На правах рукописи

БАРАНОВА

Елизавета Владимировна

МЕХАНИЗМЫ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ ОСТРОЙ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКСИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

Специальность: 1.5.5. – Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в лаборатории физиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»

Научный руководитель:	**Александрова Нина Павловна,** доктор биологических наук
Официальные оппоненты:	**Балыкин Михаил Васильевич,** доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры, заместитель директора по науке института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО Ульяновского государственного университета.
	Вётош Александр Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных механизмов гомеостаза крови ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Ведущая организация:	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2022 года в _____ на заседании Диссертационного совета 24.1.137.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова,6)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6) и на сайте http://www.infran.ru

Автореферат разослан «___» _____2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Ордян Наталья Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения проблемы гипоксических состояний, гипоксия остается актуальной проблемой и в настоящее время, а многие ее аспекты по-прежнему требуют дальнейшего исследования. Это обусловлено тем, что изменение кислородного гомеостаза организма, непосредственно или косвенно, инициирует и сопровождает развитие многих патологических процессов. Гипоксия является также одной из основных причин функциональных нарушений развивающихся в результате воздействия на организм многочисленных экстремальных факторов внешней среды (Агаджанян, Чижов, 2003; Ушаков и др., 2004; Andrade et al., 2006; Баранов, 2011; Eltzschig, Carmeliet, 2011; Благинин и др., 2015).

В последние десятилетия отечественными и зарубежными учеными были выявлены молекулярные и внутриклеточные механизмы развития гипоксических состояний различного генеза. Исследуются индуцируемые гипоксией нарушения на клеточном и субклеточном уровне, изучаются физиологические механизмы адаптации к гипоксии (Самойлов и др., 2004; Костюк и др., 2004; Лукьянова, 2004; Сосин и др., 2015; Балыкин и др., 2016). Значительным достижением в области молекулярной биологии явилось открытие специфического регуляторного белка - гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 и HIF-2), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Этот фактор участвует в молекулярных механизмах поддержания гомеостаза и адаптации клетки к гипоксии посредством регуляции экспрессии определенных генов (Semenza, 2002; Helvig-Burgel et al., 2005; Лукьянова, и др., 2011). Раскрыт молекулярный механизм тканевой гипоксии, в основе которого лежит дисфункция митохондриального аппарата (Лукьянова и др., 2000; Prakash et al., 2017).

Вместе с тем, чрезвычайно важно учитывать, что действие гипоксии, как и других экстремальных факторов, вызывает интегративный ответ организма, в котором участвуют все основные физиологические системы. Поэтому изучение влияния гипоксии на взаимосвязанные физиологические реакции на уровне целостного организма по-прежнему остается актуальной проблемой экспериментальной и клинической физиологии. При этом в поддержании кислородного гомеостаза на первый план выступает функциональное взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем - кардиореспираторная система, от функционирования которой во многом зависит устойчивость организма к гипоксическому воздействию. В основе развития всех форм терминальных состояний лежат синхронные нарушения стабильности регуляторных механизмов дыхательной и сердечно-сосудистой систем в результате влияния гипоксии на активность центральных структур, участвующих в регуляции функции кардиореспираторной системы (Marcus et al., 2009; Huxtable et al., 2011; Morgan et al., 2014).

В настоящее время актуальной проблемой физиологии и медицины критических состояний является выяснение механизмов влияния гиперцитокинемии на развитие дыхательной недостаточности и устойчивость организма к быстро нарастающей гипоксии. Установлено, что иммунная реакция, обусловленная повышением системного уровня провоспалительных цитокинов, представляет собой неспецифический универсальный ответ организма на действие повреждающих факторов, к которым относятся не только вирусные и бактериальные инфекции, но и нарушения в работе ЦНС, инсульты, травмы, разнообразные экстремальные и стрессорные воздействия (Matuschak, Lechner, 2010; Симбирцев, 2004; Мюльберг, Гришина, 2006). Именно цитокины, осуществляя связь между иммунной системой и другими физиологическими системами (эндокринной, нервной, кроветворной) способствуют формированию комплексной защитной реакции организма. Известно, что повышение синтеза основных провоспалительных цитокинов таких, как ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 играет значительную роль в патогенезе и тяжести заболеваний. При этом ключевым регулятором иммунного процесса является ИЛ-1β, который экспрессируется в первую очередь и в избыточных количествах, обеспечивая многообразные взаимодействия в самой иммунной системе и ее связь с другими системами организма.

Как известно, при развитии системной воспалительной реакции к наиболее тяжелой органной дисфункции относится острая дыхательная недостаточность, степень которой усугубляется стремительно развивающейся гипоксией. При этом нарушение механизмов регуляции дыхания и кровообращения, оксигенации тканей и органов, возникновение эпизодов остановки дыхания (апноэ), являются частой причиной тяжелых состояний, требующих проведения интенсивной терапии. Многократно увеличивается вероятность развития терминальных состояний и летальных исходов.

Поэтому изучение острой гипоксии, развивающейся внезапно в течение коротких промежутков времени на фоне системной воспалительной реакции, является актуальной проблемой экспериментальной и клинической физиологии.

Целью работы является изучение особенностей реакций кардиореспираторной системы на острую быстро нарастающую гипоксию при повышении системного уровня провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

1. Разработка экспериментальной модели острой нарастающей гипоксии, приводящей к остановке дыхания.
2. Сравнительная оценка кардиореспираторных параметров при нарастающей гипоксии у интактных животных и с повышенным системным уровнем провоспалительных цитокинов.

3. Изучение роли нитрергических механизмов в реализации влияний ИЛ-1β, как ключевого провоспалительного цитокина, на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.
4. Изучение роли циклооксигеназных путей в обеспечении влияния ИЛ-1β на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.
5. Исследование влияния повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов на устойчивость организма к острой быстро нарастающей гипоксии.

Научная новизна

Разработана модель гипоксического апноэ, которая в сочетании с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов создает физиологические условия близкие к развитию острой дыхательной недостаточности при системной воспалительной реакции. Совокупность полученных данных свидетельствует о роли иммунной системы в регуляции кардиореспираторной функции. Впервые проведено изучение сопряженных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем на действие острой быстро нарастающей гипоксии в условиях повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов. Выявлены причины нарушения стабильности регуляторных механизмов кардиореспираторной системы, возникающие в результате развития острого гипоксического состояния. Впервые показано, что повышенный системный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β ослабляет устойчивость к острой нарастающей гипоксии, что проявляется в ухудшении возможности спонтанного возобновления дыхания после апноэ и повышении уровня летальности в постгипоксическом периоде. Получены новые данные о роли циклооксигеназных (ЦОГ) и нитрергических (NO) механизмов в кардиореспираторных реакциях на острую нарастающую гипоксию. Установлено, что основной причиной снижения устойчивости к острой гипоксии, развивающейся на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1β, является активация циклооксигеназных путей, способствующая усилению синтеза простагландинов.

Теоретическое и практическое значение работы.

Результаты, полученные в проведенном исследовании, вносят вклад в решение фундаментальных проблем физиологии: исследованию роли иммунной системы в регуляции физиологических функций и изучению механизмов влияния острой гипоксии на кардиореспираторную систему. Полученные экспериментальные данные раскрывают особенности межсистемных взаимодействий системы дыхания и кровообращения в условиях сочетанного действия на организм прогрессивно нарастающей гипоксии и гиперцитокинемии. Конкретизируются механизмы влияния этих факторов на функцию кардиореспираторной системы. Представленные экспериментальные данные в значительной степени расширяют и

дополняют существующие представления о роли системы иммунитета в регуляции висцеральных функций.

Практическую значимость приобретают выявленные интегративные реакции дыхательной и сердечно-сосудистой системы на острую гипоксию при повышенном системном уровне провоспалительных цитокинов, что следует учитывать при разработке методов терапии острых воспалительных заболеваний дыхательной системы. Данные свидетельствующие, что диклофенак - нестероидный противовоспалительный препарат повышает устойчивость к острой гипоксии и значительно снижает уровень летальности при сочетанном развитии гипоксии и гиперцитокинемии, могут послужить основанием для новых подходов к тактике лечения системных воспалительных заболеваний с сопутствующей гипоксемией. Результаты исследования могут быть использованы в курсах лекций по иммунологии и физиологии висцеральных систем.

Разработанная экспериментальная модель прогрессивно нарастающей острой гипоксии может быть использована для исследования влияния физиологически активных веществ на функциональное состояние организма.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Остановка дыхания при действии острой быстро нарастающей гипоксии происходит вследствие ослабления активности центральных ритмогенерирующих механизмов. На начальной стадии развития острой гипоксии наблюдается увеличение вентиляции легких за счет роста дыхательного объема, при стабильном уровне частоты дыхания и артериального давления. Завершающая стадия характеризуется прогрессирующим снижением артериального давления и частоты дыхательных движений.

2. Повышение системного уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1β модулирует реакции кардиореспираторной системы на острую гипоксию, снижает возможность спонтанного восстановления дыхания и выживаемость животных в постгипоксическом периоде.

3. Ингибирование нитрергической активности устраняет влияние ИЛ-1β на артериальное давление и насыщение артериальной крови кислородом, но не восстанавливает компенсаторный прирост легочной вентиляции при острой гипоксии и не снижает уровень летальности в постгипоксическом периоде.

4. Ингибирование циклооксигеназной активности ослабляет угнетающее действие ИЛ-1β на компенсаторные возможности системы внешнего дыхания при острой гипоксии, стабилизирует артериальное давление и насыщение артериальной крови кислородом, снижает летальность в постгипоксическом периоде.

Апробация результатов.

Основные результаты работы были доложены: на Межвузовской конференции «Герценовские чтения» (2-6 апреля 2012, Санкт-Петербург), II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2012), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем» (25-28 сентября 2012, Санкт-Петербург), XXII Съезде Физиологического Общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 16-20 сентября 2013); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS International Congress) (Мюнхен, Германия 15-19 сентября 2014); IV съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 8-12 октября 2014); Всероссийской конференции с международным участием посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург-Колтуши, 8-10 декабря 2015); XIX-международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье » (Санкт-Петербург, 23 апреля 2016); XIII Всероссийской школе-семинаре с международным участием «Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт-Петербург, 24-28 октября 2016); XXV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018» (Москва, 9-13 апреля 2018); XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 14 апреля 2018); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS International Congress) (Париж, Франция, 15-19 сентября 2018); XXV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2019» (Санкт-Петербург, 28-29 марта 2019); XXII Международной медико-биологичесой конференции молодых исследователей. «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 20 апреля 2019); XIV Всероссийской школе-семинаре с международным участием «Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания» (Санкт-Петербург, 14-17 октября 2019); VII Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 27-31 мая 2019); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS International Congress) (Вена, Австрия 7-9 сентября 2020); Всероссийской конференции с международным участием, посвящённая 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, 9-11 декабря 2020); XXVI Всероссийской конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки -медицине» (Минск, 8 октября 2021).

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 43 печатные работы, в том числе 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в изданиях входящих в базы RSCI, Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора.

Автор принимала непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, составлении плана исследования, проведении литературного анализа изучаемой проблемы, обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций. Все серии экспериментов, статистическая обработка полученных данных и их предварительный анализ проведены автором лично.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Объект и методы исследований», «Результаты и их обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Текст диссертации изложен на 146 страницах печатного текста, сопровождается 40 рисунками, 8 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 220 источников, в том числе 143 зарубежных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

"Работа проведена на животных из ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН”. Работа выполнена в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Европейская конвенция, 19.07.2014) и требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Исследование проведено на 122 лабораторных крысах-самцах Wistar, массой 250-300 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана (1000 мг/кг).

Подготовка животного к эксперименту.

При достижении необходимого уровня анестезии проводили трахеостомию, катетеризацию общей сонной артерии и бедренной вены, пероральное введение катетера в пищевод, наложение игольчатых электродов для регистрации ЭКГ, введение датчика ректальной температуры. Температура тела крысы поддерживалась на уровне 37-38ºС.

Методы регистрации физиологических параметров.

Для регистрации параметров внешнего дыхания использовался *пневмотахографический* метод. Электронная интеграция пневмотахографической кривой позволяла автоматически

получать спирограмму и вычислять дыхательный объем (ДО). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали, как произведение ДО на частоту дыхания (ЧД).

Метод *пульсоксиметрии* использовался для неинвазивного мониторинга насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2).

Метод *баллонографии* применяли для регистрации инспираторных колебаний внутригрудного (плеврального) давления (ВГД).

Метод *электрокардиографии* - для регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Метод *катетеризации* сосудов – для регистрации артериального давления (общая сонная артерия) и инъекций исследуемых препаратов (бедренная вена).

Метод *«возвратного дыхания»* использовали для создания модели гипоксического апноэ - прогрессивно нарастающей острой гипоксии (рис. 1). Принцип метода заключается в дыхании в замкнутом цикле, т.е. вдох и выдох производится из/в емкости объемом 100 см^3, заполненной воздухом. В результате по мере возвратного дыхания фракционная концентрация кислорода (F_IO_2) в дыхательной газовой смеси прогрессивно снижалась, а избыток CO_2 (F_ICO_2) адсорбировали из дыхательной смеси химическим поглотителем. Гипоксическое воздействие проводили до прекращения дыхательных движений (гипоксическое апноэ). После остановки дыхания крыс переводили на дыхание воздухом. Регистрировали: продолжительность дыхания до полной остановки (время жизни), F_IO_2 во вдыхаемой газовой смеси в момент остановки дыхания, длительность гипоксического апноэ, способность к спонтанному восстановлению дыхания. F_IO_2 во вдыхаемой газовой смеси регистрировали анализатором кислорода ПГК-06 («Инсовт», Санкт-Петербург), F_ICO_2 - многокомпонентным газоанализатором МАГ- 6П («Эксис», Москва). Поскольку остановка дыхания в экспериментальных группах происходила при разном содержании кислорода, мы учитывали диапазоны степени тяжести острой гипоксии: от 18 до16% - легкая, от 16 до 12% - средняя (умеренная), от 12 до 10% - тяжелая, <9 % - крайне тяжелая.

Графическая регистрация всех физиологических параметров (внутригрудного давления, артериального давления, пневмотахограммы), калибровка и анализ экспериментальных данных производились с использованием аппаратно-программного комплекса “Biograph” (ГУАП, Санкт-Петербург), совмещенного с персональным компьютером IBM PC.

Рис. 1. Регистрация пневмотахограммы (ПТГ) и внутригрудного давления (ВГД) в процессе прогрессивного нарастания гипоксии (от нормоксии до апноэ) у интактных крыс. Характерный опыт.

Экспериментальный протокол.

Для повышения системного уровня циркулирующих цитокинов использовались ИЛ-1β (1,5 мкг/кг), ФНО-α (40 мг/кг), ИЛ-6 (30 мкг/кг). Контрольным животным вводили внутривенно 1 мл физиологического раствора. При исследовании роли простагландинов и оксида азота использовали ингибиторы: диклофенак (0,5 мг/кг) и L-NAME (10 мг/кг), которые вводились за 10 минут до инъекции ИЛ-1β.

Общая продолжительность эксперимента составляла 110-120 минут. В начале опыта регистрировали фоновые значения параметров при дыхании атмосферным воздухом (15 мин), затем вводили исследуемый препарат. Через 70 мин после инъекции крысу подключали к системе возвратного дыхания и проводили тестирование острой нарастающей гипоксией. После апноэ крысу отключали от системы возвратного дыхания и регистрировали изучаемые параметры в восстановительном периоде.

Статистическая обработка данных.

Статистический анализ данных производился с использованием пакетов программы Statistica 10.0 (Windows) и Microsoft Office Excel 2020. Оценку достоверности различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия принимали за статистически значимые при $p<0,05$. Данные на рисунках и в таблице представлены в виде среднего значения ± ошибка средней (M±SE).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакции кардиореспираторной системы интактных животных на острую нарастающую гипоксию.

Основной задачей первого этапа работы явилось изучение динамики параметров внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы в процессе прогрессивного нарастания гипоксии у крыс контрольной группы. В таблице 1 представлены исходные значения кардиореспираторных параметров у интактных крыс при дыхании атмосферным воздухом.

Таблица 1

Средние значения параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях нормоксии (n=14).

ДО (мл)	ЧД (мин $^{-1}$)	МОД (мл/мин)	ВГД (см вод. ст)	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (мин $^{-1}$)	SpO_2 (%)
0,9±0,09	113±9	101±9	0,6±0,1	102±8	310±18	97±2,1

Динамика объемно-временных параметров внешнего дыхания при острой нарастающей гипоксии.

Особенности динамики объемно-временных параметров внешнего дыхания позволили выделить в процессе развития острой нарастающей гипоксии две фазы – фазу компенсации и фазу декомпенсации (рис. 2). В первой фазе (фаза компенсации), при гипоксии легкой и средней степени (снижение F_IO_2 до 12%), наблюдалось компенсаторное увеличение вентиляции легких. При этом рост МОД происходил за счет увеличения дыхательного объема, при стабильном уровне частоты дыхания. Максимальный прирост МОД в фазе компенсации составил 143±13%. Во второй фазе (фаза декомпенсации), при тяжелой степени гипоксии (F_IO_2 <10%), происходило угнетение легочной вентиляции. При этом дыхательный объем продолжал возрастать, уменьшение МОД происходило исключительно вследствие уменьшения частоты дыхания, что указывает на ослабление активности ритмогенерирующих нейронов дыхательного центра. Непосредственно перед остановкой дыхания, при снижении F_IO_2 до 3 - 4%, наблюдался переход на терминальный тип дыхания – гаспинг, характеризующийся редкими и резкими судорожными вдохами. Данный тип дыхания свидетельствует о нарушении работы генератора дыхательного ритма. В постгипоксическом периоде наблюдалось спонтанное восстановление дыхания, выживаемость животных составляла 100 %. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов, полученных в исследованиях с гипоксическим воздействием (Corne et al., 2003; Сафонов, 2004), что свидетельствует об адекватности разработанной нами экспериментальной модели гипоксического апноэ.

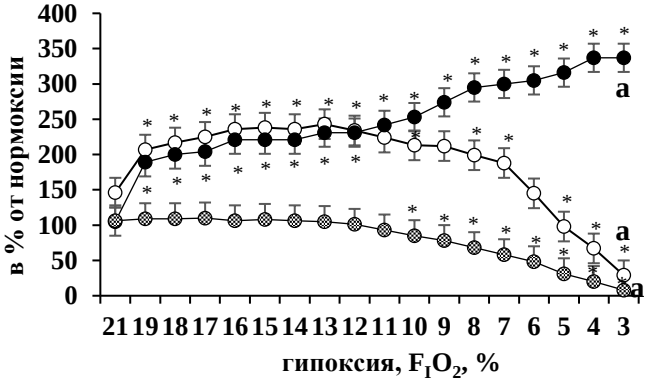


Рис. 2. Динамика ДО, ЧД и МОД в процессе нарастания острой гипоксии (n=14).
По оси абсцисс - фракционное содержание O_2; *по оси ординат* - изменения дыхательного объема, частоты дыхания и минутного объема дыхания.
* - p<0,05 по сравнению с нормоксией.
Белые маркеры - минутный объем дыхания, черные - дыхательный объем, серые - частота дыхания, а - апноэ.

Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений при острой нарастающей гипоксии.

В фазе компенсации, при гипоксии умеренной и средней степени, артериальное давление и частота сердечных сокращений поддерживались на стабильном уровне. Величина САД составляла 102±9 мм рт. ст., ЧСС - 321±18 уд/мин. Достоверное снижение этих показателей наблюдалось при тяжелой степени гипоксии в фазе декомпенсации и совпадало по времени с

резким угнетением легочной вентиляции. Насыщение крови кислородом в этот период не превышало 50%. Непосредственно перед остановкой дыхания САД снижалось до 39±3 мм рт. ст., ЧСС - до 220±18 уд/мин, SpO_2 – до 45 - 30 % (рис.3).

Результаты этой части исследования позволяют сделать вывод, что остановка дыхания при острой нарастающей гипоксии происходит вследствие угнетения центральных механизмов регуляции дыхания и, прежде всего, активности ритмогенерирующих структур дыхательного центра. Снижение вентиляции легких, частоты дыхания, артериального давления и частоты сердечных сокращений наблюдается при тяжелой степени гипоксии в фазе декомпенсации.

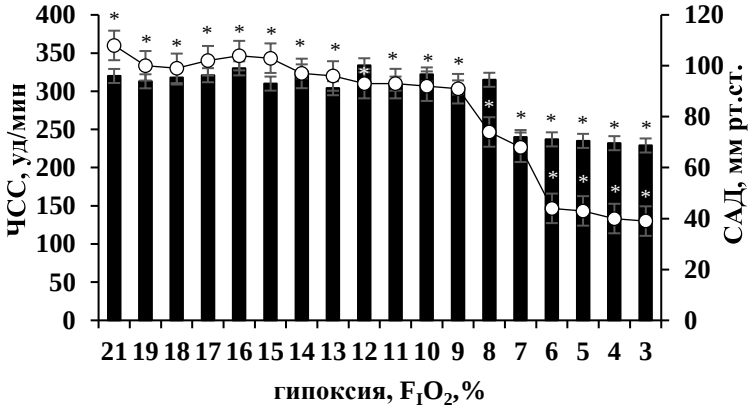


Рис. 3. Динамика среднего артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в процессе нарастания острой гипоксии (n=14).
По оси абсцисс: процентное содержание кислорода в дыхательной смеси (F_IO_2);
по оси ординат: слева – ЧСС (черные столбики), справа – САД (белые маркеры)
* - $p<0,05$ по сравнению с нормоксией.

Реакции кардиореспираторной системы на острую нарастающую гипоксию при повышении системного уровня провоспалительных цитокинов.

Как известно, при развитии системного воспаления повышается циркуляторный уровень целого ряда провоспалительных цитокинов. При этом ключевыми провоспалительными цитокинами, экспрессия которых усиливается в острой фазе и в наибольшем количестве при развитии иммунного ответа, являются ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α. Поэтому в задачи исследования входило проведение сравнительной оценки влияния данных цитокинов на показатели дыхания и кровообращения при нормоксии для выяснения того, какой их данных цитокинов оказывает преобладающее влияние на кардиореспираторную систему.

Результаты показали, что наиболее выраженные изменения показателей внешнего дыхания были вызваны введением ИЛ-1β. При действии ИЛ-1β наблюдалось увеличение МОД (на 189%) и ЧД (на 13%). ИЛ-6 не вызывал статистически значимых изменений дыхательных параметров, а увеличение МОД и ДО после введения ФНО-α было достоверно ниже, чем после введения ИЛ-1β (рис. 4, А). В группе крыс с повышенным уровнем ИЛ-1β наблюдалось также достоверное снижение САД до 62 ± 5 мм рт. ст., т.е. на 38% по сравнению с контролем. В отличие от действия ИЛ-1β ИЛ-6 и ФНО-α не изменяли величины САД. Статистически значимых отличий

SpO_2 между группами с ИЛ-6 и ИЛ-1β не выявлено. У животных с ФНО-α сатурация не изменялась по сравнению с контрольными значениями (рис.4, Б).

Таким образом, результаты сравнительной оценки дают основание полагать, что наиболее выраженным действием на кардиореспираторную систему обладает ИЛ-1β. Учитывая этот факт, в дальнейшем основное внимание было направлено на изучение влияния ИЛ-1β, как ключевого цитокина на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.

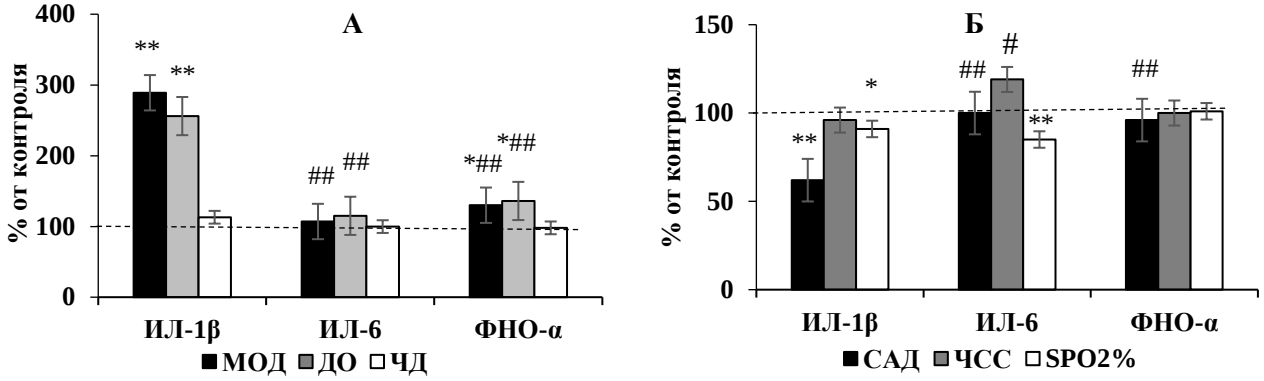


Рис. 4. Влияние ИЛ-1 β, ИЛ-6 и ФНО-α на параметры кардиореспираторной системы при дыхании атмосферным воздухом.
По оси абсцисс – экспериментальные группы животных с повышенным уровнем ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α; *по оси ординат* – А - МОД, ДО, ЧД; Б - САД, ЧСС, SpO_2 в % от контроля. (n=14 в каждой группе)
** - p<0,001 – по сравнению с контролем, # - p<0,001- по сравнению с ИЛ-1β
За 100% принята контрольная группа животных

Реакции дыхательной и сердечно-сосудистой системы на нарастающую гипоксию при повышении системного уровня ИЛ-1β.

Исследование особенностей сочетанного влияния повышенного уровня ИЛ-1β и острой гипоксии на респираторную и сердечно-сосудистую системы показало, что динамика показателей кардиореспираторной системы в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии в контрольной группе животных отличались от изменений, зарегистрированных в группе с повышенным системным уровнем ИЛ-1β.

Модуляция влияния острой нарастающей гипоксии на систему внешнего дыхания при действии ИЛ-1β.

Было установлено, что на фоне действия ИЛ-1β прирост МОД на стадии компенсации гипоксии имел менее выраженный характер по сравнению с контрольной группой. Так если в контроле при гипоксии средней и умеренной степени (15% и 12%) прирост МОД увеличивался с среднем на 60%, то на фоне действия ИЛ-1β прирост вентиляции легких при той же величине гипоксического стимула не превышал 20%, т.е. снижался в три раза. Снижение прироста МОД происходило за счет снижения прироста ДО, обусловленного соответствующим снижением

прироста ВГД. Динамика ЧД практически не имела различий между группами. Остановка дыхания в экспериментальной группе наступала раньше, чем в контрольной, при меньшей величине гипоксического стимула (рис.5, 6). Спонтанное восстановление дыхания в постгипоксическом периоде у крыс экспериментальной группы наблюдалось только в 50% случаев, тогда как в контрольной группе дыхание восстанавливалось у всех животных.

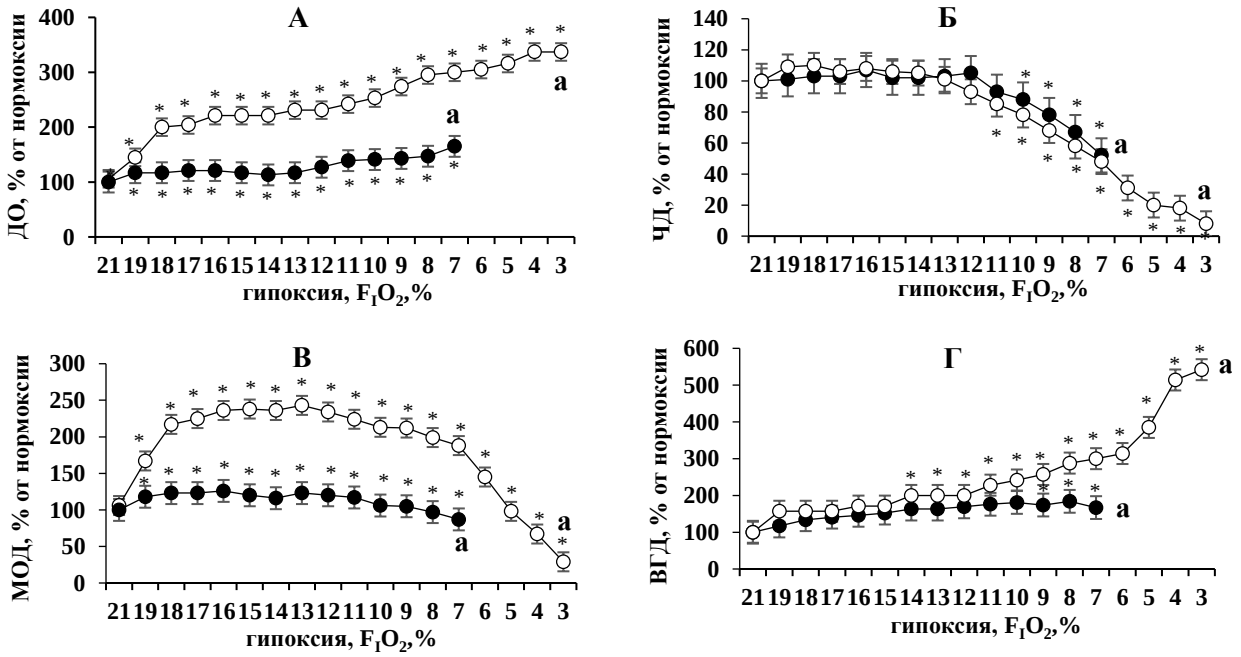


Рис. 5. Динамика параметров внешнего дыхания в процессе нарастающей гипоксии.
По оси абсцисс: содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F_IO_2);
По оси ординат: А – дыхательный объем (ДО), Б – частота дыхания (ЧД), В – минутный объем дыхания (МОД), Г – внутригрудное давление (ВГД). а - апноэ.
Белые маркеры – контрольная группа (n=14), черные – экспериментальная (ИЛ-1β), (n=14).
* - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

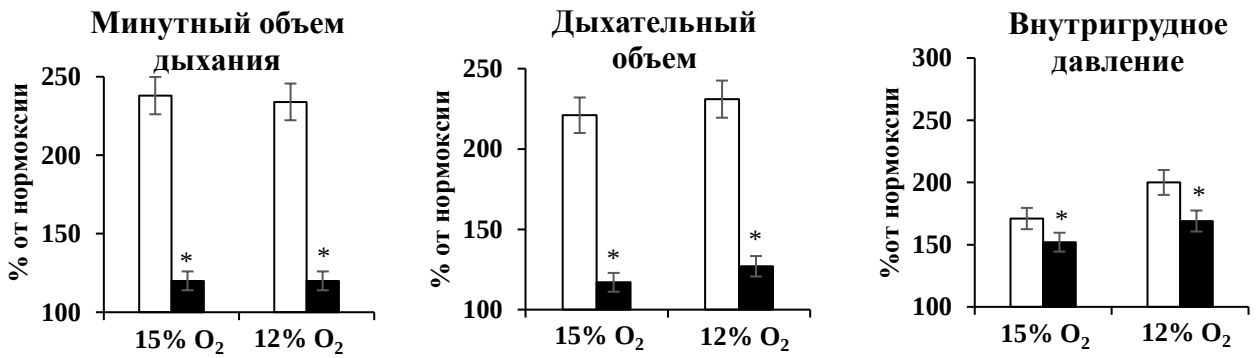


Рис. 6. Влияние ИЛ-1β на компенсаторный прирост показателей внешнего дыхания при острой гипоксии средней и тяжелой степени.
Белые столбики – контрольная группа (n=14), черные – экспериментальная группа (ИЛ-1β) (n=14). * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Влияние ИЛ-1β на динамику артериального давления, частоты сердечных сокращений и насыщение артериальной крови кислородом в условиях нарастающей гипоксии.

По мере нарастания гипоксии наблюдалось постепенное снижение среднего артериального давления. В контрольной группе оно изменялось от 120 мм рт. ст. при нормоксии до 90 мм рт. ст. при среднем и умеренном уровне гипоксии. Достоверное падение САД происходило лишь при тяжелой степени гипоксии, при этом наиболее резкое снижение величины артериального давления (до 68±3 мм рт. ст.) наблюдалось при содержании кислорода во вдыхаемой газовой смеси менее 6%. У экспериментальной группы животных САД резко снижалось еще в условиях дыхания воздухом, сразу после введения ИЛ-1β (от 110±12 мм рт. ст. до 68±9 мм рт. ст.) и постепенно уменьшалось до 40 мм рт. ст. перед остановкой дыхания (рис.7).

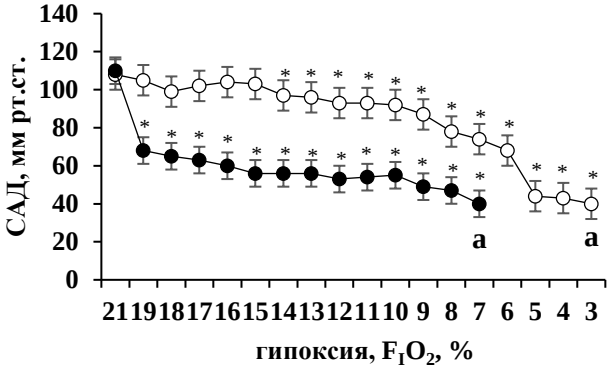


Рис. 7. Динамика среднего артериального давления в процессе нарастающей острой гипоксии.
Белые маркеры – контрольная группа (n=14), черные маркеры – экспериментальная группа (ИЛ-1β), (n=14). * - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

При нарастающей гипоксии различий в динамике изменений частоты сердечных сокращений между контрольной и экспериментальной группой не отмечалось. В обеих группах при средней и умеренной степени гипоксии ЧСС поддерживалась на стабильном уровне 330 ± 15 уд/мин. В обеих группах достоверное снижение ЧСС (на 28±7%) наблюдалось лишь при тяжелой степени гипоксии.

В процессе прогрессивно нарастающей гипоксии наблюдалось снижение насыщения артериальной крови кислородом. При средней и умеренной степени гипоксии (снижение F_IO_2 до 12%) уровень SpO_2 в экспериментальной группе животных не отличался от значений в контрольной группе (рис. 8). Однако тяжелая степень гипоксии (F_IO_2 ниже 12%) приводила к более значительному падению SpO_2 в группе с повышенным уровнем ИЛ-1β по сравнению с контрольной группой. Так, перед остановкой дыхания у контрольных животных (при F_IO_2 3%) SpO_2 соответствовало 39±5%, тогда как в экспериментальной группе SpO_2 в момент остановки дыхания (при F_IO_2 7%) не превышало 26 ± 4%. Следует отметить, что в контрольной группе величина SpO_2 при такой же степени гипоксии (F_IO_2 7%) поддерживалось на уровне 60%, т.е. в два раза превышала уровень SpO_2 у экспериментальных животных.

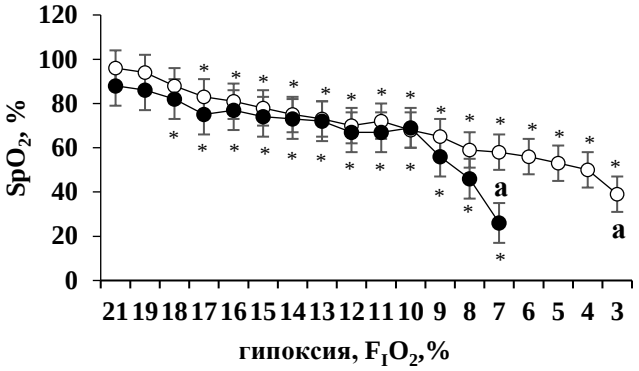


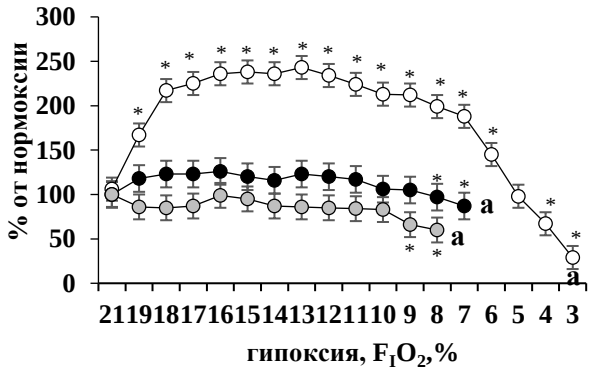
Рис. 8. Динамика насыщения артериальной крови кислородом в процессе нарастающей острой гипоксии.
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2).
Белые маркеры - контрольная группа (n=14), черные маркеры – группа с повышенным системным уровнем ИЛ-1β (n=14). * - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, было установлено, что в условиях нормоксии повышение системного уровня ИЛ-1β вызывает увеличение минутной вентиляции легких, дыхательного объема и частоты дыхания при одновременном снижении артериального давления и насыщения крови кислородом. При острой нарастающей гипоксии ИЛ-1β ослабляет компенсаторные возможности системы внешнего дыхания и снижает устойчивость организма к действию гипоксии. Остановка дыхания происходит раньше по времени и при большей концентрации O_2 во вдыхаемой смеси, ослабевает способность к спонтанному восстановлению дыхания в постгипоксическом периоде, ухудшается выживаемость животных.

Роль оксида азота в механизмах влияния ИЛ-1β на резистентность к острой нарастающей гипоксии.

Известно, что влияние цитокинов на физиологические функции может быть опосредовано множественными путями, в том числе посредством усиления синтеза оксида азота (NO). Учитывая, что NO играет существенную роль в адаптации к гипоксии, мы предположили, что NO-зависимые механизмы могут вызывать изменения в реакциях кардиореспираторной системы на острую гипоксию, наблюдаемые в наших экспериментах при повышении системного уровня ИЛ-1β. Для проверки этого предположения была проведена серия экспериментов, в которых внутривенное введение ИЛ-1β производилось после предварительной инъекции L-NAME – неселективного ингибитора синтаз оксида азота.

Влияние ИЛ-1β на динамику респираторных параметров при острой нарастающей гипоксии на фоне действия L-NAME.



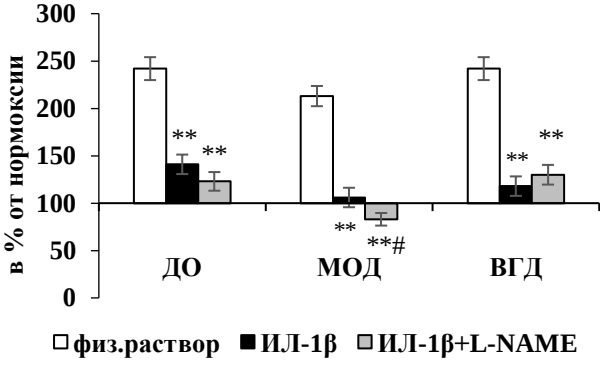


Рис. 9. Динамика минутного объема дыхания в процессе нарастания острой гипоксии в контроле (белые маркеры), при действии ИЛ-1β (черные маркеры), при сочетанном введении ИЛ-1β и L-NAME (серые маркеры).
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: минутный объем дыхания. * - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

Рис. 10. Компенсаторные изменения параметров дыхания при тяжелой степени гипоксии (10%) в контроле, при действии ИЛ-1β и ИЛ-1β+L-NAME.
По оси абсцисс: дыхательный объем, минутный объем дыхания, внутригрудное давление. ** - p<0,001-достоверные различия между контрольной и экспериментальными группами. # - p<0,001 – по сравнению с ИЛ-1β

Подавление NO-синтазной активности не устраняло влияния ИЛ-1β на динамику МОД при острой гипоксии (рис. 9). В группе с комбинированным введением ИЛ-1β и L-NAME так же, как и при действии ИЛ-1β снижались приросты МОД, ДО и ВГД на гипоксию по сравнению с контрольной группой. Так, при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси до 10% (тяжелая степень гипоксии) прирост ДО в контроле составил 140 ± 11%, у крыс с повышенным уровнем ИЛ-1β - 40 ± 4%, при сочетанном действии ИЛ-1β и L-NAME - 23 ± 5%. Влияние L-NAME не устраняло и снижения гипоксического прироста ВГД, вызванного влиянием ИЛ-1β: в контроле он составил 220 ± 17%, а в группах с ИЛ-1β и ИЛ-1β + L-NAME не более 30±5% (рис. 10).

Апноэ в группе с ИЛ-1β+L-NAME наступало при той же степени гипоксии, что и в группе с ИЛ-1β, т.е. при снижении F_IO_2 до 7-8%. Выживаемость в постгипоксическом периоде при блокировании NO-синтазной активности оставалась ниже, чем в контрольной группе: спонтанное восстановление дыхания происходило только в 25% случаев.

Влияние ИЛ-1β на динамику САД и SpO_2 при острой гипоксии на фоне действия L-NAME.

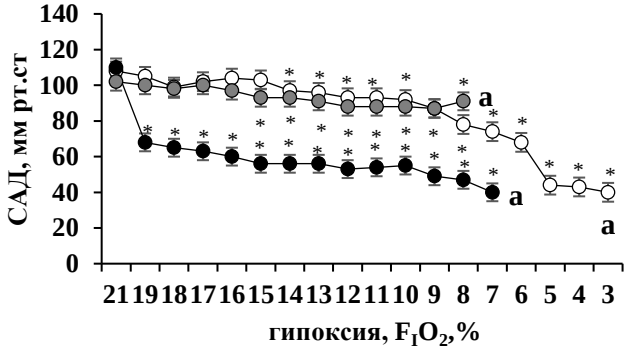


Рис. 11. Динамика САД в процессе нарастания острой гипоксии в контроле (белые маркеры), при действии ИЛ-1β (черные маркеры) и ИЛ-1β+L-NAME (серые маркеры).
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: среднее артериальное давление (мм рт. ст.).
* - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

Ингибирование NO-синтазной активности устраняло влияние ИЛ-1β на величину среднего артериального давления. Динамика артериального давления в группе ИЛ-1β+L-NAME полностью соответствовала динамике в контрольной группе (рис. 11). Это позволяет утверждать, что снижение САД при повышении системного уровня ИЛ-1β вызвано увеличением синтеза NO, которое происходит при взаимодействии ИЛ-1β с соответствующими рецепторами, локализованными на клетках сосудистого эндотелия.

Следует также отметить, что в момент остановки дыхания величина САД в группе ИЛ-1β+L-NAME достигала 91±5 мм рт. ст., т.е. была более чем в два раза выше величины САД в группе с повышенным уровнем только ИЛ-1β (39±4 мм рт. ст.). Тем не менее остановка дыхания в этих группах происходила раньше, чем в контрольной группе и при одинаковой величине гипоксического стимула (F_IO_2 7-8 %). Кроме того, повышение системного уровня ИЛ-1β после введения L-NAME не влияло и на степень снижения насыщения артериальной крови кислородом при гипоксии. Так, например, при тяжелой степени гипоксии (F_IO_2 10%) SpO_2 в группе с ИЛ-1β составляло 56%, а у крыс с ИЛ-1β+L-NAME соответствовало 72%.

Таким образом несмотря на то, что ингибирование NO-синтазной активности устраняло влияние ИЛ-1β на артериальное давление и насыщение крови кислородом, эти параметры поддерживались на том же уровне, что и в контрольной группе, гипоксическое апноэ наступало раньше, чем в контроле и выживаемость животных в постгипоксическом периоде также снижалась. Это указывает на то, что гипотензия и уменьшение насыщения крови кислородом при повышении системного уровня ИЛ-1β не является основной причиной снижения устойчивости к острой прогрессирующей гипоксии, которое наблюдается при сочетанном действии гипоксии и ИЛ-1β.

Роль циклооксигеназных путей в механизмах влияния ИЛ-1β на резистентность к острой нарастающей гипоксии.

Целью следующего этапа исследования явилось изучение роли циклооксигеназных путей в модуляции реакций кардиореспираторной системы на острую гипоксию на фоне повышенного уровня ИЛ-1β. В этих опытах внутривенное введение ИЛ-1β производилось после предварительной инъекции диклофенака (ДФ) - неселективного блокатора циклооксигеназ.

Влияние ИЛ-1β на параметры системы внешнего дыхания при острой нарастающей гипоксии на фоне действия диклофенака.

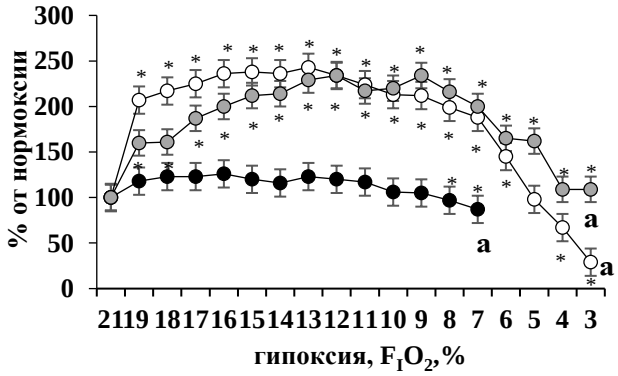


Рис. 12. Динамика минутного объема дыхания в процессе нарастания острой

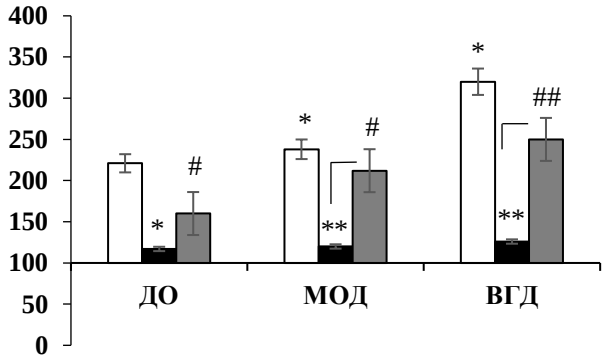


Рис. 13. Изменения параметров внешнего дыхания при F_IO_2 15% в контроле, на фоне влияния ИЛ-1β и ИЛ-1β+ДФ

гипоксии в контроле, на фоне влияния ИЛ-1β и ИЛ-1β+ДФ
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: минутный объем дыхания.
Контроль (n=14) - белые маркеры, ИЛ-1β (n=14) – черные, ИЛ-1β+ДФ (n=14) – серые.
* - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

По оси абсцисс: исследуемые группы: контроль – белые столбики, ИЛ-1β – чёрные, ИЛ-1β+ДФ – серые; *по оси ординат*: ДО, МОД и ВГД в %. 100% - величина параметров при нормоксии.
* - $p<0.05$; ** - $p<0.001$ по сравнению с контролем; # - $p<0.05$; ## - $p<0.01$ между экспериментальными группами. (n=14)

При нарастающей гипоксии характер динамики МОД при сочетанном действии ИЛ-1β и диклофенака соответствовал динамике в контрольной серии экспериментов (рис. 12). Достоверных различий в изменении параметров внешнего дыхания при нарастающей гипоксии в контрольной группе и группе с сочетанным введением ИЛ-1β и диклофенака не наблюдалось. Влияние диклофенака ослабляло угнетающее действие ИЛ-1β на гипоксические приросты параметров дыхания (рис. 13). Апноэ регистрировалось при той же степени гипоксии, что и в контрольной серии (F_IO_2 3 - 4 %). Спонтанное восстановление дыхания в постгипоксическом периоде происходило у всех животных.

Влияние ИЛ-1β на динамику САД и SpO_2 в условиях острой гипоксии на фоне действия диклофенака.

Динамика САД в группе ИЛ-1β+ДФ достоверно не отличалась от контроля. При F_IO_2 10% у крыс с ИЛ-1β + ДФ так же, как и в контрольной группе достоверного снижения САД не происходило. ЧСС в этой группе соответствовала контрольным значениям.

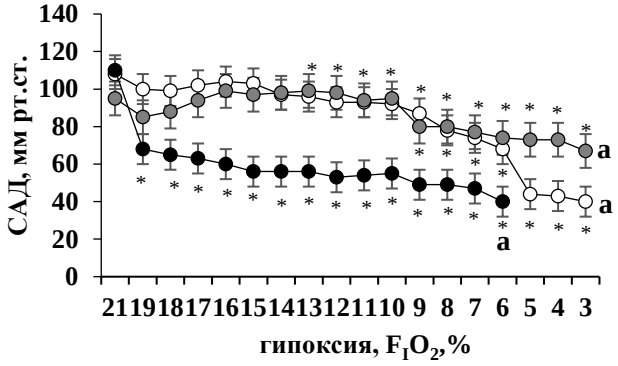


Рис. 14. Динамика САД в процессе нарастания острой гипоксии в контроле, на фоне влияния ИЛ-1β и ИЛ-1β+ДФ
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: САД, мм рт. ст. Контроль (n=14) - белые маркеры, ИЛ-1β (n=14) – черные, ИЛ-1β+ДФ (n=14) – серые.
* - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

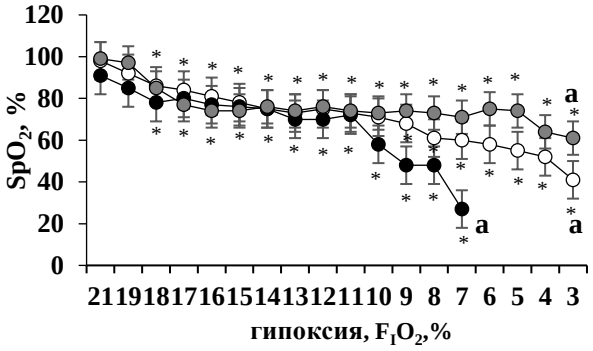


Рис. 15. Динамика SpO_2% в процессе нарастания острой гипоксии на фоне влияния ИЛ-1β и ИЛ-1β+ДФ
По оси абсцисс: содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси; *по оси ординат*: SpO_2%. Контроль (n=14) - белые маркеры, ИЛ-1β (n=14) – черные, ИЛ-1β+ДФ (n=14) – серые. * - p<0,05 – по сравнению с контрольной группой.

Предварительное введение диклофенака не только ослабляло влияние ИЛ-1β на респираторный компонент реакции на нарастающую гипоксию, но и практически полностью устраняло его влияние на динамику САД, SpO_2 и ЧСС. Достоверных различий в динамике этих показателей между контрольной группой животных и с сочетанным введением ИЛ-1β и диклофенака не выявлено (рис. 14, рис. 15).

Таким образом, результаты этой части исследования показали, что ингибирование циклооксигеназной активности устраняет влияние ИЛ-1β на параметры внешнего дыхания при нормоксии и ослабляет угнетающее влияние ИЛ-1β на рефлекторное усиление вентиляции легких при гипоксии. При ингибировании циклооксигеназной активности повышение системного уровня ИЛ-1β не вызывает существенных сдвигов артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также не влияет на степень снижения сатурации при нарастающей гипоксии.

Влияние ИЛ-1β на коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Для количественной оценки устойчивости к гипоксии в разных группах животных был использован коэффициент индивидуальной устойчивости (КИУ) (рис. 16). Расчеты показали, что при повышении системного уровня ИЛ-1β величина КИУ снижалась в 3 раза по сравнению с контролем. В группе с предварительным введением диклофенака действие ИЛ-1β не вызывало снижения КИУ, тогда как в группе с предварительным введением L-NAME величина КИУ была по-прежнему значительно ниже, чем в контроле.

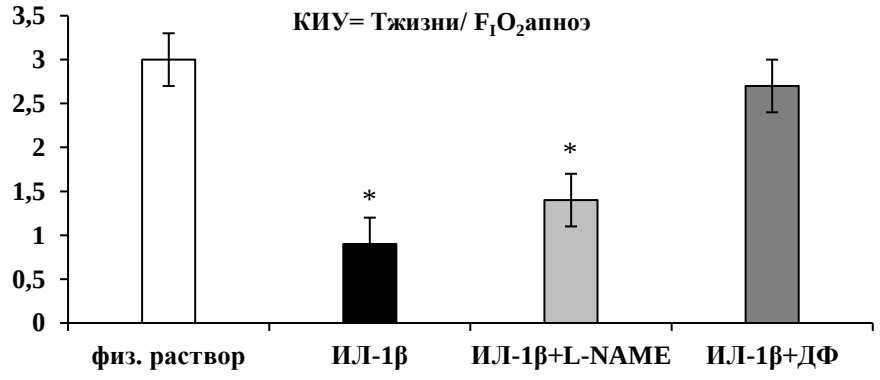


Рис.16. Коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии (КИУ).
$T_{жизни}$ - продолжительность периода от начала гипоксического воздействия до остановки дыхания (мин). F_IO_2 - фракционное содержание кислорода в дыхательной смеси в момент остановки дыхания. *По оси абсцисс* – экспериментальные группы; *по оси ординат* – КИУ (n=14 в каждой группе)

Полученные данные указывают на то, что ингибирование синтеза оксида азота не влияет на изменение величины КИУ при действии ИЛ-1β, тогда как ингибирование циклооксигеназной активности, подавляющее синтез простагландинов, повышает его до контрольного уровня. Полученные данные позволяют сделать вывод, что основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой нарастающей гипоксии на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1β, является активация циклооксигеназных путей, вызывающая усиление синтеза простагландинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффект быстрого динамического развития острой гипоксии, который создавался в наших экспериментах при помощи метода возвратного дыхания, представляет собой пример сложной по своей природе многокомпонентной реакции кардиореспираторной системы. По мере развития острого гипоксического состояния у интактных крыс наблюдались последовательно развивающиеся фазы ответной реакции кардиореспираторной системы: увеличение вентиляции легких на фоне стабильного артериального давления (фаза компенсации), уменьшение частоты дыхания и вентиляции на фоне снижения артериального давления (фаза декомпенсации), терминальный тип дыхания (гаспинг) и остановка дыхания (апноэ). Было установлено, что эта реакция регулярно воспроизводится, поэтому может быть использована для исследования влияния физиологически активных веществ на гипоксические реакции кардиореспираторной системы.

Результаты исследования указывают на то, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, и, в частности ИЛ-1β, усиливает неблагоприятное воздействие острой нарастающей гипоксии на кардиореспираторную систему. При этом снижение устойчивости организма к острой гипоксии под действием ИЛ-1β проявляется в ослаблении компенсаторного увеличения легочной вентиляции, резком снижении артериального давления, уменьшении насыщения артериальной крови кислородом, более ранней остановке дыхания (апноэ), при меньшей степени гипоксии, в затруднении спонтанного восстановления дыхания и повышении уровня летальности в постгипоксическом периоде.

Анализируя причины более раннего возникновения апноэ у животных с повышенным уровнем ИЛ-1β, следует отметить, что одинаковая степень гипоксии вызывала более значимое снижение насыщения артериальной крови кислородом у экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Возможно, именно этот факт и являлся первопричиной более ранней остановки дыхания при действии ИЛ-1β. Однако, как показали наши дальнейшие исследования, гипотензия и ухудшение сатурации не являлось основным фактором, определяющим снижение резистентности к гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1β. Повышение артериального давления и сатурации до контрольных значений при ингибировании синтеза

оксида азота не приводило к снижению летальности у животных с повышенным уровнем ИЛ-1β, восстановлению вентиляционной реакции на гипоксию и повышению устойчивости к гипоксии (КИУ). Вместе с тем, резкое снижение артериального давления при действии ИЛ-1β еще в нормоксических условиях и его повышение до контрольных значений при ингибировании NO-синтаз свидетельствуют о том, что NO играет существенную роль в реализации сосудистых эффектов провоспалительных цитокинов.

Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой быстро нарастающей гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1β, является активация циклооксигеназных путей, способствующая усилению синтеза простагландинов. Было установлено, что ингибирование циклооксигеназных путей, ослабляет влияние ИЛ-1β на гипоксический прирост легочной вентиляции, способствует восстановлению до контрольного уровня коэффициента индивидуальной устойчивости к гипоксии и продолжительности дыхания до возникновения гипоксического апноэ, повышает степень выживаемости животных до контрольного уровня. Кроме того, на фоне ослабленного синтеза простагландинов повышение уровня ИЛ-1β не вызывает существенных сдвигов артериального давления, частоты сердечных сокращений и дополнительного снижения сатурации артериальной крови при нарастающей гипоксии. Эти факты свидетельствуют о возможной важной роли простагландинов в регуляции функции кардиореспираторной системы при острой гипоксии, развивающейся на фоне гиперцитокинемии.

Постепенно нарастающее гипоксическое воздействие, которое применялось в нашей работе, занимает существенное место в патогенезе острой дыхательной недостаточности. На основании полученных данных мы предполагаем, что при острой дыхательной недостаточности сочетанное действие острой гипоксии и гиперцитокинемии, так называемого “цитокинового шторма”, может быть одной из существенных причин развития критического состояния, приводящего к летальному исходу вследствие остановки дыхания.

ВЫВОДЫ

1. Остановка дыхания при действии острой нарастающей гипоксии происходит вследствие снижения частоты дыхания на фоне повышенного дыхательного объема, что свидетельствует об угнетении активности ритмогенерирующих структур дыхательного центра.

2. В условиях нормоксии повышение системного уровня ИЛ-1β вызывает увеличение минутной вентиляции легких за счет роста дыхательного объема и частоты дыхания при одновременном снижении артериального давления и насыщения артериальной крови кислородом.

3. Повышение системного уровня ИЛ-1β в условиях острой гипоксии угнетает компенсаторное увеличение легочной вентиляции, способствует более ранней остановке дыхания при меньшей степени гипоксии, снижает возможность спонтанного восстановления дыхания и повышает уровень летальности в постгипоксическом периоде.

4. Основным фактором, способствующим снижению устойчивости организма к действию острой гипоксии при повышенном системном уровне ИЛ-1β является активация циклооксигеназных путей.

5. Причиной резкого снижения артериального давления и насыщения крови кислородом при повышении системного уровня ИЛ-1β при нормоксии и острой гипоксии, является усиленный синтез оксида азота.

6. Гипотензия и уменьшение насыщения крови кислородом, не являются определяющими факторами, вызывающими снижение устойчивости к острой гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1β.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Донина Ж.А., Баранова Е.В. Динамика показателей кардиореспираторной системы и реактивные возможности системы дыхания при быстром нарастании острой гипоксии//Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2013. - № 2. - С. 112-120.
2. Баранова Е.В., Килимник В.А., Донина Ж.А. Резистивность наркотизированных крыс к прогрессирующей нормобарической гипоксии//Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. - № 2. - С. 96-100.
3. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. -Т. 101. - № 10. – С. 1169-1180.
4. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Влияние провоспалительного цитокина интерлейкина 1-β на резистентность организма к острой гипоксии//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2016. - Т. 102. - № 11. - С. 1333-1342.
5. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Влияние различных доз липополисахарида на артериальное давление и насыщение крови кислородом у крыс в условиях нарастающей нормобарической гипоксии//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. - № 10. - С. 1193-1200.

6. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2019. – Т. 105. - № 12. - С. 1514–1525.
7. Баранова Е.В. Влияние провоспалительного цитокина ИЛ-1β на центральные и периферические механизмы регуляции дыхания на фоне тяжелой гипоксии //Медицинский академический журнал. Спецвыпуск. - 2019. - Т. 19. - № 1S. - С. 15-16.
8. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 бета//Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2020. – Т. 106. - № 11. – С. 1400-1411.
9. Донина Ж. А., Баранова Е. В., Александрова Н. П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острофазового ответа (ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии//Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т.107. - № 8. – С. 996–1006.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CO_2 – диоксид углерода

ЦОГ - циклооксигеназа

F_IO_2 – фракционное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси

L-NAME - N-нитро-L-аргинин метилэфир

NO – оксид азота

SpO_2% - насыщение артериальной крови кислородом

САД – среднее артериальное давление

ВГД – внутригрудное давление

ВЖ – время жизни

ДО – дыхательный объем

ДФ – диклофенак

ИЛ-1β – интерлейкин -1β

МОД – минутный объем дыхания

ФНО-α – фактор некроза опухолей α

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений