (2, N = 38) = 21,69; $p = 0,001$]. Изменения параметров негазообменных функций легких, выявленные при введении ГАМК в центральное ядро миндалины, могут быть опосредованы как изменением активности самой структуры, так и вегетативных центров гипоталамуса, гиппокампа, стволовых структур мозга, с которыми амигдала имеет двусторонние связи. Кроме того, на нейронах центрального ядра представлены ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы, обеспечивающие медиаторные и модуляторные эффекты структуры (И.Г. Акмаев, Л.Б. Калимуллина, 1993). Известно об участии центрального ядра в интеграции метаболических функций легких (С.А. Лукина, 2007) и реализации центрогенных влияний амигдалы на висцеральные функции через ядра вагосолитарного комплекса (О.Г. Баклаваджян и соавт., 1996).

Непосредственные проекции чёрной субстанции достигают ретикулярного гигантоклеточного ядра (Gi) ствола мозга, нейроны которого формируют

Таблица 3 — Показатели негazoобменных функций легких при имплантации нанокобальта в чёрную субстанцию и введении ГАМК в центральное ядро амигдалы (CE), дорсомедиальное ядро таламуса (DMT), ретикулярное гигантоклеточное ядро (Gi)

Показатели	Контроль (n = 9) Median (Q ₁ – Q ₃)	Нанокобальт в SN _R (n = 20) Median (Q ₁ – Q ₃)	Имплантация нанокобальта в чёрную субстанцию (SN _R)		
			ГАМК в CE (n = 9) Median (Q ₁ – Q ₃)	ГАМК в DMT (n=11) Median (Q ₁ – Q ₃)	ГАМК в Gi (n = 10) Median (Q ₁ – Q ₃)
Фосфолипиды, мкмоль/г	159,09 (151,71 – 168,90)	502,94 (376,65 – 543,0)**	96,87 (91,25 – 151,35)*^^	292,63 (272,5 – 311,37)**^^	230,64 (226,27 – 288,65)**^^
Холестерин, мкмоль/г	58,26 (55,10 – 70,21)	25,49 (15,64 – 32,59)**	125,82 (111,92 – 154,9)**^^	77,40 (71,44 – 103,84)^^	49,94 (46,49 – 67,23)^^
ФЛ/ХоЛ., усл.ед.	2,55 (2,19 – 3,01)	18,0 (13,47 – 32,61)**	0,81 (0,70 – 0,86)**^^	3,30 (2,29 – 4,22)^^	4,39 (3,91 – 6,22)**^^
Поверхн. натяжение (минимальное), мН/м	17,20 (16,90 – 17,70)	22,40 (22,25 – 24,20)**	21,10 (19,30 – 22,40)**^	18,60 (18,50 – 19,0)**^^	20,60 (18,0 – 22,60)**
Индекс стабильности, усл.ед.	0,70 (0,68 – 0,73)	0,51 (0,43 – 0,53)**	0,63 (0,55 – 0,64)**^^	0,61 (0,57 – 0,62)**^^	0,58 (0,49 – 0,63)**^
Фагоцитарный индекс, %	46,75 (45,15 – 49,35)	26,0 (25,0 – 26,0)**	78,51 (73,0 – 80,5)**^^	40,0 (27,50 – 69,0)^^	19,0 (18,0 – 20,15)**^^
Кровенаполнение, %	6,32 (5,83 – 7,31)	8,95 (7,34 – 11,10)*	4,63 (3,74 – 5,09)^^	6,39 (4,80 – 9,72)	4,25 (3,69 – 6,04)^^
Экстраваcuлярная жидкость, %	99,97 (97,61 – 103,91)	109,54 (102,71 – 122,55)*	107,06 (91,87 – 120,23)	112,60 (110,29 – 118,12)**	109,61 (98,22 – 112,55)
АЧТВ артериальной крови, с	31,90 (29,43 – 33,23)	25,15 (21,45 – 26,65)**	40,0 (37,0 – 46,90)**^^	17,90 (17,2 – 19,90)**^^	25,70 (22,0 – 32,0)*
ПВ артериальной крови, с	28,0 (27,10 – 29,35)	14,0 (13,65 – 14,80)**	35,0 (26,0 – 36,50)^^	11,0 (9,30 – 11,90)**	17,50 (15,20 – 22,0)*^
Каталаза, мМ/мин/сух.ост	10,23 (8,05 – 10,64)	30,83 (28,25 – 31,88)**	не определяли	14,76 (14,61 – 21,2)*^^	24,52 (16,11 – 26,33)**^
МДА, мкмоль/сух.ост.	0,21 (0,14 – 0,26)	0,54 (0,35 – 0,69)**	не определяли	0,96 (0,61 – 1,15)**	0,13 (0,09 – 0,20)^^

Примечание: n – количество животных. Media – медиана; Q₁ – нижний квартиль; Q₃ – верхний квартиль;

* p < 0,05; ** p < 0,01 – по сравнению с контролем; ^ p < 0,05; ^^ p < 0,01 – по сравнению с активацией чёрной субстанции.

экстрапирамидный ретикулоспинальный путь (А. Бродал, 1960). Введение ГАМК в Gi: $P = 11,9$; $L = 0,9$; $V = 9,8$ привело к ограничению влияния очага активности в SN_R на продукцию ФЛ сурфактанта [$H(2, N = 39) = 31,12$; $p = 0,001$], что проявилось в снижении количества ФЛ ($p = 0,001$) на фоне низкой способности макрофагов к фагоцитозу ($p = 0,01$), но активность ФЛА₂ увеличилась по сравнению с изолированным воздействием на структуру ($p = 0,001$), (табл. 3). Поверхностная активность БАС характеризовалась повышением минимального ПН ($p = 0,001$) и снижением ИС альвеол ($p = 0,001$). Вместе с тем, величина ИС [$H(2, N = 39) = 22,18$; $p = 0,001$] была выше значений данного показателя, полученного при активации SN_R без дополнительных воздействий ($p_1 \leq 0,05$); восстановились корреляционные связи параметров минимального ПН и содержания ФЛ в составе сурфактанта ($r_s = -0,77$; $p < 0,01$), и ИС ($r_s = -0,68$; $p < 0,05$). Одним из факторов оптимизации поверхностно-активных свойств сурфактанта стало уменьшение деструктивного влияния на легочную ткань свободных радикалов ($p = 0,31$) на фоне повышения антиоксидантной активности каталазы ($p = 0,01$), (Ю.В. Нестеров и соавт., 2016). Водный баланс и органная гемодинамика при ГАМК медиации в Gi восстановились ($p > 0,05$). В системе гемостаза КП крови, прошедшей через малый круг кровообращения, повысился ($p < 0,05$), артерио-венозный индекс по коагулометрическим тестам был инвертирован ($p < 0,01$). Учитывая, что ретикулярное гигантоклеточное ядро входит в структуру дыхательного центра (Е.В. Яценко, 2011) и тесно связано с ядром солитарного тракта, имеющего как афферентные проекции блуждающего нерва (С.С. Пантелеев и соавт., 2004), так и обеспечивающего эфферентные центрогенные влияния на нереспиаторные функции легких (С.А. Лукина, 2011), не исключено, что введение ГАМК в Gi оказывает модулирующее влияние на механизмы формирования «возвратно-тормозного драйва в клеточных ансамблях респираторной нейросети» (О.А. Ведясова и соавт., 2012 и 2014), изменяя дыхательный ритмогенез и активность метаболических процессов в легких.

Особенностью дорсомедиального ядра таламуса (DMT), получающего

ГАМК терминали чёрной субстанции (Т.А. Леонтович, Н.А. Михальченко, 1997), является интеграция на его нейронах афферентных информационных потоков различной модальности, в том числе и от легких (О.Г. Баклаваджян, 1985; С.С. Пантелеев и соавт., 2004). При введении ГАМК в DMT: $P = 3,8$; $L = 2,5$; $V = 6,0$ эффекты патологической активации SN_R на метаболизм липидов проявились в меньшей степени. Это подтвердили статистические различия параметров: ФЛ [$H(2, N = 40) = 28,01$; $p = 0,001$], ИС [$H(2, N = 40) = 24,39$; $p = 0,001$]. Количество ФЛ, увеличенное при дисфункции структуры, уменьшилось ($p = 0,001$). Оптимизировались поверхностно–активные свойства альвеолярного выстилающего комплекса: ИС повысился относительно его значений, полученных при имплантации кобальта в SN_R ($p = 0,001$), восстановилась отрицательная корреляционная связь между параметрами минимального ПН и ИС ($r_s = -0,77$; $p < 0,05$). Однако в условиях сочетанного воздействия на структуры мозга сохранились явления гипергидратации легочной ткани ($p = 0,004$). При активации SN_R на фоне ГАМК медиации в DMT выявили нарушение динамического равновесия коагуляционной и фибринолитической активности крови в системе малого круга кровообращения: гиперкоагуляция артериальной крови ($p = 0,001$) сочеталась с удлинением времени лизиса эуглобулинов ($p = 0,04$). Одним из факторов дисфункции эндотелия могли выступать свободные радикалы в условиях интенсификации процессов ПОЛ ($p = 0,001$) в легочной ткани.

Таким образом, установлено, что ГАМК медиация структур нигрального эфферента ограничивает дизрегуляторные расстройства метаболизма сурфактанта, индуцированные патологической активацией чёрной субстанции, и приводит к различным изменениям водного баланса при низкой эффективности механизмов контроля коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения.

Негазообменные функции легких при дисфункции нигростриатных структур в условиях ишемии головного мозга. Известно, что повреждение мозга при гипоксии характеризуется очаговыми изменениями нейронов чёрной субстанции и стриатума (Ю.Г. Васильев и соавт., 2014; Е.С. Петрова и соавт.,

2013; T.R. Anju et al., 2012; Y. Li et al., 2010), дисбалансом нейромедиаторов (M.A. Macri et al., 2010; P. Bhattacharya et al., 2014) и определяет активность нейронов генератора патологически усиленного возбуждения (Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский, 2009). С целью выяснения роли ишемии головного мозга в патогенезе расстройств негазообменных функций легких были проведены исследования в условиях стереотаксической имплантации нанокобальта в чёрную субстанцию или в область стриатума в сочетании с окклюзией общей сонной артерии (ООСА), выполненной ипсилатерально через шесть дней после начала эксперимента, в период формирования в структуре очага патологической активности. Летальность крыс в опыте составила 31% при сочетанном воздействии на чёрную субстанцию и 26% – на стриатум.

Было установлено, что спустя десять дней после окклюзии общей сонной артерии содержание ФЛ, повышенное при дисфункции SN_R , в условиях ишемии головного мозга, уменьшилось ($p = 0,001$). Активность фосфолипазного гидролиза, сниженного при воздействии на нигральную структуру [Н (3, N= 70) = 30,73; $p = 0,001$], напротив, повысилась ($p = 0,001$), (рис. 3). Интенсивность

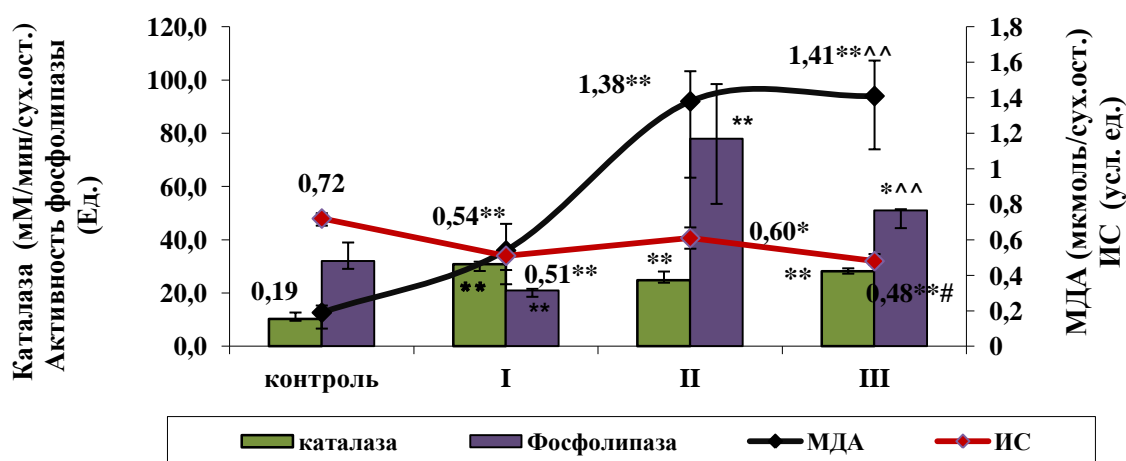


Рисунок 3 — Показатели индекса стабильности альвеол, фосфолипазы, каталазы и МДА в легочной ткани при активации чёрной субстанции (SN_R) в условиях ишемии головного мозга.

Примечание: I – активация SN_R ; II – односторонняя ООСА; III – активация SN_R при ООСА.

Медиана, 25–,75– квартили; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем;

^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$ – по сравнению с активацией SN_R ; # $p < 0,05$ – по сравнению с ООСА.

процессов свободно–радикального окисления [$H(3, N = 70) = 29,34; p = 0,001$] была выше, чем при активации SN_R ($p = 0,001$). Увеличение инертной фракции ХоЛ в составе сурфактанта ($p = 0,001$), усиление деструктивного потенциала свободных радикалов и фосфолипазы A_2 ($r_s = 0,96; p < 0,01$) значительно ухудшили поверхностно–активные свойства выстилающего комплекса альвеол [$H(3, N = 70) = 42,12; p = 0,001$]: ИС уменьшился как относительно контроля ($p = 0,001$), так и значений, полученных при ишемии головного мозга ($p = 0,014$). В малом круге кровообращения повысился КП крови ($p < 0,01$), артерио–венозный коэффициент по коагулометрическим тестам был инвертирован ($p < 0,01$).

Индукция очага патологической активности в области стриатума в условиях ипсилатеральной окклюзии общей сонной артерии сопровождалась снижением ФЛ в составе сурфактанта относительно их количества, выявленного при дисфункции структуры ($p = 0,045$). Активность фосфолипазного гидролиза осталась высокой ($p = 0,013$). Интенсивность процессов ПОЛ увеличилась [$H(3, N = 68) = 26,92; p = 0,001$] как по сравнению с активацией стриатума ($p = 0,001$), так и опытов с моделированием ишемии головного мозга ($p = 0,03$). Биофизические свойства сурфактанта были нарушены [$H(3, N = 68) = 37,78; p = 0,001$]: ИС альвеол оставался ниже контроля ($p = 0,001$). Изменения в системе гемостаза проявились явлениями гиперкоагуляции артериальной крови по внешнему каскаду ($p = 0,001$), что может быть связано с экспрессией тканевого фактора на клетках субэндотелия под действием продуктов свободно–радикального окисления (Л.В. Васина и соавт., 2017). Снизилась способность макрофагов к фагоцитозу [$H(3, N = 68) = 20,62; p = 0,001$], повышенная в условиях активации стриатума ($p = 0,001$).

Таким образом, при односторонней окклюзии общей сонной артерии в меньшей степени проявились эффекты дисфункции нигростриатных структур на продукцию липидов сурфактанта, что, вероятно, обусловлено снижением генераторной активности нейронов в условиях циркуляторной гипоксии. Вместе с тем, высокая интенсивность процессов фосфолипазного гидролиза и перекисного окисления липидов при сочетанном воздействии в исследованиях

могли быть следствием стресс–индуцированной гиперкатехоламинемии при ишемическом повреждении головного мозга (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001; М.Г. Пшенникова, 2000). Результатом окислительного стресса явилось сопряженное изменение про– и антикоагулянтной активности крови с развитием тромбофилической формы эндотелиальной дисфункции, усугубление нарушений биофизических свойств сурфактанта легких.

Негазообменные функции легких при дисфункции ГАМКергической, глутаматергической и дофаминергической систем. Основываясь на данных о том, что дисбаланс ГАМК–, глутамат– и дофаминергической нейротрансмиссии выступает важным звеном патогенеза нейродегенеративных заболеваний и нервно–психических расстройств (Г.Н. Крыжановский, 2002; А.В. Мартюшев–Поклад, Т.А. Воронина, 2003; F.J. Carvajal et al., 2016; С. Cepeda et al., 2014), было проведено изучение негазообменных функций легких при дисфункции нейромедиаторных систем.

Исследования показали, что многократное введение ГАМК или L–глутамата в боковой желудочек мозга приводит к противоположно направленным изменениям негазообменных функций легких с разной эффективностью органных механизмов адаптации (рис. 4).

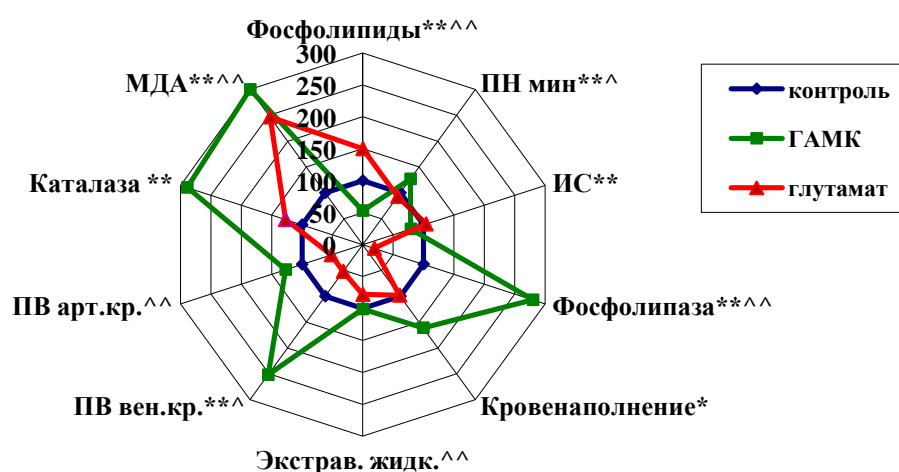
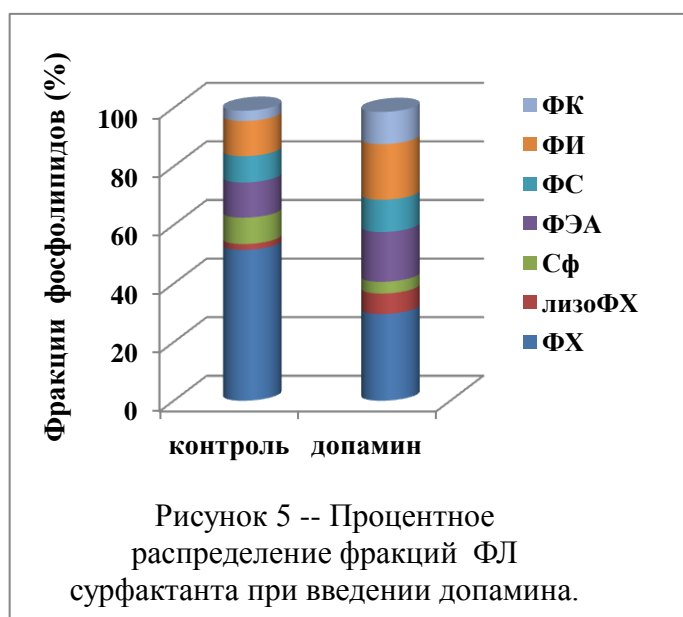


Рисунок 4 — Показатели негазообменных функций легких при введении ГАМК и L–глутамата в боковой желудочек мозга.

Примечание: контроль – 100%; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем введение ГАМК; ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$ – по сравнению с контролем введение L–глутамата.

При церебровентрикулярном введении ГАМК дизрегуляционные расстройства проявились в угнетении синтеза ФЛ сурфактанта ($p = 0,002$) на фоне активации процессов фосфолипазного гидролиза ($p = 0,001$). Ухудшились поверхностно–активные свойства альвеолярного комплекса: увеличилось минимальное ПН ($p = 0,001$) и уменьшился ИС ($p = 0,001$). Кровенаполнение легких было высоким ($p = 0,03$). После прохождения крови через систему легочного фильтра КП артериальной крови, сниженный в венозном секторе ($p < 0,01$), восстановился. Увеличилась концентрация МДА ($p = 0,001$) и активность каталазы ($p = 0,001$) в легочной ткани. Сопряженный баланс про– и антиоксидантов лимитировал явления окислительного стресса, о чем свидетельствовало сохранение корреляционной связи между МДА и активностью каталазы ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$), как и в контроле ($r_s = 0,89$; $p < 0,01$). Введение L–глутамата в боковой желудочек мозга, напротив, стимулировало продукцию ФЛ ($p = 0,006$). Поверхностно–активные свойства сурфактанта были оптимальными в условиях неизменённого органного кровенаполнения. Как и в контроле ($r_s = -0,86$; $p < 0,01$), выявили отрицательную корреляционную связь ИС альвеол и минимального ПН ($r_s = -0,79$; $p < 0,01$). Вместе с тем, баланс про– и антиоксидантов был нарушен в связи с избытком продуктов ПОЛ ($p = 0,001$). Определили высокий КП крови по тесту ПВ как в венозном ($p = 0,02$), так и артериальном секторе ($p = 0,001$). Одновременно повысилась её фибринолитическая активность: время лизиса эуглобулинов было ускорено в системном кровотоке ($p = 0,001$) и в малом круге кровообращения ($p = 0,001$), что можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание оптимума органного кровотока (И.И. Шахматов, В.И. Киселёв, 2010).

Проведенные исследования негазообменных функций легких при многократном церебровентрикулярном введении допамина показали, что содержание альвеолярных ФЛ было увеличено ($p = 0,03$), но поверхностная активность БАС оставалась низкой ($p = 0,001$). Ухудшение биофизических свойств сурфактанта явилось результатом изменения качественного состава ФЛ (рис. 5). Фракционный дисбаланс проявился в уменьшении основной поверхностно–активной



фракции сурфактанта – ФХ с 77,62 (70,32–88,13) в контроле до 47,72 (45,78–68,21) мкмоль/г ($p = 0,02$) в опыте и в увеличении лизоФХ с 2,70 (1,97–3,13) до 13,72 (12,59–14,75) мкмоль/г ($p = 0,001$). Кроме того, повысилось количество ФЭА с 16,62 (14,14 – 20,61) до 31,13 (29,02 –40,45) мкмоль/г ($p = 0,015$). Возросло абсолютное содержание минорных фракций: ФС ($p = 0,002$)

и ФИ ($p = 0,002$), а также фосфатидной кислоты ($p = 0,001$). Изменение спектра фосфолипидов сурфактанта сочеталось с уменьшением жидкости внутри – ($p = 0,007$) и внесосудистого ($p = 0,04$) сектора в легочной ткани (рис. б). В условиях снижения кровотока, гипоксии и ацидоза уменьшается активность лизолецитин–ацилтрансферазы – фермента, катализирующего рециркуляцию лизоФХ (Н.В. Сыромятникова, 1987), что способствовало накоплению альвеолярной фракции лизоФХ в опыте. Сопряженность изменений

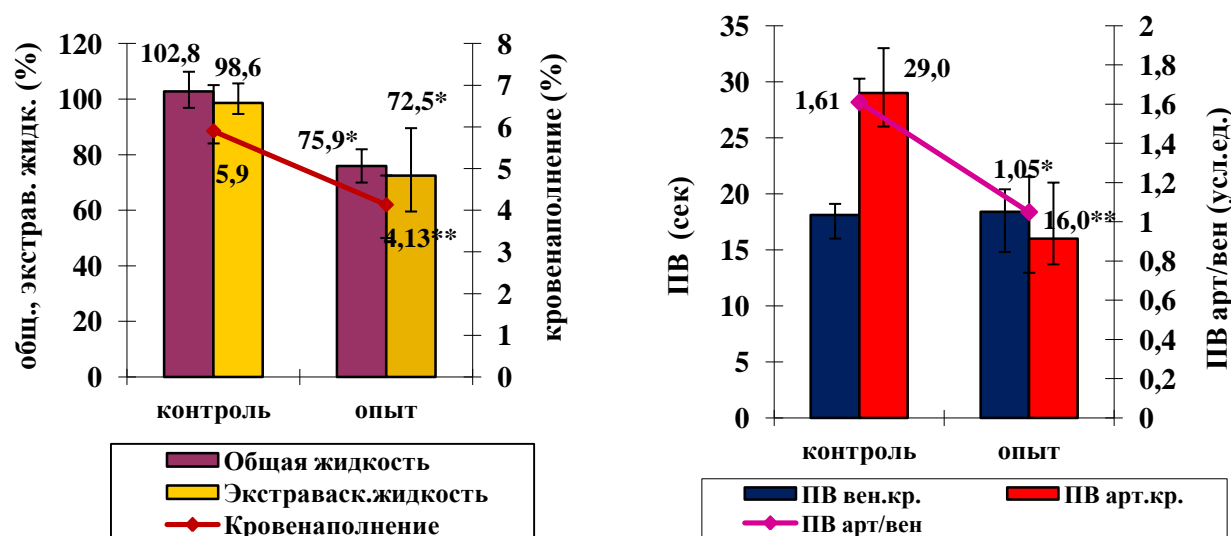


Рисунок 6 — Показатели водного баланса легких и внешнего каскада гемостаза при введении допамина в боковую желудочек мозга.

Примечание: медиана, 25–, 75– квантили; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ –по сравнению с контролем.

легочной гемодинамики и метаболизма сурфактанта подтвердила частная отрицательная корреляционная связь параметров органного кровенаполнения и лизоФХ ($r = -0,91$). Гипогидратация и гипоперфузия легких сопровождалась повышением КП артериальной крови преимущественно по внешнему механизму гемостаза ($p = 0,005$). Основным звеном патогенеза тромбофилического синдрома при уменьшении органного кровотока, по данным Петрищева Н.Н. и соавт. (2003), является нарушение реологических свойств крови.

Проведенный сравнительный анализ изучаемых параметров при различных способах введения допамина показал, что в отличие от микроинъектирования препарата в боковой желудочек мозга, многократное системное введение допамина сопровождалось сохранением функциональной активности сурфактанта в условиях повышения органного кровенаполнения ($p = 0,03$) и оборота альвеолярных фосфолипидов ($p < 0,05$).

Выявленные расстройства негазообменных функций легких при введении ГАМК, глутамата и допамина в боковой желудочек мозга, мы полагаем, обусловлены их действием на ионотропные (ГАМК_A, ГАМК_C, iGluR) и метаботропные (ГАМК_B, mGluR₁₋₈, D₁₋₅) рецепторы, экспрессированные на структурах мозга (В.В. Баришполец и соавт., 2009; В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков, 2010 и 2016; J.M. Beaulieu et al., 2015; T.V. Bliss, G.L. Collingridge, 2013; R. Delgado-Lezama et al., 2013; T. Goetz et al., 2007; E.S. Vizi, A. Mike, 2006), которые оказывают преимущественно либо активирующее влияние на продукцию липидов сурфактанта (медиальная кора, переднее гипоталамическое ядро, кортикальное ядро амигдалы, гиппокамп, ретикулярная формация) или ограничивают синтез альвеолярных фосфолипидов (инсулярно-височный полюс коры, латеральное гипоталамическое поле, вентромедиальное ядро гипоталамуса, пириформная кора, ядро солитарного тракта), а также разнонаправлено изменяющие гидратацию легких (преоптическая область гипоталамуса, центральное ядро амигдалы, синее пятно, ядра вагосолитарного комплекса) (И.Г. Брындина, 2002; В.И. Крючкова, 1988; С.А. Лукина, 2011; Л.З. Тель, С.П. Лысенков, 1989; М.Р. Тимофеева, 1991). По-видимому, в условиях дисбаланса нейромедиаторных

систем формируются новые клеточные ансамбли, изменяется характер эффекторных нейрогенных и гормональных влияний на легочную ткань с последующей перестройкой метаболизма липидов сурфактанта, водного баланса и гемостазконтролирующей активности легких.

Негазообменные функции легких при дисфункции нигростриатных структур и их нейромедиаторных систем. Базируясь на данных о конвергенции дофаминергических нигральных проекций и глутаматергических афферентных проекций коры на нейронах стриатума (Н.Ф. Суворов, 1997), а также учитывая реципрокный принцип взаимоотношения медиаторных систем (А. Nishi et al., 2017) и фармакодинамику амантадина (И.Н. Карабань, 2012; Н. Sawada et al., 2010), были изучены негазообменные функции легких при патологической активации стриатума в условиях системного введения препарата.

Анализ полученных результатов экспериментальных исследований показал, что при имплантации нанокобальта в область стриатума в сочетании с введением амантадина увеличилась продукция ФЛ сурфактанта ($p = 0,001$) с низкими поверхностно–активными свойствами ($p = 0,001$), аналогично активации стриатума без фармакологических воздействий и опытам с церебровентрикулярным введением допамина (рис. 7).

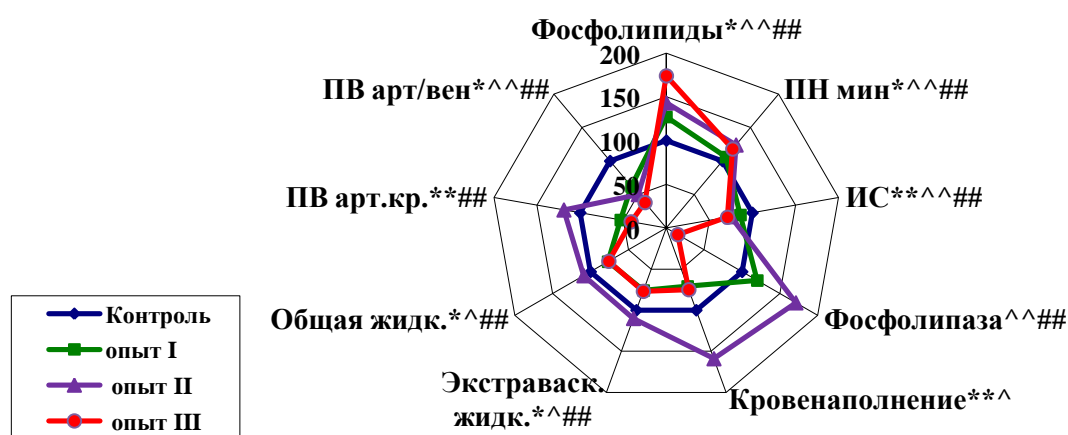


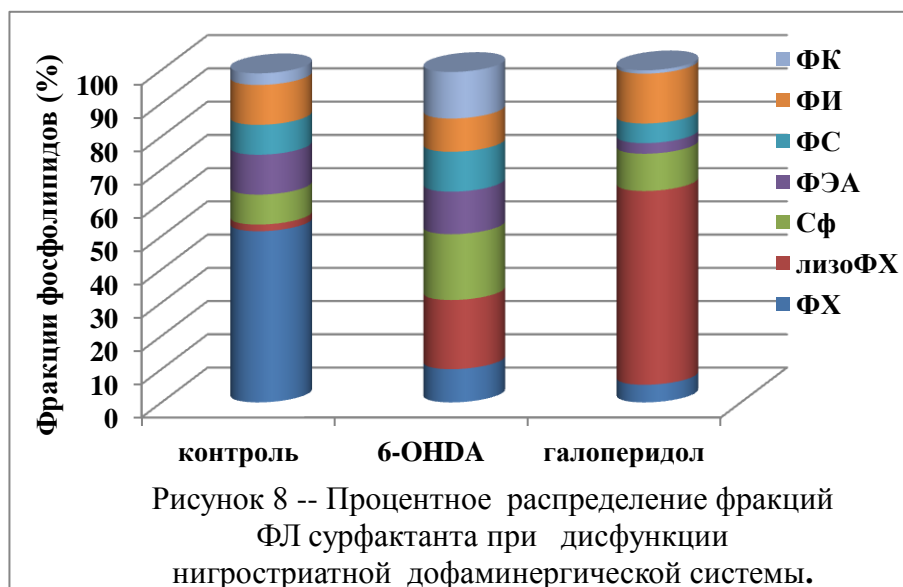
Рисунок 7 — Показатели негазообменных функций легких при введении допамина, амантадина и в условиях активации стриатума.

Примечание: контроль – 100%; опыт I – введение допамина, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем; опыт II – активация стриатума, ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$ – по сравнению с контролем; опыт III – активация стриатума при введении амантадина, # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ – по сравнению с контролем.

Установленные дизрегуляционные расстройства метаболизма липидов сурфактанта могут быть обусловлены потенцированием активности рецепторов D_1 - и D_2 -типа дофаминергической системы под действием амантадина, имеющих высокую плотность на нейронах стриатума (A. Mansour et al., 1990). Не исключено влияние блокады центральных и периферических NMDA-рецепторов глутамата в условиях введения препарата, в частности, на альвеолоцитах II типа (L. Shen et al., 2010). Их гиперактивация в опытах Li L.W. et al. (2011) приводила к снижению синтеза сурфактанта. На фоне системного введения амантадина и его воздействия на D_1 -, D_2 -рецепторы сосудов малого круга кровообращения (A. Ricci et al., 2006), изменения водного баланса отличались от результатов, полученных при дисфункции стриатума, и характеризовались уменьшением кровенаполнения ($p = 0,002$), содержания общей ($p = 0,001$) и экстраваскулярной жидкости ($p = 0,001$) в легочной ткани. Дисбаланс в системе гемостаза проявился гиперкоагуляцией артериальной крови ($p = 0,001$) с компенсаторным повышением её фибринолитической активности ($p = 0,02$).

Как известно, дегенерация дофаминсинтезирующих нигростриатных нейронов приводит к развитию болезни Паркинсона, а повышение активности D_2 -рецепторов мезолимбической формации дофаминергической системы сопровождается шизоаффективными расстройствами (Г.Н. Крыжановский и соавт., 2002; M. Cazorla et al., 2014). Вместе с тем, применение галоперидола при лечении шизофрении предопределяет развитие нейролептического паркинсонизма (О.С. Левин и соавт., 2012).

В фундаментальных исследованиях нейротоксические модели широко применяются для изучения патогенеза паркинсонизма, в том числе, с использованием 6-гидроксидофамина (M. Healy-Stoffel et al., 2012; S.A. Jagmag et al., 2015). В ходе наших исследований было установлено, что нейродегенерация чёрной субстанции, индуцируемая введением нейротоксина 6-OHDA в компактную зону структуры, через месяц сопровождалась снижением продукции ($p = 0,012$) и дисбалансом фракционного состава альвеолярных фосфолипидов (рис. 8). Модификация спектра ФЛ проявилась в уменьшении поверхностно –



активной фракции ФХ ($p = 0,001$) и в повышении фракций лизоФХ ($p = 0,001$), СФ ($p = 0,001$) и фосфатидной кислоты ($p = 0,002$), что негативно отразилось на биофизических свойствах сурфактанта и

привело к снижению ИС альвеол ($p = 0,001$), (табл. 4). Перестройка метаболизма липидов характеризовалась не только уменьшением синтеза ФЛ в условиях активации фосфолипазного гидролиза ($p = 0,005$), но и была связана с деструктивным влиянием на компоненты сурфактантной системы продуктов

Таблица 4 — Показатели негазообменных функций легких при введении нейротоксина 6-ОНДА в компактную часть чёрной субстанции (SNc)

Показатели		Контроль (n = 9) Median (Q ₁ – Q ₃)		Опыт (n = 9) Median (Q ₁ – Q ₃)	
Фосфолипиды, мкмоль/г		168,88	(149,7 – 173,7)	131,55	(101,90 – 144,2)*
Фракции альвеолярных фосфолипидов:	ФХ, мкмоль/г	83,62	(78,92 – 88,93)	14,31	(11,91 – 15,26)**
	лизоФХ, мкмоль/г	3,12	(2,11 – 3,33)	28,05	(21,81 – 33,11)**
	Сф, мкмоль/г	16,96	(12,31 – 17,80)	23,04	(21,15 – 29,04)**
	ФЭА, мкмоль/г	18,72	(15,54 – 22,61)	15,21	(13,92 – 18,05)
	ФС, мкмоль/г	13,73	(12,92 – 14,54)	14,52	(11,13 – 17,16)
	ФИ, мкмоль/г	18,57	(17,77 – 21,0)	13,23	(8,25 – 14,91)**
	ФК, мкмоль/г	6,37	(5,49 – 6,65)	16,97	(14,92 – 20,13)**
Индекс стабильности, усл. ед.		0,71	(0,69 – 0,74)	0,57	(0,56 – 0,60)**
Фосфолипаза, Ед.		31,56	(28,33 – 44,50)	52,56	(50,85 – 52,95)**
Кровенаполнение, %		5,90	(5,52 – 6,54)	12,22	(9,56 – 15,53)**
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.		10,36	(8,35 – 13,45)	3,11	(3,01 – 7,31)**
МДА, мкмоль/сух. ост.		0,20	(0,10 – 0,33)	1,47	(0,66 – 1,69)**
АЧТВ венозной крови, с		19,65	(18,60 – 20,20)	22,60	(19,90 – 25,50)
АЧТВ артериальной крови, с		30,70	(28,33 – 33,58)	19,20	(17,21 – 19,90)**
ПВ венозной крови, с		17,05	(16,23 – 17,58)	6,90	(6,70 – 7,50)**
ПВ артериальной крови, с		28,0	(27,70 – 28,40)	9,0	(7,30 – 9,60)**
ХШа–зав. фибринолиз вен. кр., мин		12,0	(11,10 – 13,80)	18,70	(15,40 – 21,60)*
ХШа–зав. фибринолиз арт. кр., мин		8,30	(7,25 – 9,05)	13,10	(11,25 – 15,01)**

Примечание: n – количество животных; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем.

ПОЛ ($p = 0,001$), о чем свидетельствовала сильная корреляционная связь параметров МДА и ФЛА₂ ($r_s = 0,85$; $p < 0,05$) и ряд корреляций, выявленных в эксперименте (рис. 9). Результаты множественного регрессионного анализа подтвердили, что в модели «нейродегенерация чёрной субстанции» 89% дисперсии зависимой переменной «фосфолипиды сурфактанта» обусловлено предиктором – активностью ФЛА₂ ($\beta = -0,95$; $p = 0,03$).

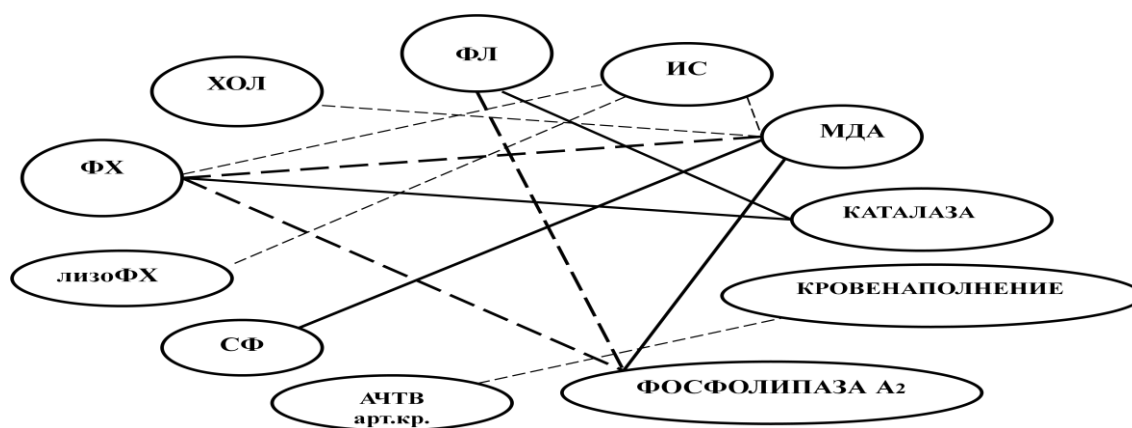


Рисунок 9 — Корреляционные связи между показателями негазообменных функций легких при нейродегенерации чёрной субстанции мозга.

Примечание: метод ранговой корреляции Спирмена. Корреляционная связь: положительная (—); отрицательная (-----), сильная (—; $\pm 0,7$ до ± 1); средняя (—; $\pm 0,3$ до $\pm 0,69$).

При интранигральном введении нейротоксина сдвиг динамического равновесия в системе гемостаза выразился в повышении КП как венозной ($p = 0,006$), так и артериальной крови ($p = 0,001$) и в понижении её фибринолитической активности ($p < 0,05$). Эти изменения наблюдались на фоне увеличения кровенаполнения легких ($p = 0,001$). Однако условия органной перфузии, по-видимому, не были оптимальными, что косвенно подтвердила отрицательная связь между показателями кровенаполнения и АЧТВ артериальной крови ($r_s = -0,67$; $p < 0,05$). Выявленные нарушения гемостатической активности легких отражают развитие эндотелиальной дисфункции, молекулярные маркеры её формирования установлены Макаровым Н.С. и соавт. (2013) у пациентов с болезнью Паркинсона.

Таким образом, при нейродегенерации чёрной субстанции проявлением нейропатологического синдрома стали расстройства негазообменных функций

легких в виде дисбаланса фосфолипидов сурфактанта и ухудшения его поверхностно–активных свойств, а также нарушения гемостазконтролирующих механизмов в условиях сочетанной интенсификации фосфолипазного гидролиза и процессов ПОЛ. Моторные расстройства характеризовались гипокинезией у экспериментальных животных, что было отмечено и в исследованиях Худоеркова Р.М. и соавт. (2012), Grealish S. et al. (2010).

При изучении параметров негазообменных функций легких в условиях системного введения галоперидола было установлено, что селективная блокада центральных и периферических дофаминовых D_2 –рецепторов, как и нейродегенерация чёрной субстанции, сопровождалась уменьшением содержания ФЛ ($p = 0,001$) и ХоЛ ($p = 0,001$) в составе сурфактанта и снижением ИС альвеол ($p = 0,015$). В отличие от нейродегенерации структуры дисбаланс ФЛ проявился не только в уменьшении ФХ ($p = 0,004$) и в повышении лизоФХ ($p = 0,004$), но и в снижении фракций Сф ($p = 0,003$), ФЭА ($p = 0,004$), ФС ($p = 0,003$), ФК ($p = 0,004$), (рис. 8). Аналогично результатам, полученным при нейродегенерации чёрной субстанции, была выявлена зависимость количественного и качественного состава липидов сурфактанта от активности фосфолипазного гидролиза ($p = 0,001$) и процессов ПОЛ ($p = 0,004$) с формированием сильной прямой корреляционной связи между МДА и фракцией лизоФХ ($r_s = 0,86$; $p < 0,05$). При введении галоперидола состояние водного баланса характеризовалось уменьшением содержания общей ($p = 0,003$) и экстравазкулярной жидкости ($p = 0,003$) в легочной ткани.

Учитывая нейросетевой принцип организации дофаминергических формаций и тот факт, что нигростриатный тракт является источником 80% церебрального дофамина (Е.Л. Альперина, 2014; Н.Ю. Ивлиева, 2010; A. Parent, L.N. Nazrati, 1995), вероятно, в условиях экспериментальной нигростриатной недостаточности лимитируется поступление модулирующих импульсных потоков к мезокортиколимбической дофаминергической системе и лимбико–диэнцефальным структурам мозга, участвующим в контроле метаболических функций легких. Это подтверждают данные Politis M. et al. (2008) о наличии

дофаминовой дисфункции вегетативных центров гипоталамуса при болезни Паркинсона, что может сопровождаться развитием нейродистрофического процесса в висцеральных органах, в том числе, и в легочной ткани. Согласно исследованиям Prakash K.G. et al. (2016), при болезни Паркинсона процессы нейродегенерации наблюдаются не только в ядрах гипоталамуса, но и гиппокампе, цингулярной коре, кортикальном и центральном ядрах амигдалы, синем пятне. При введении галоперидола нарушения метаболизма сурфактанта также обусловлены преимущественно дисфункцией нигростриатной дофаминергической системы. Поскольку имеются данные о том, что под действием галоперидола уменьшается площадь и плотность распределения дофаминсинтезирующих нейронов в чёрной субстанции, снижется активность тирозингидроксилазы, фермента – лимитирующего скорость синтеза L-ДОФА (Д.Н. Воронков и соавт., 2013), происходит блокада D_2 -ауторецепторов на нигральных нейронах, определяющих синтез и высвобождение дофамина, а также блокада постсинаптических D_2 -рецепторов стриатума, связывающих нейротрансмиттер и реализующих нейротранс передачу (К.С. Раевский и соавт., 1996; M. Cazorla et al., 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований, можно заключить, что расстройства негазообменных функций легких, наряду с изменениями дыхательного ритмогенеза и режима вентиляции легких, являются звеньями патогенеза дизрегуляционной пневмопатии при дисфункции чёрной субстанции, стриатума, дофамин-, ГАМК-, глутаматергической систем и их сочетании (рис. 10). Дизрегуляционные нарушения негазообменных функций, выявленные при дисфункции нигростриатных структур мозга и их медиаторных механизмов, характеризуются как выраженностью дизадаптивных сдвигов, так и эффективностью саногенетических процессов, реализуемых в легких, что в целом определяет степень интегративного оптимума в системе внешнего дыхания.

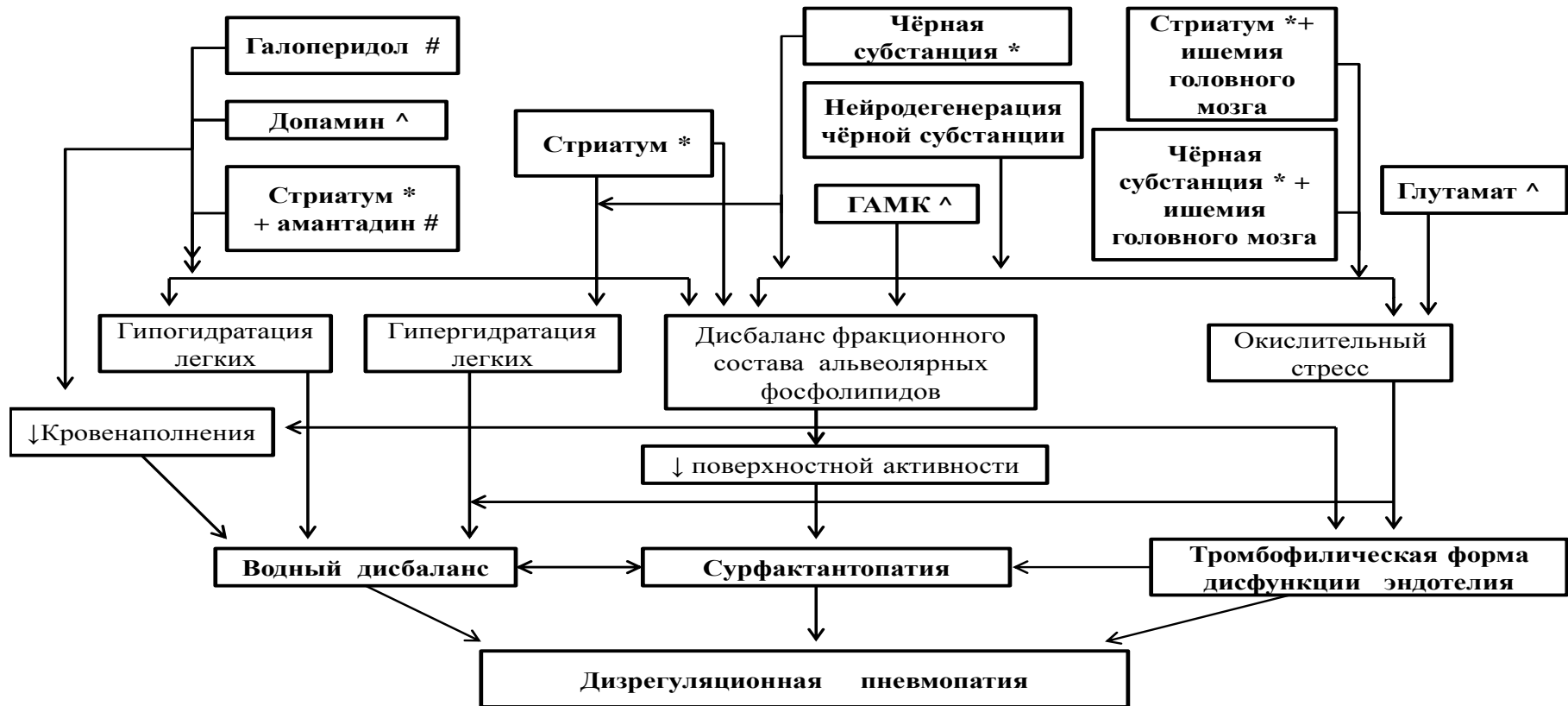


Рисунок 10 — Интегральная схема формирования дизрегуляционной пневмопатии при дисфункции нигростриатных структур, нейромедиаторных систем и их сочетании.

Примечание: * - имплантация нанокобальта в структуру; ^ - введение в боковой желудочек мозга; # - введение в/брюшинно.

ВЫВОДЫ

1. Дисфункция чёрной субстанции и дисфункция стриатума приводят к однотипным расстройствам метаболизма сурфактанта и водного баланса легких с развитием дизрегуляторной пневмопатии. При активации чёрной субстанции приоритетным является формирование сурфактантопатии, а при активации стриатума – гипергидратация легочной ткани.
2. Активация чёрной субстанции сопровождается увеличением продукции фосфолипидов в условиях низкой эффективности катаболизма сурфактанта. Повышение лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина в составе сурфактанта приводит к снижению его поверхностной активности. Перестройка метаболизма липидов, органная гипергидратация, гиперкоагуляция крови в системе малого круга кровообращения сопряжены с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани.
3. Активация стриатума характеризуется повышением кровенаполнения и гипергидратацией легких, высоким оборотом альвеолярных фосфолипидов при сохранении механизмов контроля коагуляционного потенциала крови. Продукция фосфолипидов увеличивается в условиях интенсификации фосфолипазного гидролиза и сопровождается ухудшением поверхностно–активных свойств легочного сурфактанта.
4. ГАМК медиация структур нигрального эфферента ограничивает влияние очага патологической активности в чёрной субстанции на продукцию фосфолипидов сурфактанта, приводит к восстановлению кровенаполнения легких и повышению индекса стабильности альвеол, сниженного при дисфункции структуры с сохранением дизрегуляции коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения. Введение ГАМК в центральное ядро амигдалы и в ретикулярное гигантоклеточное ядро устраняет гипергидратацию, а введение ГАМК в дорсомедиальное ядро таламуса не влияет на гидратацию легочной ткани, обусловленную активацией чёрной субстанции.

5. Нарушения негазообменных функций легких, индуцированные дисфункцией чёрной субстанции, усугубляются в условиях ишемии головного мозга: поверхностно–активные свойства альвеолярного комплекса ухудшаются, коагуляционный потенциал артериальной крови повышается на фоне деструктивного влияния продуктов липопероксидации и фосфолипазного гидролиза.
6. Дисбаланс ГАМК и глутамата проявляется в противоположно направленных изменениях негазообменных функций легких. При многократном введении ГАМК в боковой желудочек мозга уменьшается количество поверхностно–активных фосфолипидов и холестерина в составе сурфактанта при сохранении баланса интенсивности перекисного окисления липидов и активности каталазы в легочной ткани. Введение L–глутамата сопровождается увеличением продукции фосфолипидов и сохранением оптимума поверхностно–активных свойств сурфактанта, сбалансированным повышением коагуляционного и фибринолитического потенциала артериальной крови, активацией макрофагов, участвующих в реализации механизмов органной резистентности.
7. Церебровентрикулярное многократное введение допамина характеризуется гипогидратацией и гипоперфузией легочной ткани, гиперкоагуляцией артериальной крови и ухудшением поверхностно–активных свойств альвеолярного выстилающего комплекса на фоне увеличения фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина при уменьшении фосфатидилхолина в составе сурфактанта.
8. Системное введение амантадина устраняет гипергидратацию легких при сохранении нарушений метаболизма сурфактанта, индуцированных дисфункцией стриатума. Активация дофаминергической системы и блокада NMDA–рецепторов глутамата приводит к гипогидратации легочной ткани, гиперкоагуляции артериальной крови с компенсаторным повышением её фибринолитической активности.
9. Нейродегенерация чёрной субстанции характеризуется формированием нейropатологического синдрома с изменением интегративного оптимума

негазообменных функций легких. Поверхностная активность выстилающего комплекса альвеол ухудшается на фоне уменьшения количества фосфолипидов, холестерина, фосфатидилхолина и повышения лизофосфатидилхолина, сфингомиелина в составе сурфактанта в условиях активации фосфолипазного гидролиза. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов сочетается с высоким коагуляционным потенциалом артериальной крови и низкой активностью системы фибринолиза.

10. Селективная блокада дофаминовых D_2 -рецепторов при введении галоперидола приводит к уменьшению количества фосфолипидов и холестерина сурфактанта, снижению его поверхностной активности в условиях гипогидратации и гипоперфузии легочной ткани. Фракционный дисбаланс фосфолипидов характеризуется понижением фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и накоплением лизофосфатидилхолина при повышении активности фосфолипазы.

11. Дисфункция нигростриатных структур мозга и их дофамин-, ГАМК-, глутаматергической систем сопровождается дизрегуляционными нарушениями негазообменных функций легких: метаболизма сурфактанта, водного баланса и гемостазрегулирующих механизмов, процессов свободно-радикального окисления с различной эффективностью компенсации нарушенных функций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крючкова, В.И. Влияние адренокортикотропного гормона и кальцитрина на сурфактантную систему легких при воздействии на латеральный гипоталамус и амигдалу / В.И. Крючкова, С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 1995. – Т. 119, № 2. – С.133–135.
2. Крючкова, В.И. Нарушение сурфактантной системы легких как проявление дизрегуляторной висцеропатии / В.И. Крючкова, С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева // Материалы I Росс. конгресса по патофизиологии «Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы». – Москва, 1996. – С.107–108.
3. Лукина, С.А. Метаболическая активность и неспецифическая резистентность легких при нейроиммунизации и кобальтовой активации структур висцерального мозга / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, О.В. Яковенко, М.А. Астапчик, В.И.

Крючкова // Материалы 12 Всероссийской конференции «Нейроиммунология», 2003. – Т. 1, № 2. – С.87.

4. Яковенко, О.В. Влияние гиппокампа и черной субстанции на сурфактант, кровенаполнение и водный баланс легких / О.В. Яковенко, М.Р. Тимофеева // Материалы XIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Санкт–Петербург, 2003. – Пульмонология. – С.257.

5. Лукина, С.А. Метаболическая активность легких при воздействии на структуры миндалевидного комплекса / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, М.А. Уракова, О.В. Яковенко // Материалы III Российского конгресса по патофизиологии. – Москва, 2004. – С.79.

6. Тимофеева, М.Р. Влияние повреждения или стимуляции структур амигдаллярно–ольфакторной системы мозга на сурфактант и кровенаполнение легких / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина, М.А. Астапчик // Материалы II международной конференции «Патофизиология и современная медицина». – Москва, РУДН, 2004. – С.387–389.

7. Тимофеева, М.Р. Влияние структур центрального аппарата нейроиммунорегуляции на сурфактант и неспецифическую резистентность легких / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С.27.

8. Лукина, С.А. Роль лимбико–диэнцефальных структур мозга в контроле метаболической активности и неспецифической резистентности легких / С.А. Лукина, В.И. Крючкова, М.Р. Тимофеева, О.В. Яковенко // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2–3. – С.155.

9. Лукина, С.А. Сравнительный анализ показателей негазообменных функции легких при воздействии на структуры амигдаллярного комплекса / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. – Ижевск, 2009. – Т.47. – С.11–13.

10. Тимофеева, М.Р. Роль нигро–амигдаллярных структур мозга в регуляции метаболических функций легких / М.Р. Тимофеева // Материалы VII Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем». – Санкт–Петербург, 2009. – С.420–421.

11. Лукина, С.А. Неспецифическая резистентность легких в условиях дисрегуляции структур лимбической системы мозга / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева // Материалы VI Российской конференции «Нейроиммунопатология». – Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С.51.

12. Lukina, S.A. Limbic mechanisms of neural regulation of metabolic functions of the lungs / S.A. Lukina, M.R. Timofeeva, E.V. Volkova // Abstracts VIII International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – Sudak, Ukraine, 2012. – P.254–255.

13. Лукина, С.А. Роль ГАМКергической системы в реализации амигдалярных влияний на сурфактант и водный баланс легких / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2012. – Т. 39, № 2. – С.58–59.
14. Lukina, S.A. Metabolic functions of the lungs at activation of gabaergic system of the brain / S.A. Lukina, M.R. Timofeeva, E.V. Volkova // Abstracts IX International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – Sudak, Ukraine, 2013. – P.210.
15. Лукина, С.А. Роль ГАМКергической медиаторной системы в реализации гиппокампальных влияний на метаболические функции легких / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова // **Вестник Тверского государственного Университета. Серия «Биология и экология».** – 2013. – Т. 29, № 2. – С.167– 175.
16. Тимофеева, М.Р. Липиды сурфактанта легких при дисфункции дофаминергической системы / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Материалы I международной научно– практической интернет–конференции «Липидология – наука XXI века». – Казань, 2013. – С.198–202.
17. Тимофеева, М.Р. Неспецифическая резистентность легких при изменении нейромедиаторной активности нейроиммунорегуляторных структур мозга / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Российский иммунологический журнал.** – 2013. – Т. 7. (16), № 2 –3. – С.309.
18. Timofeeva, M.R. Surfactant system and the water balance of lungs for dysfunction of the substantia nigra of the brain / M.R. Timofeeva, S.A. Lukina, R.V. Trushnikova // Abstracts IX International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – Sudak, Ukraine, 2013. – P.325.
19. Лукина, С.А. Метаболические функции легких при активации черной субстанции и в условиях ГАМКергической медиации амигдалярных и стволовых структур мозга / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2014. – Т. 100, № 1. – С.86–95.
20. Лукина, С.А. Использование биофизического метода в комплексной оценке сурфактантной системы легких / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова, Р.В. Трушникова // Материалы II международной научной интернет–конференции «На стыке наук. Физико–химическая серия». – Казань, 2014. – Т. 2. – С.26–28.
21. Лукина, С.А. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в эксперименте / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова, Р.В. Трушникова // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция.** – 2014.– Т. 13, № 3 (51). – С.68–73.
22. Тимофеева, М.Р. Липиды легочного сурфактанта при нейродегенерации черной субстанции мозга / М.Р. Тимофеева // Материалы II Всероссийской на-

учной интернет-конференции с международным участием «Липидология – наука XXI века». – Казань, 2014. – С.123–125.

23. Тимофеева, М.Р. Влияние нейродегенерации черной субстанции мозга на негазообменные функции легких / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга». – Санкт-Петербург, 2014. – С.135.

24. Тимофеева, М.Р. Сравнительный анализ негазообменных функций легких в условиях нейродегенерации и патологической активации черной субстанции мозга / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Патогенез. – 2014. – Т.12, № 3. – С.66–67.

25. Timofeeva, M.R. The lung metabolic activity in dopaminergic system dysfunction / M.R. Timofeeva, S.A. Lukina // Abstracts X International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – Sudak, Russia, 2014. – P.334–335.

26. Тимофеева, М.Р. Липиды сурфактанта и водный баланс легких при повышении церебрального уровня ГАМК и глутамата / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина, Е.В. Волкова // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С.1244–1246.

27. Лукина, С.А. Влияние активации ГАМКергической системы мозга на клеточное звено врожденного иммунитета легких при дисфункции дорзального гиппокампа / С.А. Лукина, Е.В. Волкова, М.Р. Тимофеева, О.В. Яковенко // **Медицинская иммунология.** – 2015. – Т. 17. – С.29–30.

28. Lukina, S.A. Metabolic functions of the lungs on activation of the substantia nigra and in conditions of gabaergic mediation in amygdalar and brainstem brain structures / S.A. Lukina, M.R. Timofeeva // **Neuroscience and Behavioral Physiology.** – 2015. – V. 45, № 7. – P.789–794. DOI 10.1007/s 11055-015-0145-1.

29. Лукина, С.А. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при дисфункции гиппокампа и стриатума / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова, Р.В. Трушникова // **Российский иммунологический журнал.** – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С.790–792.

30. Тимофеева, М.Р. Гемостатическая функция и свободно-радикальные процессы в легких при повышении церебрального уровня гамма-аминомасляной кислоты и глутамата / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2015. – Т. 63, № 3. – С.66–70.

31. Тимофеева, М.Р. Метаболизм сурфактанта и водный баланс легких при дисфункции стриатума / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем». – Санкт-Петербург, 2015. – С.193–194.

32. Тимофеева, М.Р. Негазообменные функции легких при дисфункции nigrostriatalной дофаминергической системы / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2015. – Т. 101, № 6. – С.721–730.
33. Timofeeva, M.R. Non-respiratory lung function with increasing brain levels of GABA and glutama / M.R. Timofeeva, S.A. Lukina, E.V. Volkova // Abstracts XI International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – Sudak, Russia, 2015. – P.386.
34. Тимофеева, М.Р. Нереспираторные функции легких при дисфункции стриатума / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Здоровье, демография, экология финно-угорских народов**. – 2015. – №4. – С.51–54.
35. Тимофеева, М.Р. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов при дисфункции дофаминергической системы / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Российский иммунологический журнал**. – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С.326–328.
36. Timofeeva, M.R. The surfactant system of the lung dysfunction nigrostriatal brain structures / M.R. Timofeeva, S.A. Lukina // Proceedings of the 4th European Conference on Biology and Medical Sciences «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. – Vienna, 2015. – P.174–178.
37. Трушникова, Р.В. Гемостатическая функция легких при экспериментальной ишемии мозга / Р.В. Трушникова, М.Р. Тимофеева // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2015. – № 2. – С.281–282.
38. Лукина, С.А. Метаболические функции легких при дисфункции стриатума и черной субстанции мозга / С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, О.М. Канунникова // **Ульяновский медико-биологический журнал**. – 2016. – № 4. – С.129–134.
39. Тимофеева, М.Р. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в черной субстанции / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия**. – 2016. – Т. 60, №. 3. – С.31–35.
40. Трушникова, Р.В. Гемостаз–контролирующая функция легких в динамике экспериментальной ишемии мозга / Р.В. Трушникова, С.А. Лукина, М.Р. Тимофеева, Е.В. Волкова–Шамсиева // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2016. – Т. 67, № 3. Приложение 1. – С.424–425.
41. Тимофеева, М.Р. Альвеолярные макрофаги и сурфактант легких при дисбалансе дофаминергической нейротрансмиссии / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Медицинская иммунология**. – 2017. – Т. 19, S. – С.91.
42. Тимофеева, М.Р. Роль гипоперфузии мозга в дизрегуляции метаболических функций легких при патологической активации чёрной субстанции / М.Р.

Тимофеева, С.А. Лукина // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»**. – 2017. – Т.19, № 9. – С.183–186.

43. Тимофеева, М.Р. Сурфактант легких и фагоцитарная активность макрофагов при нейроиммунном воздействии на черную субстанцию мозга / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Российский иммунологический журнал**. – 2017. – Т. 11 (20), № 3. – С.531–533.

44. Тимофеева, М.Р. Влияние дисбаланса нейротрансмиссии дофамина на сурфактантную систему легких / М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина // **Вестник СурГУ. Медицина**. – 2017. – Т. 34, № 4. – С.62–66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ФП — фибринолитический потенциал
БАС — брохоальвеолярный смыв	ФС — фосфатидилсерин
ГАМК — гамма–аминомасляная кислота	ФХ — фосфатидилхолин
ИС — индекс стабильности	ФЧ — фагоцитарное число
КП — коагуляционный потенциал	ФЭА — фосфатидилэтанолламин
лизоФХ — лизофосфатидилхолин	Хол — холестерин
МДА — малоновый диальдегид	6–ОНДА — 6–гидроксидофамин
ООСА — окклюзия общей сонной артерии	СЕ — центральное ядро амигдалы
ПВ — протромбиновое время	DMT — дорсомедиальное ядро таламуса
ПН — поверхностное натяжение	Gi — ретикулярное гигантоклеточное ядро
ПОЛ — перекисное окисление липидов	NMDA — N–Метил–D–Аспартат
Сф — сфингомиелин	SN _C — чёрная субстанция (компактная часть)
ФИ — фосфатидилинозитол	SN _R — чёрная субстанция (ретикулярная часть)
ФК — фосфатидная кислота	
ФЛ — фосфолипиды	
ФЛА ₂ — фосфолипаза А ₂	

Тимофеева Марина Рудольфовна

Дизрегуляторные нарушения
негазообменных функций легких при
дисфункции нигростриатных
структур мозга и их медиаторных систем
(экспериментальное исследование)

14.03.03 — Патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению диссертационного совета Д 208.102.03
16.02.2018. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать 16.02.2018. Формат 60x84 ¹/₁₆.
Тираж 100 экз. Заказ № 227.

Типография Издательского центра
«Удмуртский университет»
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 2.
Тел. 68-57-18